Gouvernement du Canada
Government of Canada

Évaluation

Groupe des substances contenant du titane

Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada

Juin 2026

Canada

À moins d'avis contraire, il est interdit de reproduire le contenu de cette publication, en totalité ou en partie, à des fins de diffusion commerciale sans avoir obtenu au préalable la permission écrite de l'administrateur du droit d'auteur d'Environnement et Changement climatique Canada. Si vous souhaitez obtenir du gouvernement du Canada les droits de reproduction du contenu à des fins commerciales, veuillez demander l'affranchissement du droit d'auteur de la Couronne en communiquant avec :

Environnement et Changement climatique Canada
Centre de renseignements à la population
12e étage, édifice Fontaine
200, boulevard Sacré-Cœur
Gatineau (Québec) K1A 0H3
Téléphone : 819-938-3860
Ligne sans frais : 1-800-668-6767 (au Canada seulement)
Courriel : enviroinfo@ec.gc.ca

Photo page couverture : © Environnement et Changement climatique Canada

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de l'Environnement et du Changement climatique, 2026

Also available in English

Résumé

En vertu de l'article 68 de la Loi canadienne pour la protection de l'environnement (1999) (LCPE), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé une évaluation des 13 substances formant le groupe des substances contenant du titane. Leur numéro au registre du Chemical Abstracts Service (Nº CAS[1]), leur nom dans la Liste intérieure des substances (LIS) et leur nom commun figurent dans le tableau ci-dessous.

Substances du groupe des substances contenant du titane

Nº CAS	Nom sur la LIS	Nom commun
546-68-9	Tétraisopropanolate de titane	Tétraisopropanolate de titane
1070-10-6	Tétrakis(2-éthylhexanolate) de titane	Tétrakis(2-éthylhexanolate) de titane
1317-80-2	Rutile (TiO_2)	Rutile (TiO_2)
1344-54-3	Trioxyde de dititane (Ti_2O_3)	Trioxyde de dititane
13463-67-7	Dioxyde de titane (TiO_2)	Dioxyde de titane
5593-70-4	Tétrabutanolate de titane	Tétrabutanolate de titane
7550-45-0	Tétrachlorure de titane	Tétrachlorure de titane
7705-07-9	Trichlorure de titane ($TiCl_3$)	Trichlorure de titane
12047-27-7	Trioxyde de baryum et de titane	Trioxyde de baryum et de titane
1206059-2	Trioxyde de strontium et de titane	Trioxyde de strontium et de titane
13825-74-6	Oxysulfate de titane	Oxysulfate de titane
16919-27-0	Hexafluorotitanate de dipotassium	Hexafluorotitanate de dipotassium
20338-08-3	Tétrahydroxytitane [$Ti(OH)_4$] (T-4)-	Tétrahydroxytitane

[1] Le numéro au registre du Chemical Abstracts Service (Nº CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre à des besoins législatifs ou si elle est nécessaire pour produire des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite de l'American Chemical Society.

Le potentiel de causer des effets cumulatifs a été pris en compte dans cette évaluation grâce à l'examen des expositions cumulées à l'entité titane. Le titane est un métal naturellement présent dans l'environnement, principalement sous forme d'oxydes de titane. D'après les informations fournies en réponse à une enquête menée au titre de l'article 71 de la LCPE, 10 des 11 substances visées par cette enquête et appartenant au groupe des substances contenant du titane ont été fabriquées ou importées dans des quantités supérieures au seuil de déclaration de 100 kg. D'après les déclarations soumises, au Canada, ces substances sont notamment utilisées utilisées dans les secteurs de l'exploitation minière et de l'affinage des métaux, l'entretien des vêtements et chaussures, l'entretien automobile et le nettoyage et l'entretien des meubles et entrent dans la composition de produits intermédiaires, de substances de laboratoire, de tissus et textiles, d'adhésifs et de produits d'étanchéité, de peintures et revêtements, d'hydrofuges, de matériaux de construction, de revêtements de sol, de matériaux d'emballage alimentaire et de produits électroniques. En outre, certaines des substances du groupe des substances contenant du titane sont des additifs alimentaires autorisés. Les substances de ce groupe sont également présentes dans toute une série de produits de consommation, dont des produits de soins personnels (cosmétiques, produits de santé naturels et médicaments sans ordonnance), des produits antiparasitaires, des articles de bricolage (lubrifiants et graisses et produits d'entretien de la maison), des produits de nettoyage, des produits en plastique ou en caoutchouc, des produits en papier, des encres et consommables pour imprimantes, des jouets et des articles pour l'art et l'artisanat.

Les risques pour l'environnement associés aux 13 substances du groupe des substances contenant du titane ont été caractérisés à l'aide de l'approche de Classification du risque écologique des substances inorganiques (CRE-I). L'approche de la CRE-I est une méthode axée sur les risques qui utilise de multiples paramètres tenant compte à la fois du danger et de l'exposition et prend en compte de manière pondérée plusieurs éléments de preuve à des fins de classification des risques. La caractérisation des dangers dans le cadre du CRE-I a notamment consisté à étudier les valeurs publiées (concentrations estimées sans effet [CESE] et recommandation pour la qualité de l'eau) ou à déterminer, si nécessaire, de nouvelles CESE. Pour déterminer les profils d'exposition, deux approches ont été utilisées : la modélisation (estimation prédictive), à l'aide d'un modèle générique d'exposition dans le champ proche pour chaque substance, et une analyse des concentrations mesurées dans le cadre de programmes fédéraux ou provinciaux de surveillance de la qualité de l'eau, ces concentrations servant d'indicateurs prudents de l'exposition pour chaque substance. Les concentrations estimées dans l'environnement mesurées et modélisées ont été comparées aux CESE et les valeurs de plusieurs paramètres statistiques ont été calculées et comparées aux critères de décision à des fins de classification du potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement. D'après les résultats de l'analyse de la CRE-I, il est peu probable que les 13 substances contenant du titane soient nocives pour l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation, les 13 substances du groupe des substances contenant du titane présentent un potentiel de causer des effets nocifs faible. Il a été conclu que les 13 substances du groupe des substances contenant du titane ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) et b) de la LCPE, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

La personnes au Canada peuvent être exposées à des substances du groupe des substances contenant du titane contenues dans l'air, l'eau potable, les aliments, le sol, la poussière domestique ou les produits de consommation. Les aliments sont une source importante d'exposition de la population générale au titane. Faute de donnée sur l'exposition propre à chaque substance, les concentrations de titane mesurées et modélisées ont servi de données de substitution. Les enfants âgés de 4 à 13 ans se sont avérés être les personnes les plus exposées au titane présent dans les milieux environnementaux, les aliments et l'eau potable. L'exposition générale de la population générale du Canada aux substances du groupe des substances contenant du titane a été caractérisée à l'aide de données de biosurveillance du titane dans le sang total, représentatives de l'ensemble de la population canadienne et extraites de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) (cycle 2; 2009-2011). Les concentrations totales de titane dans le sang total constituent des indicateurs biologiquement pertinents et intégrés de l'exposition générale associée à de multiples voies (par exemple, l'ingestion orale, le contact cutané et l'inhalation) et à plusieurs sources (par exemple, les sources naturelles et anthropiques, les milieux environnementaux, les aliments et les produits à usage fréquent ou quotidien). Le titane n'a pas été détecté dans les échantillons de sang total obtenus dans le cadre du cycle 2 de l'ECMS (2009-2011) à une concentration égale ou supérieure au seuil de détection de 10 microgrammes par litre (µg/L) pour 99,97 % de la population canadienne âgée de 3 à 79 ans.

La dose sans effet nocif observé (DSENO) de 623 mg Ti/kg p.c./j (1 000 mg TiO_2/kg p.c./j) a été considérée comme point de départ critique pour la caractérisation des risques liés à l'exposition générale. La DSENO est basée sur l'absence d'effets pour de multiples paramètres, notamment en ce qui concerne les effets sur la reproduction et le développement, la neurotoxicité pour le développement et la formation de foyers de cryptes aberrantes dans le côlon, lors d'une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération (EETRUG) menée sur des rats exposés à du dioxyde de titane de qualité alimentaire par leur alimentation. Un équivalent de biosurveillance (EB) de 65 µg/L a été calculé pour la DSENO d'après les résultats de l'EETRUG. Les concentrations de titane dans le sang, tirées de l'ECMS et basées sur le seuil de détection de 10 µg/L, étaient inférieures à l'EB de 65 µg/L et ont été considérées comme suffisamment faibles pour compenser les incertitudes dans les données relatives aux effets sur la santé et à l'exposition, utilisées pour caractériser les risques. Par conséquent, aux concentrations actuelles de l'exposition générale, les substances

du groupe des substances contenant du titane sont considérées comme peu préoccupantes pour la santé de la population générale au Canada.

Concernant l'exposition par inhalation, les effets non cancérogènes à la porte d'entrée de l'appareil respiratoire (trachéite, rhinite avec métaplasie pavimenteuse des fosses nasales antérieures, hyperplasie des cellules alvéolaires et bronchopneumonie ou pneumonie bronchiolaire) associés à une exposition au dioxyde de titane chez des rats ont été définis comme effets critiques sur la santé découlant d'une exposition chronique par inhalation. Ces effets à la porte d'entrée de l'appareil respiratoire sont probablement dus à l'interaction directe de cette substance avec les poumons à la suite d'une exposition chronique par inhalation. Des tumeurs pulmonaires ont été observées lors de bioessais de toxicité par inhalation menés pendant deux ans sur des animaux de laboratoire. Ces tumeurs pulmonaires n'ont pas été considérées comme pertinentes en ce qui concerne la population générale, étant donné qu'elles ne sont apparues qu'à des doses entraînant une surcharge pulmonaire chez des animaux de laboratoire. Les expositions par inhalation par l'air ambiant et l'utilisation de produits de consommation ont été quantifiées. Les marges d'exposition obtenues et estimées pour l'exposition par inhalation ont été jugées appropriées, car elles tiennent compte des incertitudes dans les données existantes relatives aux effets sur la santé et à l'exposition utilisées pour la caractérisation des risques.

L'évaluation des effets sur la santé humaine a pris en considération les groupes de personnes au sein de la population canadienne qui pourraient, en raison d'une susceptibilité ou d'une exposition accrue, être plus à risque que la population générale de subir des effets nocifs pour la santé dus à l'exposition à des substances. L'évaluation des effets sur la santé a également pris en compte les possibles différences dans la cinétique ou la sensibilité accrue aux effets sur la santé causés par le titane, selon le stade du cycle de vie (par exemple, sur le fœtus en développement), l'âge et le sexe. L'exposition des nourrissons et des enfants, de certaines populations autochtones, des personnes enceintes et des personnes vivant à proximité de sources industrielles ponctuelles a été prise en compte dans l'évaluation des effets sur la santé humaine. Il a été constaté que les enfants étaient plus exposés que les adultes au titane présent dans les milieux environnementaux, les aliments et l'eau potable. L'exposition des populations autochtones du nord de la Saskatchewan, notamment les personnes enceintes, au titane dans les aliments est inférieure à celle de la population générale.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente évaluation, il a été conclu que les 13 substances du groupe des substances contenant du titane ne satisfont pas au critère énoncé à l'alinéa 64c) de la LCPE, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il a donc été conclu que les 13 substances du groupe des substances contenant du titane ne satisfont à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Résumé ..... **i**
1. Introduction **1**
2. Identité des substances **4**
3. Sources et utilisations **5**
3.1 Sources naturelles 5
3.2 Sources anthropiques 5
3.2.1 Production du titane 5
3.2.2 Fabrication et importations 5
3.2.3 Utilisations 7
4. Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement **10**
4.1 Caractérisation des risques pour l'environnement 10
5. Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine **12**
5.1 Évaluation des effets sur la santé 12
5.1.1 Données toxicocinétiques et pertinence des biomarqueurs 15
5.1.2 Effets de l'exposition orale au titane sur la santé 18
5.1.3 Effets d'une exposition au titane par voie cutanée sur la santé 38
5.1.4 Effets d'une exposition au titane par inhalation sur la santé 38
5.1.5 Prise en compte des sous-groupes de la population pouvant être plus sensibles 45
5.2 Évaluation de l'exposition 46
5.2.1 Milieux environnementaux, aliments et eau potable 46
5.2.2 Produits de consommation 56
5.2.3 Données de biosurveillance 62
5.2.4 Prise en compte des sous-groupes de la population pouvant être très exposées 65
5.3 Caractérisation des risques 66
5.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine 70
6. Conclusion **71**
Bibliographie **73**
Annexe A. Exposition par les milieux environnementaux, le régime alimentaire et l'eau potable **91**
Annexe B. Estimation de l'exposition par inhalation au dioxyde de titane contenu dans des produits de consommation **97**
Annexe C. Modèle PBPK pour le titane et détermination de l'équivalent de biosurveillance **105**

Liste des tableaux et figures

Substances du groupe des substances contenant du titane i
Tableau 2-1. Identité des substances..... 4
Tableau 3-1. Résumé des informations présentées en réponse à l'enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE sur la fabrication et l'importation au Canada de 11 substances du groupe des substances contenant du titane (Environnement Canada, 2013)..... 6
Tableau 3-2. Synthèse des importations et des exportations annuelles de produits contenant du titane au Canada de 2017 à 2021 (AWCIMC [modifié en 2022])..... 7
Tableau 5-1. Synthèse des concentrations de titane dans l'air (mg/m^3)..... 55
Tableau 5-2. Concentrations estimées de dioxyde de titane dans l'air découlant de l'utilisation de produits de consommation..... 60
Tableau 5-3. Concentrations de titane dans le sang total, mesurées dans les échantillons de la biobanque de l'ECMS (cycle 2) 64
Tableau 5-4. Concentrations estimatives de l'exposition au titane par inhalation et ME résultantes (milieux environnementaux)..... 69
Tableau 5-5. Concentrations estimatives de l'exposition au titane par inhalation et ME résultantes (produits de consommation) 69
Tableau A-1. Facteurs généraux de l'exposition humaine selon le groupe d'âge, appliqués dans les scénarios[a]..... 91
Tableau A-2. Concentrations de titane dans les milieux environnementaux et le régime alimentaire au Canada 91
Tableau A-3. Valeurs estimatives de la moyenne et au 95^e percentile de l'exposition au dioxyde de titane par le régime alimentaire, dans le scénario affiné du consommateur non fidèle à une marque (EFSA, 2021)..... 93
Tableau A-4. Dose de titane ingérée par le régime alimentaire (mg/kg p.c./j) chez des personnes consommant des aliments prélevés dans la nature, dans six communautés de l'est du bassin de l'Athabasca (EARMP [modifié en 2021(b)])[a]..... 94
Tableau A-5. Valeur estimative de la dose moyenne ingérée par jour (mg/kg p.c./j) de titane, selon le groupe d'âge, par la population générale du Canada, par les milieux environnementaux, le régime alimentaire et l'eau potable 94
Tableau B-1. Modèles et facteurs d'exposition utilisés pour l'estimation des concentrations dans l'air liées à l'utilisation de produits de consommation..... 98
Figure C-1. Modèle PBPK pour le titane et le dioxyde de titane..... 105
Tableau C-1. Détermination de l'équivalent de biosurveillance pour établir la DSENO d'après l'EETRUG (REACH [modifié en 2022]) à l'aide des paramètres cinétiques décrits dans le modèle PBPK de Ramoju et coll. (2020)..... 106

1. Introduction

En vertu de l'article 68 de la *Loi canadienne pour la protection de l'environnement (1999)* [LCPE] (Canada, 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé une évaluation de 13 substances formant le « groupe des substances contenant du titane », afin de déterminer si elles présentent ou peuvent présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. L'évaluation des substances de ce groupe a été jugée prioritaire, car celles-ci répondent aux critères de catégorisation décrits dans le document d'Environnement et Changement Climatique Canada (ECCC) et Santé Canada (SC) (modifié en 2017).

Ce groupe ne comprend pas toutes les substances contenant du titane figurant sur la Liste intérieure des substances (LIS). La présente évaluation ne s'intéresse qu'aux effets associés aux substances à base de titane, mais pas aux autres éléments ou groupes chimiques pouvant être présents dans les substances du groupe (tels que le baryum, le fluorure, le strontium et les sels organométalliques). Certains de ces autres éléments ou groupes chimiques ont fait l'objet d'évaluations antérieures dans le cadre d'autres initiatives du plan de gestion des produits chimiques (PGPC). Les nanomatériaux[2] contenant du titane (particules de 1 à 100 nm) qui peuvent être présents dans les milieux environnementaux, les aliments ou les produits ne sont pas explicitement pris en compte dans les scénarios d'exposition de la présente évaluation, mais les concentrations mesurées de titane dans l'environnement ou les données de biosurveillance humaine pourraient aussi concerner le titane nanométrique provenant de ces sources. De même, la présente évaluation ne tient pas explicitement compte des

[2] Selon la définition provisoire de Santé Canada, le terme « nanomatériau » désigne toute substance ou tout produit manufacturé et tout composant, ingrédient ou dispositif ou toute structure dont au moins la dimension externe est à l'échelle nanométrique, ou dont la structure interne ou superficielle est nanométrique, ou dont toutes les dimensions sont à une échelle inférieure ou supérieure à l'échelle nanométrique, dont une ou plusieurs propriétés ou un ou plusieurs phénomènes associés sont à l'échelle nanométrique (Santé Canada [modifié en 2011]). Une substance est un nanomatériau si la dimension interne ou externe d'au moins 10 % de ses particules primaires, en nombre, est à l'échelle nanométrique. Il est recommandé d'utiliser une combinaison de méthodes de mesure. Sinon, si la distribution de la taille des particules (en nombre) n'est pas connue, la substance est considérée comme un nanomatériau si la dimension interne ou externe d'au moins 1 % de ses particules primaires, en masse, est à l'échelle nanométrique (ECCC, SC, 2022). Dans la présente définition, on entend par « échelle nanométrique » une échelle de 1 à 100 nanomètres. Les « propriétés et phénomènes à l'échelle nanométrique » désignent des propriétés attribuables à la taille et aux effets des nanomatériaux. Ces propriétés se distinguent des propriétés chimiques ou physiques de chaque atome ou molécule et des matériaux en vrac. Le terme « manufacturé » comprend les procédés techniques et la manipulation de la matière.

effets sur l'écologie ou la santé associés aux nanomatériaux contenant du titane. Les nanomatériaux peuvent présenter des propriétés physicochimiques et toxicologiques et des profils d'emploi différents de ceux de matériaux de taille plus importante ayant la même composition chimique (appelés « matériaux en vrac »). Le gouvernement du Canada s'est engagé à examiner les formes nanométriques des substances inscrites sur la LIS, notamment le dioxyde de titane nanométrique, lequel sera pris en compte dans une future évaluation (Santé Canada [modifié en 2022a]; ECCC, SC, 2022).

Les risques pour l'environnement posés par les 13 substances du groupe des substances contenant du titane ont été caractérisés à l'aide de la classification des risques écologiques des substances inorganiques (CRE-I) (ECCC, 2020). L'approche de la CRE-I est une méthode axée sur les risques qui utilise de multiples paramètres tenant compte à la fois du danger et de l'exposition et prend en compte de manière pondérée plusieurs éléments de preuve à des fins de classification des risques. La caractérisation des dangers dans le cadre de la CRE-I a notamment consisté à étudier les valeurs publiées (concentrations estimées sans effet [CESE] et recommandations en matière de qualité de l'eau) ou à déterminer, si nécessaire, une nouvelle CESE. La détermination des profils d'exposition a pris en compte deux approches : la modélisation prédictive à l'aide d'un modèle générique d'exposition en champ proche pour chaque substance et une analyse de mesures de concentrations recueillies dans le cadre de programmes fédéraux et provinciaux de surveillance de la qualité de l'eau, les concentrations des métaux servant d'indicateurs prudents de l'exposition pour chaque substance. Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE), mesurées et modélisées, ont été comparées aux CESE et plusieurs paramètres statistiques ont été calculés et leurs valeurs comparées aux critères de décision à des fins de classification du potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement.

Les risques pour la santé humaine d'une exposition générale aux substances du groupe des substances contenant du titane ont été caractérisés à l'aide de la Méthode fondée sur la biosurveillance 2 (Santé Canada, 2016a), qui permet de comparer les données de biosurveillance humaine (exposition) aux valeurs recommandées de biosurveillance (effets sur la santé), telles que les équivalents de biosurveillance, afin de déterminer si les substances sont peu préoccupantes pour la santé humaine. Une approche propre à la voie d'exposition a servi à caractériser les effets à la porte d'entrée de l'organisme pour l'inhalation de substances du groupe des substances contenant du titane.

La présente évaluation tient compte des renseignements sur les dangers chimiques, les utilisations et les expositions, ainsi que des informations supplémentaires fournies par les intervenants. Des données pertinentes ont été trouvées, les plus récentes remontant à juin 2022. Des données empiriques issues d'études critiques et des résultats de modélisations ont servi à tirer les conclusions. Lorsqu'elles étaient disponibles et pertinentes, les informations contenues dans les évaluations menées par d'autres administrations ont été prises en compte.

La présente évaluation a été préparée par les responsables du Programme d'évaluation des risques en vertu de la LCPE de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada et tient compte des contributions d'autres programmes de ces ministères. La partie de la présente évaluation portant sur la santé humaine a quant à elle été soumise à un examen et une consultation externes. M[mes] T. Lopez et J. Flippin et M[me] Joan Garey, de Tetra Tech, ont émis des commentaires sur les parties techniques portant sur la santé humaine. La partie de l'évaluation consacrée aux effets sur l'environnement repose sur le document sur l'approche scientifique de la CRE-I (publié le 12 mai 2018), qui a fait l'objet, à l'externe, d'un examen par des pairs et d'une consultation publique de 60 jours. La partie de la présente évaluation portant sur la santé humaine s'appuie en partie sur le Document d'évaluation scientifique sur la Méthode fondée sur la biosurveillance 2 (publié le 9 décembre 2016), lequel a fait l'objet d'une consultation publique de 60 jours. Bien que les commentaires externes aient été pris en considération, le contenu et les résultats définitifs de la présente évaluation demeurent la responsabilité de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada.

Pour déterminer la conformité des substances aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, les évaluations s'appuient sur des renseignements scientifiques essentiels, dont des données sur les sous-groupes de la population pouvant être plus sensibles ou plus exposés, les environnements vulnérables et les effets cumulatifs[3], et en appliquant une approche fondée sur le poids de la preuve et sur le principe de précaution[4]. La présente évaluation contient des considérations et des renseignements essentiels sur lesquels repose la conclusion.

[3] La prise en compte des effets cumulatifs dans le cadre de la LCPE peut nécessiter une analyse, une caractérisation et, peut-être, une quantification des risques combinés pour la santé ou l'environnement découlant de l'exposition concomitante à plusieurs substances chimiques.

[4] Pour déterminer si une substance satisfait à un ou à plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE, on s'appuie sur une évaluation des risques possibles pour l'environnement ou la santé humaine associés à l'exposition dans l'environnement général. Pour les humains, cela comprend notamment l'exposition par l'air ambiant ou intérieur, l'eau potable, les aliments et les produits disponibles aux consommateurs. Une conclusion formulée conformément à la LCPE n'est pas utile dans le cadre d'une évaluation fondée sur les critères de risque énoncés dans le Règlement sur les matières dangereuses, lequel fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail, qui concerne les produits utilisés dans un cadre professionnel; elle n'exclut pas non plus une telle évaluation. De même, une conclusion s'appuyant sur les critères définis à l'article 64 de la LCPE n'empêche pas de prendre des mesures en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

2. Identité des substances

Les numéros au registre du Chemical Abstracts Service (Nº CAS[5]), les noms figurant sur la Liste intérieure des substances (LIS) et les noms communs de chaque substance du groupe des substances contenant du titane figurent dans le tableau 2-1.

Tableau 2-1. Identité des substances

Nº CAS	Nom sur la LIS	Nom commun
546-68-9	Tétraisopropanolate de titane	Tétraisopropanolate de titane
1070-10-6	Tétrakis(2-éthylhexanolate) de titane	Tétrakis(2-éthylhexanolate) de titane
1317-80-2	Rutile (TiO_2)	Rutile (TiO_2)
1344-54-3	Trioxyde de dititane (Ti_2O_3)	Trioxyde de dititane
13463-67-7	Dioxyde de titane (TiO_2)	Dioxyde de titane
5593-70-4	Tétrabutanolate de titane	Tétrabutanolate de titane
7550-45-0	Tétrachlorure de titane	Tétrachlorure de titane
7705-07-9	Trichlorure de titane ($TiCl_3$)	Trichlorure de titane
12047-27-7	Trioxyde de baryum et de titane	Trioxyde de baryum et de titane
12060-59-2	Trioxyde de strontium et de titane	Trioxyde de strontium et de titane
13825-74-6	Oxysulfate de titane	Oxysulfate de titane
16919-27-0	Hexafluorotitanate de dipotassium	Hexafluorotitanate de dipotassium
20338-08-3	Tétrahydroxytitane [$Ti(OH)_4$] (T-4)-	Tétrahydroxytitane

[5] Le numéro au registre du Chemical Abstracts Service (Nº CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre à des besoins législatifs ou si elle est nécessaire pour produire des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite de l'American Chemical Society.

3. Sources et utilisations

3.1 Sources naturelles

Le titane est un élément présent dans la nature. Neuvième élément le plus abondant dans la croûte terrestre, il est présent dans un grand nombre de roches et de sédiments partout dans le monde (Woodruff et coll., 2017). La concentration moyenne de titane dans le sol est estimée à 0,33 % en poids à l'échelle de la planète (Woodruff et coll., 2017). Le titane n'est pas présent dans la nature sous forme de métal pur, car il a une grande affinité pour l'oxygène et forme généralement des minéraux oxydés (Woodruff et coll., 2017; USGS, 2018). Les minéraux et matériaux contenant du titane et revêtant une importance économique comprennent l'ilménite ($FeTiO_3$) et les polymorphes du dioxyde de titane que sont le rutile, l'anatase et la brookite. Les minéraux titanifères moins courants comprennent la pseudobrookite ($Fe2TiO_5$), la pérovskite ($CaTiO_3$), la geikielite ($(Mg, Fe)TiO_3$), la pyrophanite ($MnTiO_3$) et la titanite ou sphène ($CaTiSiO_5$). La teneur en titane des minéraux titanifères varie de 2 % à 20 % environ.

3.2 Sources anthropiques

3.2.1 Production du titane

Le titane provient de gisements de minéraux, extrait du sous-sol dans des mines de métaux, puis traité et affiné par pyrométallurgie. En 2019, le Canada était le troisième producteur mondial d'ilménite et produisait 9,9 % de la quantité totale d'ilménite manufacturée dans le monde (USGS, 2020). Il existe une mine de titane à ciel ouvert au Canada, située près de Havre-Saint-Pierre (Québec), qui a produit 2 100 000 tonnes d'ilménite magmatique en 2019 (Rio Tinto, 2019a). Le minerai d'ilménite est transformé en scories de titane, qui sont utilisées pour la fabrication de produits à base de dioxyde de titane, dans un complexe métallurgique situé à Sorel-Tracy, au Québec (Rio Tinto, 2019b). Ce complexe a produit 800 000 tonnes de scories de titane en 2019. Le secteur de la production de titane ne comporte actuellement que quelques installations au Canada, mais il pourrait se développer grâce à de nouvelles technologies permettant d'extraire du titane de sables riches en minéraux et de minerais non conventionnels, et en raison de l'augmentation probable de la demande mondiale de titane métallique et de dioxyde de titane (USGS, 2013; Matten et coll., 2017).

3.2.2 Fabrication et importations

Des 13 substances du groupe des substances contenant du titane, 11 ont été visées par une enquête réalisée conformément à un avis émis en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012). Le tableau 3-1 résume les informations communiquées concernant les quantités totales fabriquées et importées de ces substances au Canada pour l'année de déclaration 2011. Le rutile (N° CAS 1317-80-2) et le dioxyde de titane (N° CAS 13463-67-7) n'ont pas été compris dans l'enquête, il était déjà connu qu'ils étaient importés en grandes quantités au Canada. Les données relatives aux codes du

Système harmonisé (SH)[6] indiquent qu'environ 10 000 000 à 100 000 000 kg de ces substances ont été importés chaque année entre 2010 et 2013 (AWCIMC [modifié en 2022b]).

Tableau 3-1. Résumé des informations présentées en réponse à l'enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE sur la fabrication et l'importation au Canada de 11 substances du groupe des substances contenant du titane (Environnement Canada, 2013)

Nom sur la LIS	Nº CAS	Quantité totale manufacturée[a] (kg)	Quantité totale importée[a] (kg)
Tétraisopropanolate de titane	546-68-9	ND	1 000 à 10 000
Tétrakis(2-éthylhexanolate) de titane	1070-10-6	100 à 1 000	1 000 à 10 000
Trioxyde de dititane (Ti_2O_3)	1344-54-3	ND	10 000 à 100 000
Tétrabutanolate de titane	5593-70-4	ND	1 000 à 10 000
Tétrachlorure de titane	7550-45-0	Plus de 10 000 000	10 000 à 100 000
Trichlorure de titane ($TiCl_3$)	7705-07-9	1 000 à 10 000	1 000 à 10 000
Trioxyde de baryum et de titane	12047-27-7	ND	1 000 à 10 000
Trioxyde de strontium et de titane	12060-59-2	ND	ND
Oxysulfate de titane	13825-74-6	100 000 à 1 000 000	ND

[6] Les codes du SH 10 pris en compte dans le cadre de la CRE-I (années pertinentes) sont les suivants : 2823.00.1000 (2010, 2011), 2823.00.0010 (2012, 2013), 2823.00.9000 (2010, 2011), 2823.00.0090 (2012, 2013), 2827.39.9010 (2010, 2011), 2827.39.0030 (2012, 2013), 2827.39.1020 (2010, 2011), 3206.11.1000 (2010, 2011, 2012, 2013), 3206.11.9010 (2012, 2013), 3206.11.9020 (2012, 2013) et 3206.19.9090 (2012, 2013). Ces codes du SH ont été révisés après les années indiquées et les données auxquelles ils sont associés diffèrent donc de celles qui figurent dans le tableau 3-2.

Nom sur la LIS	Nº CAS	Quantité totale manufacturée[a] (kg)	Quantité totale importée[a] (kg)
Hexafluorotitanate de dipotassium	16919-27-0	ND	100 à 1 000
Tétrahydroxytitane [Ti(OH)$_4$] (T-4)-	20338-08-3	ND	100 à 1 000

Abréviations : ND, non déclaré, car inférieur au seuil de déclaration de 100 kg

[a] Les valeurs indiquées correspondent aux quantités déclarées dans le cadre des enquêtes réalisées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada, 2013). Consultez ces enquêtes pour connaître les inclusions et les exclusions (annexes 2 et 3).

Les quantités importées et exportées provenant de l'application Web sur le commerce international de marchandises du Canada (AWCIMC) ont été prises en compte lors de la détermination des quantités importées et exportées au Canada au cours des dernières années. Les quantités importées et exportées de 2017 à 2021 de substances associées à trois codes SH6 (énumérés dans le tableau 3-2) mentionnant le titane, et en lien avec les 13 substances contenant du titane, visées par la présente évaluation ont été prises en compte (AWCIMC [modifié en 2022a]). Ces trois codes SH6 comprennent les oxydes de titane et pigments à base de titane, des produits commerciaux qui peuvent être des sources de substances du groupe des substances contenant du titane. De 2017 à 2021, le Canada a importé entre 6 961 041 et 82 402 444 kg par an de produits visés à base de titane et a exporté entre 6 842 492 et 110 676 653 kg par an de ces produits (tableau 3-2) (AWCIMC [modifié en 2022 (2002a)]).

Tableau 3-2. Synthèse des importations et des exportations annuelles de produits contenant du titane au Canada de 2017 à 2021 (AWCIMC [modifié en 2022])

Nom du code du SH 6	Code SH	Quantité moyenne importée par an (kg)	Quantité moyenne exportée par an (kg)
Oxydes de titane	2823.00	7 373 585	6 842 492
Contenant en poids 80 % ou plus de dioxyde de titane, calculé sur matière sèche	3206.11	82 402 444	110 676 653
Pigments et préparations, à base de dioxyde de titane, NIA	3206.19	6 961 041	12 800 515

Abréviations : SH 6; code du Système harmonisé à six chiffres; kg, kilogrammes; NIA, non indiqué ailleurs.

3.2.3 Utilisations

Le dioxyde de titane, le tétrachlorure de titane et le trichlorure de titane sont les composés titanifères les plus présents dans le commerce, le dioxyde de titane représentant 95 % de tout le titane consommé (Jin et Berlin, 2015; Ramajou et coll.,

2020). Les minéraux titanifères sont principalement utilisés pour la fabrication de pigments de dioxyde de titane, qui représentent plus de 90 % de la consommation mondiale de ces minéraux (Murphy et Frick, 2006, cités dans Woodruff et coll., 2017). Le titane métallique et ses alliages sont utilisés de nombreuses manières dans les transports et l'industrie chimique, ainsi que dans l'industrie papetière et le secteur médical pour leurs propriétés, notamment leur grande résistance à la traction et à la corrosion, leur légèreté et leur inertie chimique (Jin et Berlin, 2015). Les pigments de dioxyde de titane sont couramment utilisés dans la fabrication de peintures, revêtements, plastiques, cosmétiques et produits pharmaceutiques vendus dans le commerce, en raison de leur faible prix, de leur grande disponibilité, de leur éclat et de leur blancheur, ainsi que de leur indice de réfraction élevé (Jin et Berlin, 2015).

Selon les renseignements fournis dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, les substances du groupe des substances contenant du titane sont utilisées à diverses fins par l'industrie, les entreprises et les consommateurs (Environnement Canada, 2013). D'après les déclarations soumises dans le cadre de cette enquête, les substances dont les quantités étaient supérieures à 1 000 kg au cours de l'année de déclaration étaient notamment présentes dans des produits intermédiaires, des substances de laboratoire, des tissus et textiles, des adhésifs et produits d'étanchéité, des peintures et revêtements et des hydrofuges. D'après ces mêmes déclarations, les substances dont les quantités étaient moindres (inférieures à 1 000 kg au cours de l'année de déclaration) ont notamment été utilisées pour l'entretien des vêtements et chaussures, l'entretien automobile et le nettoyage et l'entretien des meubles et entraient dans la composition de matériaux de construction, de revêtements de sol, de matériaux d'emballage alimentaire et de produits électroniques. Outre les applications mentionnées ci-dessus, d'autres utilisations déclarées dans le cadre de l'enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, ont été notifiées à titre de renseignements commerciaux confidentiels.

Des recherches approfondies dans la littérature ont mis en évidence que les substances du groupe des substances contenant du titane pouvaient également être présentes dans des produits de nettoyage, de lessive ou d'entretien de la vaisselle, des articles en plastique, en caoutchouc ou en papier, des catalyseurs, des céramiques, des encres pour imprimantes, des articles de papeterie, des applications aérospatiales, marines ou médicales, des produits pétroliers et gaziers et des produits chimiques de spécialité (Woodruff et coll., 2017; Santé Canada, 2019; USGS, 2020; CPID [modifié en 2022] CPISI [modifié en 2022]).

Les substances du groupe des substances contenant du titane sont également présentes dans le matériel d'artiste et d'artisanat et les jouets, comme la peinture, les craies, l'argile et les crayons (Santé Canada, 2019; SCHEER, 2023). En 2023, la Commission européenne a évalué le dioxyde de titane contenu dans les jouets et les matériaux des jouets (SCHEER, 2023). Les applications recensées dans l'avis scientifique qui en a découlé sont jugées conformes aux utilisations dans le matériel

d’artiste et d’artisanat et les jouets au Canada et sont donc prises en compte dans la présente évaluation.

Les substances du groupe des substances contenant du titane sont présentes dans des cosmétiques d’après les déclarations soumises en vertu du *Règlement sur les cosmétiques* (communication personnelle; courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux [DSPCPD], Santé Canada, adressés au Bureau d’évaluation du risque des substances existantes [BERSE], Santé Canada, entre le 29 mars 2018 et le 8 décembre 2020; source non citée). Les substances de ce groupe sont également présentes sous forme d’ingrédients médicinaux ou non médicinaux dans des désinfectants et des produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire, ainsi que dans des produits de santé naturels (communication personnelle; courriels de la Direction des médicaments pharmaceutiques [DMP], Santé Canada, adressés au BERSE, Santé Canada, entre le 16 et le 26 février 2018; source non citée) (communication personnelle; courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance [DPSNSO], Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 9 mars 2018; source non citée) (Base de données sur les produits pharmaceutiques [BDPP, modifiée en 2022]; Base de données des produits de santé naturels homologués [BDBSNH, modifiée en 2024]; Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels [BDIPSN, modifiée en 2024]).

Le titane et ses alliages sont utilisés dans des procédures médicales, telles que la pose d’implants dentaires ou de prothèses de hanche. Les effets sur la santé liés à ces applications n’ont pas été pris en compte dans la présente évaluation.

Au Canada, les substances du groupe des substances contenant du titane peuvent être utilisées pour la fabrication de matériaux d’emballage alimentaire (communication personnelle; courriel de la Direction des aliments et de la nutrition [DAN], Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 13 mars 2018; source non citée). Les additifs alimentaires contenant du titane (dioxyde de titane, dioxyde de titane sur support de silicate d’aluminium et de potassium, dioxyde de titane et oxyde de fer sur support de silicate d’aluminium et de potassium) peuvent être utilisés comme colorants dans divers aliments (énumérés dans la Liste des colorants alimentaires autorisés, qui est incorporée par renvoi dans l’autorisation de mise sur le marché délivrée en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues* de Santé Canada [modifié en 2024]). Les applications du dioxyde de titane de qualité alimentaire en tant qu’additif alimentaire ont été évaluées par la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada dans le rapport intitulé État des connaissances scientifiques sur le dioxyde de titane (TiO_2) en tant qu’additif alimentaire, publié en juin 2022 (Santé Canada, 2022b). Dans ce rapport, la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada n’a pas trouvé de données scientifiques probantes que le dioxyde de titane utilisé comme additif alimentaire présente un risque pour la santé humaine. La Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada continuera à surveiller les nouvelles preuves scientifiques en matière de sécurité des utilisations du dioxyde de titane comme additif alimentaire.

En outre, certaines substances du groupe des substances contenant du titane entrent dans la composition de produits antiparasitaires homologués au Canada (communication personnelle; courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 31 janvier 2018; source non citée).

4. Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement

Le potentiel de causer des effets cumulatifs a été examiné dans cette évaluation par l'étude de l'exposition cumulative liée à l'entité titane. Les risques pour l'environnement associés aux 13 substances du groupe des substances contenant du titane ont été caractérisés à l'aide de la CRE-I (ECCC, 2020). L'approche de CRE-I est une méthode axée sur les risques qui fait appel à plusieurs paramètres en tenant compte à la fois du danger et de l'exposition et qui prend en compte de manière pondérée plusieurs éléments de preuve pour classer les risques. L'approche est résumée ci-dessous et décrite en détail dans le document sur l'approche scientifique de la CRE-I (ECCC, 2020). Les nanomatériaux d'ingénierie contenant ces substances n'ont pas été pris en compte en tant que tels dans les scénarios d'exposition de l'approche de CRE-I. Même si les concentrations mesurées dans l'environnement pouvaient comprendre les nanomatériaux d'ingénierie à base de ces substances, ces formes pourraient faire l'objet d'une évaluation distincte, en raison de leurs propriétés différentes. Par conséquent, la présente évaluation des effets sur l'environnement ne tient pas spécialement compte des effets nocifs pour l'environnement associés aux nanomatériaux contenant du titane.

4.1 Caractérisation des risques pour l'environnement

La caractérisation des dangers dans le cadre de la CRE-I a notamment consisté à étudier les valeurs des CESE et des recommandations en matière de qualité de l'eau publiées dans des rapports d'évaluation nationaux et internationaux. Lorsque aucune CESE ou recommandation en matière de qualité de l'eau n'a été trouvée, des données sur les paramètres de danger ont été recueillies et, en fonction de la disponibilité des données, une approche fondée sur la distribution de la sensibilité des espèces ou sur des facteurs d'évaluation (FE) a été utilisée pour la détermination d'une nouvelle CESE. Dans le cas des 13 substances contenant du titane, des données sur les paramètres de danger provenaient de sources multiples, notamment de recherches approfondies dans la littérature concernant des groupes spécifiques, de recherches ciblées dans la base de données ECOTOX et des dossiers au registre de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) (comme l'explique le document d'ECCC [2020]). En l'absence d'informations plus récentes, les hypothèses ayant servi à catégoriser les substances de la LIS en 2006 ont également été prises en compte (ECCC, SC [modifié en 2017]). Une approche basée sur des FE a servi à déterminer une CESE de 850 µg/L pour le titane et une CESE de 2 760 µg/L pour le dioxyde de titane (ECCC, 2020).

Les concentrations de fond n'ont pas été utilisées dans la modélisation de la CEE pour l'application de la CRE-I (Kilgour et associés ltd, 2016; annexe B du document de la CRE-I (ECCC, 2020). Cependant, la CESE du titane déterminée pour l'application de la CRE-I était bien supérieure aux concentrations de fond. C'est pourquoi les quotients de risque auraient été peu sensibles à l'absence de concentration de fond dans la modélisation de la CEE.

L'établissement des profils d'exposition dans le cadre de la CRE-I s'est appuyé sur deux approches : la modélisation prédictive à l'aide d'un modèle générique d'exposition dans le champ proche et une analyse de mesures de concentrations recueillies dans le cadre de programmes fédéraux ou provinciaux de surveillance de la qualité de l'eau. Pour générer des CEE, le modèle générique d'exposition dans le champ proche s'est appuyé sur les données d'entrée, lorsqu'elles étaient disponibles, de l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP), sur les informations fournies dans le cadre d'enquêtes menées au titre de l'article 71 de la LCPE, sur les données relatives au commerce international fournies par l'Agence des services frontaliers du Canada (ASFC) et sur des rapports d'études de marché provenant d'autres sources. Dans le cas des 13 substances contenant du titane, les informations fournies dans le cadre d'une enquête réalisée en vertu de l'article 71 de la LCPE et les données sur le commerce international fournies par l'ASFC étaient accessibles. Les données de l'INRP étaient également accessibles en ce qui concerne le tétrachlorure de titane (comme l'indique le document d'ECCC [2020]).

Les concentrations mesurées de titane total et dissous ont été fournies par le réseau national de surveillance à long terme de la qualité de l'eau (RNSLTQE), le système de surveillance environnementale du ministère de l'Environnement et de la Stratégie en matière de changements climatiques de la Colombie-Britannique, le programme sur la qualité des eaux de surface du ministère de l'Environnement et des Parcs de l'Alberta, du Regional Aquatics Monitoring Program (Alberta), le programme conjoint Canada-Alberta de surveillance de l'environnement visant les sables bitumineux, le réseau de surveillance à long terme de la qualité de l'eau du gouvernement du Manitoba, le Réseau provincial de contrôle de la qualité de l'eau du ministère de l'Environnement et de l'Action en matière de changement climatique de l'Ontario et le programme Baseline Environmental Monitoring of Lower Order Saskatchewan Streams (Saskatchewan). Des concentrations de titane extractible provenant du RNSLTQE et concernant les régions de l'Atlantique, du Pacifique et des Territoires du Nord-Ouest étaient également accessibles et ont été compilées pour la période 2005-2015. L'établissement de profils d'exposition à l'aide de données modélisées et mesurées pour les 13 substances contenant du titane a permis de classifier comme faible le risque d'exposition associé à chaque substance.

Les valeurs mesurées et les CEE modélisées ont été comparées aux CESE, et des indicateurs statistiques tenant compte à la fois de la fréquence et de l'ampleur des dépassements ont été calculés et comparés à des critères de décision afin que le risque pour l'environnement puisse être classifié. Le document d'ECCC (2020)

comporte les données et considérations essentielles prises en compte pour l'élaboration des profils environnementaux propres aux substances et des classifications associées aux risques écologiques et souligne l'éventuelle nécessité d'un suivi des futurs profils d'emploi. Selon les informations prises en compte dans la CRE-I, les risques associés à chacune des 13 substances du groupe des substances contenant du titane sont globalement classés comme faibles. Au vu des résultats de l'analyse de la CRE-I, il est peu probable que les 13 substances contenant du titane soient nocives pour l'environnement.

5. Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine

La présente évaluation des effets sur la santé humaine comprend la caractérisation du danger et du risque d'exposition aux formes micrométrique (≥ 0,1 µm) des substances du groupe des substances contenant du titane. Cette évaluation ne prend pas explicitement en compte les effets sur la santé associés aux nanomatériaux contenant du titane. Toutefois, les effets sur la santé d'une exposition à des substances contenant du titane, et notamment à des particules micrométriques et nanométriques (par exemple, le dioxyde de titane de qualité alimentaire), ont été pris en compte dans la présente évaluation des effets sur la santé humaine. L'approche adoptée pour évaluer la toxicocinétique du dioxyde de titane micrométrique et les effets généraux de l'exposition par voie orale à cette substance, repose sur le document intitulé État des connaissances scientifiques sur le dioxyde de titane (TiO_2) en tant qu'additif alimentaire et publié par la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (Santé Canada, 2022b).

Il convient de noter que les méthodes d'analyse utilisées dans l'ensemble des différentes études pour déterminer la taille des particules des substances contenant du titane ont évolué au fil du temps.

5.1 Évaluation des effets sur la santé

D'après une recherche dans la littérature scientifique en ce qui concerne les 13 substances contenant du titane, visées par la présente évaluation, les données sur la toxicocinétique et la toxicité associées à des expositions par voie orale ou cutanée ou par inhalation concernaient principalement le dioxyde de titane, notamment sous forme de rutile ou d'anatase. Par conséquent, les données sur la toxicocinétique et la toxicité du dioxyde de titane ont été utilisées comme données de substitution pour toutes les substances du groupe des substances contenant du titane.

Plusieurs organisations nationales et internationales ont examiné les effets sur la santé d'expositions aux substances contenant du titane (c'est-à-dire au dioxyde de titane) dans la population générale (IPCS, 1982; NSF, 2005; ECETOC, 2013; OCDE, 2013; Ontario, 2014; CLH, 2016; EFSA, 2016, 2021; NICNAS, 2016; ECHA, 2017; CSSC,

2020; FSANZ, 2022; Santé Canada, 2022b; JECFA, 2024). Les effets sur la santé des travailleurs d'une exposition de ces derniers au dioxyde de titane dans leur milieu de travail ont également été évalués par plusieurs organisations nationales ou internationales, dont l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 2009), le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 2010) et le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, 2011).

Les principales évaluations du danger associé au dioxyde de titane pour la population générale sont résumées ci-dessous.

En 2005, la National Sanitation Foundation (NSF) International (NSF, 2005), a établi une dose de référence (DR) pour le titane reposant sur une étude réalisée en 1979 par le National Cancer Institute (NCI). La NSF (2005) a déterminé que la concentration de dioxyde de titane la plus élevée administrée par voie alimentaire (soit 50 000 partie par million (ppm), 5 % poids par poids (p/p) de TiO_2) était une dose sans effet nocif observé (DSENO). Cette DSENO équivalait à une dose de 2 680 mg Ti/kg p.c./j, estimée d'après l'ingestion alimentaire moyenne et le poids corporel des rates F344. La NSF (2005) a calculé une DR de 2,7 mg Ti/kg p.c./j pour le titane à l'aide de la DSENO ci-dessus et d'un facteur d'incertitude (FI) de 1 000, qui, outre les FI liés à l'extrapolation interspécifique (10) et à la variation intraspécifique (10), comprenait un FI additionnel de 10 pour tenir compte des lacunes dans les bases de données et de l'absence d'études sur la toxicité pour le développement et la reproduction.

En mars 2020, la Commission européenne a demandé à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) de procéder à une nouvelle évaluation des risques pour le E171[7] afin de lever toutes les incertitudes éventuelles, notamment en ce qui concerne la génotoxicité in vivo (EFSA, 2019a; 2019b). L'EFSA a donc mené une nouvelle évaluation du dioxyde de titane de qualité alimentaire E171. Il a été démontré que l'E171 contenait une grande quantité de nanoparticules, qui peuvent avoir des effets nocifs pour la santé (Bischoff et coll., 2021). L'évaluation finale de l'EFSA a été publiée en mai 2021. Au vu des incertitudes concernant les renseignements disponibles sur la distribution des particules et l'analyse des effets sur la santé, le groupe scientifique sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments (groupe ANS,

[7] E171 est la désignation européenne du TiO2 qui répond aux spécifications en matière d'additifs alimentaires définies dans le *Règlement (UE) nº 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) nº 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil*.

EFSA) a conclu que « le E171 ne peut plus être considéré comme sûr lorsqu'il est utilisé en tant qu'additif alimentaire » (EFSA, 2021). En raison des incertitudes mentionnées ci-dessus dans l'ensemble des données relatives aux effets sur la santé associés aux additifs alimentaires contenant du dioxyde de titane (E171), l'EFSA (2021) n'a pas établi de valeur de recommandation pour l'exposition. La conclusion de l'EFSA (2021) repose principalement sur des études réalisées avec du dioxyde de titane nanométrique ou des études dans lesquelles le E171 a été séparé en particules plus petites à l'aide de techniques de sonication. Cependant, il est à noter que, si la sonication est une procédure couramment utilisée dans les protocoles d'évaluation de la nanotoxicité (Jensen et coll., 2011), il ne s'agit pas d'une technique utilisée dans la fabrication d'aliments et ces études ne sont pas pertinentes dans le cadre de l'évaluation de l'exposition au dioxyde de titane de qualité alimentaire par le régime alimentaire. Cette approche repose en outre sur les observations d'une étude récente menée par Bevilacqua et coll. (2024). Les auteurs ont mentionné que la sonication de l'eau avec ou sans dioxyde de titane produit des espèces réactives de l'oxygène (ERO), lesquelles peuvent causer des effets nocifs pour la santé, dont une génotoxicité.

En 2022, la Commission européenne a demandé au Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) de réévaluer la sécurité du dioxyde de titane présent dans les cosmétiques et de se pencher plus particulièrement sur la génotoxicité et l'exposition par inhalation et par voie orale d'après les preuves prises en compte lors de la réévaluation réalisée par l'EFSA en 2021 (CE, 2022a). Après la réévaluation des données de génotoxicité, le SCCS (2023) a considéré que les données à sa disposition étaient suffisantes pour exclure tout potentiel génotoxique du dioxyde de titane contenu dans les produits de soins buccaux, mais a recommandé d'approfondir les études.

En juin 2022, la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada a publié un document sur l'état des connaissances scientifiques concernant l'innocuité du dioxyde de titane en tant qu'additif alimentaire (Santé Canada, 2022b). Ce rapport présente l'évaluation de l'innocuité du dioxyde de titane utilisé comme additif alimentaire, évaluation basée sur un examen approfondi des données existantes relatives à la toxicocinétique et aux dangers du dioxyde de titane, notamment de plusieurs nouvelles données importantes qui n'étaient pas à la disposition de l'EFSA (2021) au moment de l'évaluation menée par cette dernière. L'examen s'est concentré sur les études menées avec du dioxyde de titane de qualité alimentaire (également appelé E171, conformément aux exigences européennes en matière d'étiquetage des additifs alimentaires), lequel est un mélange de nanoparticules et de microparticules de dioxyde de titane (Santé Canada, 2022b). Reposant sur l'examen des données existantes, l'état des connaissances scientifiques de la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada a conclu « qu'il n'existe aucune preuve scientifique concluante que l'additif alimentaire TiO_2 est préoccupant pour la santé humaine » [traduction]. La Food Standards Australia New Zealand (FSANZ, 2022) et le Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment du Royaume-Uni (COT, 2022) en sont venus aux mêmes conclusions. Le Comité d'experts sur les additifs alimentaires de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de

l'Organisation mondiale de la santé (JECFA) a également mené une évaluation des répercussions du dioxyde de titane utilisé comme additif alimentaire sur la santé en novembre 2023 et n'a trouvé aucune preuve irréfutable de danger associée à son utilisation comme additif alimentaire. Le JECFA a également établi que les données de génotoxicité n'ont fourni aucune preuve convaincante de la génotoxicité du dioxyde de titane de qualité alimentaire. Le comité a cependant reconnu certaines limites dans les méthodes d'essai actuelles employées avec les particules peu solubles (JECFA, 2024).

Les renseignements utilisés dans la section de la présente évaluation consacrée aux effets sur la santé proviennent essentiellement d'évaluations existantes et la littérature primaire a été examinée lorsque cela était nécessaire.

5.1.1 Données toxicocinétiques et pertinence des biomarqueurs

Les données toxicocinétiques décrites dans cette section se limitent principalement à celles obtenues avec des substances micrométriques (≥ 100 nm) contenant du titane. En général, l'absorption du titane dans le tube digestif est faible chez les humains et les animaux de laboratoire (Perry et Perry, 1959; Schroeder et coll., 1963; MacNicoll et coll., 2015; Farrell et Magnuson, 2017; Winkler et coll., 2018; Santé Canada, 2022b). Matten et coll. (2015) ont estimé à moins de 0,1 % le taux maximal d'absorption orale chez des volontaires humains ayant reçu une dose unique de 5 mg de TiO_2/kg p.c. (< 5000 nm) dispersés dans l'eau. À l'aide des données obtenues après administration orale répétée de dioxyde de titane (particules de 500 nm) à des rats pendant 10 jours, Jani et coll. (1994) ont proposé un taux d'absorption dans le sang de 0,02 %. Dans leur étude, ces derniers ont également estimé le taux d'absorption orale à 6,5 % après avoir pris en compte la distribution totale du titane dans les tissus (Jani et coll., 1994). De même, après une administration orale répétée de différents nanomatériaux à base de dioxyde de titane, Geraets et coll. (2014) ont estimé à environ 0,02 % le taux d'absorption orale chez les rats, après avoir constaté une récupération totale du titane dans tous les organes examinés (foie, rate et ganglions lymphatiques mésentériques). Dans cette étude, la taille nominale des particules des matériaux d'essai était comprise entre 7 et 220 nm, tandis que la taille moyenne des particules variait de 38 à 267 nm). Cette estimation de Geraets et coll. (2014) est en accord avec la fraction absorbée du dioxyde de titane micrométrique mentionnée par Jani et coll. (1994). D'autres auteurs ont indiqué une absence d'absorption orale après avoir observé un transfert négligeable des microparticules de titane du tube digestif vers d'autres tissus à la suite d'une administration unique de dioxyde de titane micrométrique (particules de 120 à 5 000 nm) à des rats (MacNicoll et coll., 2015) ou d'une administration répétée à des rats ou des souris (particules pouvant atteindre 250 nm) (Farrell et Magnuson, 2017; Yan et coll., 2020). Après avoir évalué l'ensemble des données probantes disponibles concernant l'absorption du titane, l'EFSA (2016) a déterminé que la biodisponibilité orale du titane (mesurée avec du titane sous forme de dioxyde de titane) variait de 0,02 % à 0,1 %. D'après les hypothèses selon lesquelles la majeure partie du titane présent dans le corps se trouve dans le foie et la rate, et la totalité du titane présent dans le corps provient de sources alimentaires (c'est-à-dire de l'utilisation du dioxyde de

titane comme additif alimentaire), l'EFSA (2021) a estimé que la disponibilité générale du dioxyde de titane administré par voie orale chez les humains était inférieure à 1 %, tout au plus. Il convient de noter que la plupart de ces études de toxicocinétique étaient principalement axées sur les propriétés cinétiques du dioxyde de titane à l'échelle nanométrique (par exemple, Geraets et coll., 2014, et Jones et coll., 2015).

L'absorption du titane par le tube digestif se produit selon deux modes chez les humains, des pics étant observés environ 2 et 6 heures après l'ingestion de dioxyde de titane (taille des particules comprise entre 160 et 380 nm) (Böckmann et coll., 2000; Pele et coll., 2015). Une absorption précoce se produit très probablement dans la région proximale de l'intestin grêle (c'est-à-dire dans le duodénum et le jéjunum), tandis qu'une absorption tardive devrait se produire dans la région distale de ce dernier (Pele et coll., 2015). À l'aide des images prises à l'échelle microscopique, plusieurs auteurs ont constaté une absorption de titane provenant du dioxyde de titane de qualité alimentaire (E171) par les plaques de Peyer (tissus lymphoïdes associés à l'intestin) situées dans la partie distale (iléon) de l'intestin grêle (Shepherd et coll., 1987; Pele et coll., 2015; Bettini et coll., 2017; Coméra et coll., 2020; Riedle et coll., 2020). Bettini et coll. (2017) semblent indiquer que le dioxyde de titane pouvait également être absorbé par le côlon chez les rats exposés à l'E171.

Chez les animaux de laboratoire, le taux d'absorption à l'administration orale varie probablement en fonction de la taille des particules. Des études menées sur des animaux de laboratoire ont montré que les particules de plus petite taille étaient absorbées plus rapidement que les particules de plus grande taille, mais, chez les humains, les effets de la taille des particules sur le taux d'absorption n'ont pas été clairement démontrés (DFG, 2014; Jones et coll., 2015). Les données disponibles montrent que les conditions physiologiques (par exemple, le pH de l'estomac) n'influent pas sur la solubilité du titane (Winkler et coll., 2018).

Aucune pénétration cutanée de dioxyde de titane à l'échelle micrométrique n'a été constatée dans les données in vivo (chez les humains ou les animaux de laboratoire) ou in vitro (essais de pénétration cutanée chez les humains) (Pflücker et coll., 2001; Mavon et coll., 2007; Sadrieh et coll., 2010). Aucune donnée probante convaincante n'a permis de mettre en évidence une absorption générale des particules de titane par les voies respiratoires (DFG, 2014). Cependant, une longue rétention des particules inhalées a été observée chez des animaux de laboratoire (Bermudez et coll., 2002). Le temps de rétention varie selon la concentration d'exposition et l'espèce à l'essai (Bermudez et coll., 2002).

Après ingestion de dioxyde de titane (particules de 155 nm), les concentrations les plus élevées ont été observées dans la rate, puis dans les poumons et le cerveau (Wang et coll., 2007; EFSA, 2016, 2021). Après des injections intraveineuses uniques ou répétées de dioxyde de titane pigmentaire (taille moyenne des particules : 267 nm), l'accumulation la plus importante de cette substance a été observée dans le foie, puis dans la rate, les poumons et les reins (Geraets et coll., 2014). Certaines études menées

sur des humains et des animaux exposés par voie orale à du titane micrométrique ont fait état de concentrations de titane relativement élevées dans les poumons, probablement en raison de la rétention du titane inhalé contenu dans la poussière contaminée présente dans l'environnement (Schroeder et coll., 1963; Yang et coll., 2007). Après avoir analysé des placentas humains (n = 22) et des échantillons de méconium (n = 18), Guillard et coll. (2020) ont montré qu'une petite concentration de titane ingéré pouvait passer dans l'organisme des fœtus en développement. Cependant, dans cette étude, la contamination du titane par les produits associés au port d'une couche n'a pas été prise en compte et les concentrations de titane mesurées dans l'exsudat fœtal étaient dans la fourchette de celles mesurées dans les blancs. À l'aide d'un modèle ex vivo basé sur la perfusion de TiO_2 dans le placenta humain, les auteurs ont en outre démontré qu'une petite quantité de dioxyde de titane (E171) (55 % de particules nanométriques, mesurées par microscopie électronique à balayage [MEB]) pouvait traverser les membranes placentaires et atteindre le fœtus. Une analyse supplémentaire a révélé que 75 % à 100 % des particules transférées vers le fœtus étaient de taille nanométrique.

Plus de 96 % du titane administré par voie orale (principalement sous forme de dioxyde de titane) n'est pas absorbé, mais excrété dans les selles (Schroeder et coll., 1963; Jovanović, 2014; Jin et Berlin, 2015). Moins de 2 % de la fraction de titane micrométrique absorbée par voie orale sont excrétés dans l'urine chez les animaux de laboratoire et moins de 3 % dans l'urine chez les humains, le reste étant éliminé dans les selles (Perry et Perry, 1959; Schroeder et coll., 1963; EFSA, 2016, 2021; Farrell et Magnuson, 2017). La clairance du titane dans l'organisme est longue; la demi-vie biologique moyenne du titane a été estimée à 320 jours ou plus chez les humains, à 640 jours chez la souris et à 450 jours chez le rat (IPCS, 1982; Geraets et coll., 2014; Jin et Berlin, 2015). Certains auteurs ont indiqué que le dioxyde de titane pouvait interagir avec le microbiote intestinal avant d'être éliminé (Pinget et coll., 2019; Talamini et coll., 2019; Lamas et coll., 2020). L'EFSA (2021) a estimé que les connaissances actuelles ne permettaient pas de tirer des conclusions concernant les effets de l'E171 sur le microbiote intestinal et les effets sur la santé qui en découlent.

La demi-vie de rétention du dioxyde de titane inhalé varie en fonction de la taille et de la concentration des particules (Kawasaki, 2017). Chez les rats, les demi-vies de rétention des particules micrométriques dans les poumons (rutile; le diamètre aérodynamique médian en masse [DAMM] de la taille des particules étant de 144 nm) étaient respectivement de 100, 324 et 838 jours pour des concentrations d'exposition de 10, 50 et 250 mg/m^3 (Bermudez et coll., 2002). Warheit et coll. (1997) ont rapporté des temps de rétention un peu plus courts que Bermudez et coll. (2002). Selon Warheit et coll. (1997), les demi-vies des dépôts de dioxyde de titane (exposition de quatre semaines; rutile pigmentaire; taille des particules primaires : 200 à 300 nm), présents dans les poumons de rats, étaient respectivement de 68, 110 et 330 jours pour des concentrations d'exposition de 5, 50 et 250 mg/m^3, respectivement. L'EFSA (2016) est d'avis, en outre, que la lente élimination du titane indique probablement une accumulation lente, mais continue du titane dans l'organisme.

La concentration de titane dans le sang représente la fraction biodisponible, c'est-à-dire la fraction disponible dans l'organisme au niveau des sites cibles. La population générale devrait être exposée de manière continue, car les principales sources d'exposition au titane sont le régime alimentaire et les milieux environnementaux, et l'exposition fréquente au titane par le régime alimentaire entraîne probablement des concentrations sanguines de titane à l'état d'équilibre. Des études de dosage menées chez les humains et les animaux mettent en évidence des augmentations mesurables des concentrations de titane dans le sang après l'ingestion (voie orale) de quantités connues de dioxyde de titane de qualité alimentaire (principalement des particules micrométriques) (Ramoju et coll. 2020). Böckmann et coll. (2000) ont fait état de concentrations sanguines maximales de 43,2 (n = 5) et de 61,8 µg/L (n = 2), respectivement, après l'administration de capsules contenant 22,9 ou 45,8 mg de dioxyde de titane micrométrique, respectivement. À l'aide d'un modèle d'essai comparable faisant appel à des volontaires humains, Pele et coll. (2015) ont fait état d'un profil similaire d'absorption du titane dans le sang après administration par voie orale. Une augmentation, faible et liée à la dose administrée, de la concentration sanguine de titane a également été observée dans certains groupes traités lors d'une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EETRUG) menée sur des rats (REACH [modifié en 2022]). Ainsi, aux fins de l'évaluation des effets sur la santé humaine, la concentration de titane dans le sang total est considérée comme un biomarqueur approprié permettant de quantifier l'exposition d'un organisme à toutes sources de titane et toutes voies d'exposition confondues. Il convient de noter que la principale voie d'exposition générale de la population générale aux substances contenant du titane est probablement la voie orale, par le régime alimentaire.

5.1.2 Effets de l'exposition orale au titane sur la santé

Le titane n'est pas considéré comme un élément essentiel et la consommation de titane n'a pas d'effets bénéfiques chez les humains (IPCS, 1982). Dans la présente évaluation, il est supposé que le titane est l'élément chimique le plus pertinent d'un point de vue toxicologique en ce qui concerne les effets des substances contenant du titane sur la santé des organismes. Le cas échéant, les doses de substances contenant du titane administrées ou auxquelles les organismes sont exposés ont été converties en doses équivalentes de titane élémentaire par conversion basée sur les poids moléculaires.

Toxicité aiguë

Deux études, menées conformément aux essais nº 420 (chez les souris mâles et femelles) et nº 425 (chez les rats femelles) de la Ligne directrice de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour les essais de produits chimiques ont fait état d'une dose létale médiane (DL_{50}) orale aiguë supérieure à 5 000 mg TiO_2/kg p.c. (3 114 mg Ti/kg p.c.) (OCDE, 2013). L'EFSA (2016) a déterminé les valeurs de DL_{50} pour le dioxyde de titane supérieures à 10 g TiO_2/kg p.c./j chez les souris et à 25 000 mg TiO_2/kg p.c./j chez les rats.

Yang et coll. (2007) n'ont pas constaté de modifications importantes du poids corporel ou du poids des organes (c'est-à-dire le foie, la rate et les reins) ou des paramètres biochimiques sériques chez des souris Charles River (CD-1) mâles et femelles deux semaines après l'exposition à une dose unique de dioxyde de titane micrométrique (particules de 155 nm) de 5 000 mg TiO_2/kg p.c./j (3 114 mg Ti/kg p.c./j) administrée par gavage oral par rapport aux animaux témoins. Aucune altération pathologique n'a été observée dans les tissus du cœur, des poumons, des testicules, des ovaires et de la rate des souris mâles et femelles traitées. Cependant, des examens histopathologiques pratiqués sur les animaux traités, mâles et femelles, ont révélé une dégénérescence graisseuse dans l'hippocampe, une inflammation des glomérules rénaux, une nécrose ponctuelle des hépatocytes (femelles, uniquement) et une dégénérescence hydropique autour de la veine centrale du foie. Bien que les auteurs aient signalé que ces effets n'avaient été observés qu'avec les particules nanométriques et micrométriques (respectivement de 80 et 155 nm), l'EFSA (2016) a indiqué que les effets mentionnés ci-dessus n'étaient associés qu'aux particules nanométriques (de 80 nm).

D'après les principales études disponibles (OCDE, 2013; EFSA, 2016, 2021), le titane micrométrique présente une faible toxicité orale aiguë.

Toxicité à court terme et subchronique

Dans une étude de 28 jours (OCDE, essai nº 407), des rats mâles Sprague-Dawley (SD) se sont vu administrer par gavage oral l'un des deux types de pigment de dioxyde de titane (rutile) (taille médiane des particules [D_{50}] : 173 nm) à une dose de 24 000 mg/kg p.c./j (équivalant à 14 946 mg Ti/kg p.c./j). Aucune modification significative du poids du corps et des organes ni aucune pathologie macroscopique n'ont été observées, et les auteurs ont conclu que la dose testée correspondait à la DSENO (OCDE, 2013; Warheit et coll., 2015b).

Les mêmes auteurs ont mené une étude de toxicité sur 90 jours conformément à l'essai no 408 de la ligne directrice de l'OCDE. Des rats SD mâles et femelles ont ingéré par gavage oral des pigments de dioxyde de titane enrobés en surface (D_{50} de 145 nm, déterminé à l'aide du nombre de particules) à raison de 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c./j (soit respectivement 0, 62, 187 ou 623 mg de dioxyde de titane/kg p.c./j). Les animaux ont subi des analyses et des examens de leur consommation de nourriture, de

leur poids corporel, des effets neurocomportementaux, de pathologie clinique, d'hématologie ainsi que du sérum (chimie clinique) et de l'urine. Aucun des animaux exposés n'a subi d'effets notables liés au traitement et, par conséquent, les auteurs ont déterminé que la DSENO pour une exposition de 90 jours était de 623 mg Ti/kg p.c./j (Warheit et coll., 2015a).

Une autre étude de 90 jours sur la cancérogénicité chronique, menée par le NCI (1979), a analysé la toxicité du dioxyde de titane (anatase) chez les rats Fischer 344. Des rats (10/sexe/dose) ont reçu par leur alimentation des doses de dioxyde de titane de 6 250, 12 500, 25 000, 50 000 ou 100 000 mg/kg [soit respectivement 569, 1 138, 2 275, 4 550 ou 9 100 mg TiO_2/kg p.c./j pour les rats femelles et 506, 1 013, 2 025, 4 050 ou 8 100 mg TiO_2/kg p.c./j pour les rats mâles; conversion des doses selon EFSA (2016)]. L'étude originale n'indiquait pas la taille des particules. Cependant, selon le document sur l'état des connaissances scientifiques de la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (2022b), la taille médiane des particules varie de 113 à 135 nm (par la MEB) et entre 109 et 124 nm (par la microscopie électronique à transmission [MET]) et que jusqu'à 44 % des particules (en nombre) sont de taille nanométrique.

Le NCI (1979) a administré, par le régime alimentaire, les mêmes doses à des souris B6C3F1 mâles et femelles pendant 90 jours (la dose d'essai la plus élevée équivalait à 21 500 mg de TiO_2/kg p.c./j [10 000 mg de Ti/kg p.c./j] chez les souris femelles et à 16 000 mg de TiO_2/kg p.c./j [13 400 mg de Ti/kg p.c./j] chez les souris mâles, selon les estimations de l'EFSA [2016]). Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé chez les deux espèces, quelle que soit la dose testée. L'étude du NCI (1979) n'a pas analysé les paramètres hématologiques ou biochimiques dans l'urine et le sang des rats ou des souris.

Dans une étude récente, Heo et coll. (2020) ont également établi une DSENO de 1 000 mg TiO_2/kg p.c./j (623 mg Ti/kg p.c./j), qui était la dose d'essai la plus élevée pour le dioxyde de titane aggloméré ou agrégé (de type P25; le diamètre des particules de dioxyde de titane aggloméré ou agrégé P25 était d'environ 180 nm) dans des études de toxicité orale de 28 et 90 jours menées chez des rats SD. Une autre étude, réalisée par Han et coll. (2020), n'a pas non plus fait état d'effet lié au traitement pour ce qui est des signes cliniques, de la survie, du poids corporel, de la consommation de nourriture, de l'hématologie, de la chimie clinique, des analyses d'urine, du poids des organes ou de la pathologie macroscopique et microscopique chez des rats auxquels on avait administré par gavage une dose de dioxyde de titane de qualité alimentaire (E171) de 1000 mg TiO_2/kg p.c./j pendant 90 jours. Bien que les auteurs aient signalé une augmentation de 6 % à 10 % de la consommation de nourriture chez les rats mâles à 1000 mg de TiO_2/kg p.c./j, aucune variation du poids corporel n'a été observée. Les auteurs ont également fait état d'une diminution de 8 % du nombre relatif de lymphocytes chez les mâles ayant reçu des doses faibles ou élevées. Compte tenu du caractère bénin des effets et de l'incohérence de la relation dose-réponse, l'EFSA (2021) a établi la dose de 1 000 mg de TiO_2/kg p.c./j comme DSENO globale dans cette étude.

Le risque d'inflammation et d'effets immunotoxiques lié à l'exposition au dioxyde de titane a été étudié dans le cadre d'une série d'études à court terme et subchroniques réalisées sur des animaux de laboratoire. Matten et coll. (2020) n'ont constaté aucune différence majeure dans l'inflammation ou les effets sur les populations de cellules immunitaires des plaques de Peyer de souris mâles et femelles (n = 6/sexe/dose) ayant ingéré de l'E171 par leur alimentation (diamètre des particules variant de 50 à 350 nm) à des doses de 0, 1, 10 ou 100 mg de TiO_2/kg p.c./j pendant 18 semaines.

Dans une autre étude, Blevins et coll. (2019) ont examiné les effets immunologiques associés à l'ingestion d'E171 par le régime alimentaire chez des rats. Dans cette étude, des rats mâles ont été exposés à l'E171 (anatase, taille des particules variant de 110 à 115 nm, contenant 36 % de particules nanométriques, analyses par MEB), dans le cadre d'un régime alimentaire standard, à des doses de 0, 40, 400 ou 5 000 mg/kg de nourriture pendant 7 jours (n = 5 animaux/dose; doses équivalant à 1,8, 4,8, 31,4 et 374 mg/kg p.c./j, respectivement) et 100 jours (n = 15 animaux/dose; doses équivalant à 1,3, 3,5, 22,4 et 267 mg/kg p.c./j, respectivement). Les conversions de doses sont basées sur l'évaluation de l'EFSA (2021). Au début de l'étude, un groupe distinct de rats (n = 5 à 8 animaux), servant de groupe témoin positif, a reçu une injection intrapéritonéale unique d'une dose stérile de 180 mg/kg p.c. de dichlorhydrate de diméthylhydrazine (DMH). Les auteurs n'ont observé aucune inflammation aiguë ou subchronique ni aucun effet sur le système immunitaire chez les rats mâles exposés à l'E171.

Une EETRUG, mentionnée dans REACH (modifié en 2022) et décrite dans la section consacrée aux effets sur la reproduction et le développement, a porté sur l'immunotoxicité pour le développement sans faire état d'effet immunotoxique chez les rats.

À l'inverse, Bettini et coll. (2017) ont observé des effets immunosuppresseurs dans l'intestin de rats mâles (n = 10) exposés à l'E171 (anatase; D_{50} = 118 ± 53 nm; taille des particules variant de 20 à 340 nm; 44,7 % de particules nanométriques, analyse par MET) et à des nanoparticules de dioxyde de titane dispersées par ultrasonication (type NM-105; particules de 10 à 45 nm) dans de l'eau (selon le protocole NANOGENOTOX [Jensen et coll., 2011]). Les animaux ont été exposés par gavage intragastrique à l'E171 dispersé dans de l'eau, par gavage (voie intragastrique) à une dose de 10 mg TiO_2/kg p.c./j pendant 7 jours. Les rats de cette série d'expériences ont été utilisés pour l'examen des tissus par imagerie, la cytométrie en flux et les dosages des cytokines, ce qui a permis d'étudier l'inflammation des tissus et la perméabilité de l'intestin. Pour étudier les réponses des cellules immunitaires ex vivo, les auteurs ont isolé la totalité des cellules immunitaires des plaques de Peyer et de la rate des rats non traités. Ces cellules isolées ont été traitées ex vivo avec de l'E171 et du NM-105, avant d'être mises en culture avec des anticorps anti-CD3 et anti-CD28, ce qui a permis de causer la sécrétion de cytokines dans les milieux de culture. Toutes les cellules immunitaires isolées des plaques de Peyer traitées à l'E171 ont montré une diminution de la sécrétion d'IFN-γ par les cellules T auxiliaires Th1, tandis que les réponses

inflammatoires des cellules Th1 et Th17 de la rate ont considérablement augmenté. Comme ces effets étaient plus prononcés dans les cellules traitées par l'E171 que dans celles traitées par NM-105, les auteurs ont déterminé que les particules micrométriques ont probablement causé l'immunosuppression. Bettini et coll. (2017) ont également exposé des rats à 10 mg de TiO_2/kg p.c./j dans l'eau potable, pendant 100 jours. Seuls les animaux traités par l'E171 pendant 100 jours ont subi des effets micro-inflammatoires dans le côlon. Aucune modification notable de la perméabilité paracellulaire de l'épithélium intestinal n'a été observée chez les rats traités par duE171 pendant 7 ou 100 jours par rapport aux témoins. D'après les résultats de l'étude, l'EFSA (2021) a établi que l'E171 avait un potentiel pro-inflammatoire au niveau de l'organisme général.

De même, Han et coll. (2020) ont fait état d'une diminution légère, mais statistiquement significative, du nombre relatif de lymphocytes (environ 8 %) chez les mâles exposés à des doses élevées et faibles, d'une diminution d'environ 40 % du facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages chez les femelles et d'altérations de l'immunoglobuline M (IgM) dans le plasma, chez les deux sexes, à la dose d'essai la plus élevée, lorsque des rats mâles et femelles avaient reçu par gavage de l'E171 à une dose de 10, 100 ou 1 000 mg de TiO_2/kg p.c./j pendant 90 jours. Toutefois, l'EFSA (2021) a estimé que la dose d'essai la plus élevée était une DSENO en raison de l'absence de relation dose-réponse et de la variabilité naturelle de ces paramètres.

Des études menées par Urrutia-Ortega et coll. (2016) (dose de 5 mg TiO_2/kg p.c./j administrée par gavage pendant 10 semaines) et Talamini et coll. (2019) (dose de 2 mg TiO_2/kg p.c./j administrée à des souris par l'eau potable pendant 3 semaines) ont indiqué que les effets inflammatoires ou immunotoxiques dans l'intestin étaient faibles lorsque les animaux de laboratoire avaient été exposés à de petites doses d'E171. Les résultats de ces études ont été jugés moins fiables, car elles n'ont pas été menées conformément à un essai de la ligne directrice de l'OCDE et se sont limitées à une seule dose. L'EFSA (2021) a également estimé que les faibles effets immunologiques signalés par Talamini et coll. (2019) ne pouvaient être considérés comme nocifs, car des effets similaires ont été observés chez les animaux témoins. En outre, les modifications aux paramètres biochimiques observées dans l'estomac et l'intestin grêle ont été considérées comme des réponses adaptatives au stress oxydatif et non comme une preuve qu'elles causent des effets nocifs. Une analyse détaillée des effets immunologiques est également proposée dans le document sur l'état des connaissances scientifiques publié par la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (2022b).

D'après les principales études et analyses existantes (NCI, 1979; OCDE, 2013; Han et coll., 2020; REACH [modifié en 2022]), le titane micrométrique présente une faible toxicité lors d'une exposition à court terme et subchronique et lorsqu'il est administré par voie orale. Il est à noter que, dans les études où des effets nocifs ont été signalés, les animaux ont été exposés au TiO2 (principalement sous forme de E171) par gavage

ou par l'eau potable, tandis qu'aucune des études de toxicité par le régime alimentaire n'a mentionné d'effets nocifs chez les animaux de laboratoire.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Warheit et coll. (2015a) ont administré à des rats SD et Wistar (22 animaux/dose) du dioxyde de titane (D_{50} : 153 à 213 nm) dans de l'eau stérile à une dose de 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c./j (soit, respectivement, 0, 62, 187 ou 623 mg Ti/kg p.c./j) par gavage oral au cours des jours 6 à 20 (chez les rats SD) et des jours 5 à 19 (chez les rats Wistar) de la période de gestation. Le plan expérimental comprenait plusieurs essais de la ligne directrice de l'OCDE, notamment l'essai n^{o} 414 (étude de la toxicité sur le développement prénatal). Au cours de l'expérience, les mères ont fait l'objet d'un suivi de leur poids corporel et de leur consommation alimentaire, ainsi que d'observations cliniques. À la fin de la gestation, les mères ont été euthanasiées et le contenu de leur utérus a été examiné ainsi que le nombre de corps jaunes, de sites d'implantation, de résorptions, de fœtus vivants et de fœtus morts. L'examen des fœtus a permis de déterminer leur sexe et leur poids corporel et de repérer les malformations du squelette. En outre, de nouveaux examens des viscères et de la tête ont été effectués sur les fœtus sélectionnés. Aucun effet lié à la dose n'a été constaté chez la mère ni sur le développement chez les animaux de l'essai, toutes doses confondues. Les auteurs ont conclu que la DSENO établie d'après la toxicité du dioxyde de titane pour le développement était de 1 000 mg TiO_2/kg p.c./j (623 mg Ti/kg p.c./j), soit la dose d'essai la plus élevée.

Une EETRUG a été réalisée avec l'E171 conformément à l'essai n^{o} 443 de la ligne directrice de l'OCDE et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Dans cette étude, des rats SD ont été exposés par le régime alimentaire à l'E171 (anatase; D_{50} = 100 nm; 50 % des particules séparées étaient supérieures à 100 nm), à raison de 0, 100, 300 ou 1 000 mg de TiO_2/kg p.c./j (soit, respectivement, 0, 62, 187 ou 623 mg de Ti/kg p.c./j) (REACH [modifié en 2022]). L'alimentation de base contenait environ 17 mg de Ti/kg de nourriture (ou variant de 11 à 31 mg de Ti/kg de nourriture), ce qui a été estimé équivalant à environ 1,4 mg de TiO_2/kg p.c./j (EFSA, 2021). La palatabilité des aliments n'a pas été modifiée chez les animaux ayant reçu des doses allant jusqu'à 1 000 mg de TiO_2/kg p.c./j dans une étude antérieure (REACH [modifié en 2022]). Des rats mâles et femelles en âge de procréer (génération parentale [F0]; 24 rats/dose/sexe) ont été exposés par leur régime alimentaire à du dioxyde de titane deux semaines avant l'accouplement, puis de manière continue pendant la période d'accouplement, la gestation et le sevrage des petits (génération F1). La génération F1 a reçu les mêmes doses par le régime alimentaire à partir de la période de sevrage jusqu'au jour postnatal (JPN) 4 de la génération F2. Au moment du sevrage, les petits de la génération F1 ont été répartis dans des groupes satellites pour subir des tests de toxicité pour la reproduction et le développement, de neurotoxicité pour le développement et d'immunotoxicité. Les petits de la génération F2 ont été exposés à un traitement in utero et par l'intermédiaire du lait jusqu'à l'arrêt du traitement au 4^{e} jour de gestation.

Chez les animaux traités de la génération F0, aucun effet lié aux particules testées n'a été observé sur le cycle œstral des femelles, sur les caractéristiques des spermatozoïdes (nombre, viabilité et morphologie des spermatozoïdes) ou sur le poids des organes (épididymes et testicules) des mâles (REACH [modifié en 2022]). Aucun effet nocif sur la performance en matière de reproduction ni effet lié au traitement sur le développement ou la neurotoxicité pour le développement n'ont été observés chez les petits des groupes satellites de la génération F1 aux doses allant jusqu'à 1 000 mg TiO_2/kg p.c./j. Les auteurs de l'étude ont conclu que la DSENO associée à la toxicité du dioxyde de titane pour la reproduction et le développement était de 1 000 mg TiO_2/kg p.c./j (623 mg Ti/kg p.c./j) (REACH [modifié en 2022]). L'EFSA (2021) a approuvé la conclusion des auteurs concernant la toxicité pour la reproduction et le développement.

L'EETRUG a également examiné l'immunotoxicité pour le développement. Un groupe satellite de rats mâles et femelles de la génération F1 (10/sexe/dose) a été prétraité avec l'antigène de l'hémocyanine de Megathura crenulata (KLH) et exposé à l'E171 par le régime alimentaire à une dose de 0, 100, 300 ou 1 000 mg de TiO_2/kg p.c./j pendant 10 semaines. Le cyclophosphamide (CY), connu pour être un immunosuppresseur, a servi de témoin positif pour le test avec la KLH. Les animaux ont été traités par duE171 et du CY à des moments différents et, par conséquent, l'étude ne comprenait pas de témoin concomitant pour la réponse au CY. Par conséquent, l'EFSA (2021) a donc déterminé que le témoin positif n'était pas valide et que la sensibilité du test n'était donc pas clairement démontrée dans cette partie de l'étude. La rate des animaux a été prélevée et coupée en deux. Une moitié a été utilisée pour l'histopathologie, tandis que l'autre moitié a servi à préparer une suspension cellulaire pour l'analyse des sous-groupes de la population de lymphocytes. Une suspension cellulaire unique a été préparée, et les populations de lymphocytes T, T auxiliaires, T suppresseurs ou cytotoxiques, NK et B ont été identifiées à l'aide de la cytométrie en flux. Il convient de noter que l'analyse par cytométrie en flux des suspensions de cellules de rate a été effectuée à des moments différents, ce qui pourrait influer sur la coloration et la quantification.

Les rats mâles traités ont montré une diminution marginale, mais statistiquement significative (9 %) du taux d'IgM causé par l'antigène à la dose d'essai la plus élevée (1 000 mg TiO_2/kg p.c./j). Les mâles et les femelles n'ont présenté aucun effet lié au traitement sur l'hématologie, le poids de la rate, l'histopathologie des organes lymphoïdes (c'est-à-dire la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse), la numération totale et différentielle des globules blancs périphériques et la sous-population des lymphocytes de la rate, chez les deux sexes. Bien que tous les animaux traités aient montré une faible réponse immunogène à l'antigène, ces effets étaient insuffisants pour permettre de déterminer les effets immunotoxiques de l'E171 liés aux cellules T (REACH [modifié en 2022]). Les auteurs ont indiqué que la réponse immunitaire n'était pas altérée par l'E171, comme le montre l'essai avec la KLH. L'EFSA (2021) a exprimé son désaccord, indiquant qu'il n'était pas en mesure d'établir un lien entre l'E171 et l'immunotoxicité pour le développement.

Contrairement aux observations faites dans le cadre de l'EETRUG, Schroeder et Mitchener (1971) ont constaté une diminution importante de la survie des petits des rats Long Evans (Blue Spruce) dans la deuxième génération dans le cadre d'une étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations. Cependant, l'applicabilité de cette étude est limitée, car le type de composé à base de titane utilisé n'a pas été indiqué et seule une dose unique a été testée.

D'après les principales études et analyses existantes (EFSA, 2021; REACH [modifié en 2022]), le titane micrométrique présente une faible toxicité pour la reproduction et le développement.

Génotoxicité

Après avoir examiné un grand nombre de données probantes (présentées en synthèse ci-dessous), les auteurs d'évaluations internationales, comme celles du CIRC (2010), du NICNAS (2016), de l'ECHA (2017), de l'EFSA (2016, 2018, 2019a,b) et du CSSC (2020), n'ont formulé aucune préoccupation concernant le potentiel génotoxique du dioxyde de titane.

Depuis la publication des évaluations précédentes, l'EFSA (2021) a réévalué la génotoxicité potentielle du dioxyde de titane de qualité alimentaire, l'E171. Les études de génotoxicité prises en compte dans la réévaluation portent notamment sur l'E171 (un mélange de particules micrométriques et nanométriques de dioxyde de titane), les particules de dioxyde de titane de qualité non alimentaire et les particules nanométriques de dioxyde de titane de qualité non alimentaire. Dans le cadre de la présente évaluation des effets du dioxyde de titane micrométrique sur la santé humaine, les études de génotoxicité portant sur le dioxyde de titane micrométrique ou sur un mélange de particules micrométriques et nanométriques, y compris sur le dioxyde de titane de qualité alimentaire et de qualité non alimentaire, ont été jugées pertinentes. Une analyse détaillée de la génotoxicité du dioxyde de titane figure également dans le document de l'EFSA (2021) et dans le document intitulé État des connaissances scientifiques sur le dioxyde de titane (TiO_2) en tant qu'additif alimentaire de la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (2022b). Les études pertinentes pour la présente évaluation des effets sur la santé humaine reposent principalement sur les documents de l'EFSA (2021) et de Santé Canada (2022b) et sont résumées ci-dessous.

Génotoxicité in vitro du dioxyde de titane

Aucune étude de génotoxicité in vitro n'a été réalisée sur les particules micrométriques de dioxyde de titane, mais il existe des données sur les dommages causés à l'ADN, obtenues lors de tests des comètes et de test des micronoyaux pour les mélanges de particules nanométriques et micrométriques de dioxyde de titane.

Proquin et coll. (2017), Dorier et coll. (2017, 2019) et Franz et coll. (2020) ont étudié les dommages causés à l'ADN par l'E171 à l'aide du test des comètes. Par exemple, Proquin et coll. (2017) ont évalué les dommages importants causés à l'ADN par l'E171 à l'aide d'un test des comètes réalisé sur une lignée de cellules de carcinome du côlon (Caco-2) humaines. Les cellules ont été exposées à une concentration unique et non cytotoxique d'E171 à 0,143 µg/cm2 (et simultanément ou non à de l'azoxyméthane [AOM]) pendant 24 heures. L'intensité de fluorescence de la queue de la comète illustre l'ampleur des dommages causés à l'ADN. L'expérience comprend un témoin et un témoin positif traité avec du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Les résultats ont montré que l'E171 causait des cassures simple brin de l'ADN, qu'il y ait ou non exposition simultanée à de l'azoxyméthane). Aucune toxicité cellulaire n'a été observée durant le test. Cependant, les résultats de cette étude sont peu fiables, car une seule concentration a fait l'objet de l'essai. Dorier et coll. (2017) ont également rapporté des résultats positifs après une exposition répétée (trois semaines) de la lignée cellulaire Caco-2 à 10 ou 50 µg/mL d'E171. La présente étude contient également des lacunes, car les résultats n'étaient pas suffisants. Dans une autre étude, Franz et coll. (2020) ont rapporté des résultats négatifs dans le test des comètes dans lequel la lignée de cellules de carcinome du côlon (HT29-MTX-E12) a été exposée à 0, 0,5, 5 ou 50 µg/mL d'E171 pendant 48 heures. Dans une étude considérée comme très fiable par l'EFSA (2021), Brown et coll. (2019) ont obtenu des résultats négatifs après avoir exposé la lignée cellulaire Caco-2 à l'E171 à des concentrations de 3,13, 6,25, 12,5, 25 et 50 µg/ml pendant 4 heures. De même, Dorier et coll. (2017, 2019) ont obtenu des résultats négatifs après avoir soumis une lignée cellulaire Caco-2 à une concentration d'exposition élevée à l'E171 à raison de 10 ou 50 µg/mL pendant 6 ou 48 heures (étude de 2017) et à raison de 50 µg/mL pendant 24 heures (étude de 2019). Il a été constaté que les études de Dorier et coll. comportaient des lacunes, notamment des résultats insuffisants ou l'étude d'une seule concentration d'essai.

L'EFSA (2021) a également fait état de résultats variables obtenus lors du test des comètes dans plusieurs études réalisées avec des formes non alimentaires de dioxyde de titane contenant un mélange de particules nanométriques et micrométriques. Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous.

Les cassures des brins d'ADN ont également été étudiées à l'aide du test des comètes réalisé avec du dioxyde de titane de qualité non alimentaire contenant un mélange de particules nanométriques et micrométriques (Bhattacharya et coll., 2009; El Yamani et coll., 2017; Andreoli et coll., 2018; Vila et coll., 2018; Brzicova et coll., 2019; Murugadoss et coll., 2020; Zijno et coll., 2020). Andreoli et coll. (2018) ont rapporté des résultats positifs obtenus lors d'un test des comètes réalisé avec des cellules humaines mononucléées du sang périphérique (CMSP) traitées pendant 24 heures avec des particules de dioxyde de titane de différentes tailles (mesurées par MET : mélange anatase-rutile, 45 à 262 nm; anatase, 50 à 270 nm; ou rutile, 50 à 3000 nm) à des concentrations de 10, 50, 100 ou 200 µg/mL. Les auteurs de l'étude ont signalé des augmentations statistiquement significatives des cassures de simple brin dans les CMSP pour toutes les formes de dioxyde de titane. Pour le dioxyde de titane de

l’anatase et du rutile, les cassures simple brin n’étaient statistiquement significatives qu’à la dose d’essai la plus élevée, tandis que des résultats statistiquement significatifs ont été rapportés pour le mélange anatase-rutile aux doses de 50 µg/mL et plus (Andreoli et coll., 2018).

De même, El Yamani et coll. (2017), Murugadoss et coll. (2020) et Zijno et coll. (2020) ont tous fait état de résultats positifs obtenus lors de tests des comètes réalisés à l’aide de particules de dioxyde de titane d’une taille variant de 50 à 150 nm. Des résultats ambigus ont été rapportés par Vila et coll. (2018) et Brzicova et coll. (2019) pour la même gamme de taille de particules, tandis que Bhattacharya et coll. (2009) ont fait état de résultats négatifs obtenus avec des particules de dioxyde de titane (50 à 150 nm) lors du test des comètes. L’EFSA (2021) a considéré toutes les études mentionnées ci-dessus sur le dioxyde de titane de qualité non alimentaire (mélange de particules nanométriques et micrométriques) comme très fiables. El Yamani et coll. (2017) ont également réalisé un test des comètes avec des cellules lymphoblastoïdes humaines (TK6) [et sur des cellules humaines de carcinome alvéolaire (A549)]. Cependant, la partie de l’étude de Matten et coll. comportant ce test est peu fiable, en raison de la légère altération de la viabilité des cellules d’essai.

Proquin et coll. (2017) et Franz et coll. (2020) ont réalisé, in vitro, des tests des micronoyaux sur des cellules de mammifères et des tests d’aberration chromosomique en utilisant l’E171. Matten et coll. (2017) ont signalé des résultats positifs obtenus lors du test des micronoyaux après avoir traité une lignée de cellules d’adénocarcinome du côlon (HCT116) humaines avec l’E171 à des concentrations de 50, 100, 500 ou 1 000 µg/mL, pendant 24 heures. L’EFSA (2021) a considéré comme peu fiable cette étude en raison de l’absence d’un témoin positif et du nombre limité d’expériences répétées et menées de manière indépendante. En revanche, Franz et coll. (2020) ont rapporté des résultats négatifs obtenus à un test des micronoyaux effectué sur la lignée de cellules HT29-MTX-E12 exposées à 0,5, 5 et 50 µg/mL d’E171 (170 nm). La préparation des suspensions d’E171 utilisées dans cette étude a permis de produire de gros amas représentant à escient la distribution de la taille des particules d’E171 dans la matrice alimentaire. La fiabilité des résultats négatifs de l’étude de Franz et coll. (2020) est difficile à interpréter, car l’état d’agglomération des particules dans les milieux d’exposition n’a pas été confirmé et les agglomérats ont eux-mêmes interféré avec la détection des micronoyaux dans la méthode de notation basée sur la cytométrie en flux et utilisée par les auteurs (Santé Canada, 2022b). En outre, les auteurs n’ont pas évalué l’absorption cellulaire des particules (Santé Canada, 2022b). L’EFSA (2021) a également considéré cette étude comme peu fiable, en raison de lacunes méthodologiques et du manque de fiabilité de la méthode de cytométrie en flux. La détection des micronoyaux par cytométrie en flux a été empêchée par la présence des gros amas de dioxyde de titane créés à escient pour l’étude.

Plusieurs autres études réalisées avec du dioxyde de titane de qualité non alimentaire contenant des particules nanométriques et micrométriques ont donné des résultats contrastés (Uboldi et coll., 2016; Di Bucchianico et coll., 2017; Andreoli et coll., 2018;

Zijno et coll., 2020). Des résultats positifs de tests des micronoyaux ont été rapportés par Uboldi et coll. (2016) alors qu'une lignée cellulaire Balb/c 3T3 (fibroblastes d'embryon de souris) a été exposée pendant 72 heures à du dioxyde de titane (particules de 60 à 400 nm) à une concentration de 10 µg/mL. L'EFSA (2021) a considéré cette étude comme peu fiable, car elle ne comportait qu'une seule concentration d'essai. Toutefois, plusieurs autres études, considérées comme très fiables par l'EFSA (2021), ont produit des résultats négatifs lors de tests des micronoyaux pour le dioxyde de titane contenant un mélange de particules nanométriques et microscopiques (Di Bucchianico et coll., 2017 [50 à 150 nm]; Andreoli et coll., 2018 [45 à 262 nm]; Zijno et coll., 2020 [50 à 150 nm]).

Génotoxicité in vivo du dioxyde de titane

Des données sur la génotoxicité in vivo évaluée au moyen du test des comètes et du test des micronoyaux ont été trouvées pour l'E171 et les particules de dioxyde de titane de qualité non alimentaire (> 100 nm) (EFSA, 2016, 2021).

Sycheva et coll. (2011) et Murugadoss et coll. (2020) ont fait état de résultats positifs obtenus lors de tests des comètes après l'administration par gavage de dioxyde de titane. Sycheva et coll. (2011) ont exposé des souris mâles (n = 5 par groupe) à du dioxyde de titane (anatase; 160 ± 59 nm; taille mesurée par microscopie électronique) à raison de 40 et de 200 mg TiO_2/kg p.c. par jour pendant 7 jours et ont examiné la capacité de la substance à causer des lésions de l'ADN dans les cellules du foie, du cerveau et de la moelle osseuse, 24 heures après le dernier traitement. L'étude ne comportait pas de groupe témoin positif. Une augmentation statistiquement significative du pourcentage moyen d'ADN présent dans la queue de la comète a été observée aux deux doses au test des comètes mené sur la moelle osseuse. Aucune lésion de l'ADN n'a été observée dans les cellules du foie ou du cerveau. L'EFSA (2016) a considéré cette étude comme peu fiable en raison de ses limites, notamment de l'absence de témoin positif et du manque de données sur la toxicité pour les organes. Santé Canada (2022b) a relevé plusieurs autres limites, dont l'absence de relation dose-réponse et l'écart par rapport à l'essai n^o 489 de la ligne directrice de l'OCDE (par exemple, utilisation de deux doses seulement, analyse des lésions de l'ADN 24 heures après le traitement au lieu de 2 à 6 heures après le traitement, comme c'est le cas habituellement).

Murugadoss et coll. (2020) ont exposé par gavage oral des souris femelles (n = 4 à 5 par groupe) à du dioxyde de titane (anatase; 117 nm – taille mesurée par MET) à raison de 10, 50, 250 µg TiO_2/souris et ont évalué les dommages causés à l'ADN dans les cellules du sang périphérique. Les suspensions de dioxyde de titane utilisées dans l'étude étaient composées de petits ou de gros agglomérats et les milieux de dispersion avaient des compositions similaires. Le sang des animaux non traités exposés à 100 µM de H_2O_2 pendant 15 minutes a servi de témoin positif. Des échantillons de sang ont été prélevés trois jours après le traitement et analysés au moyen d'un test des comètes en conditions alcalines. Des résultats nettement positifs ont été obtenus lors

du test des comètes pour les trois doses administrées, mais il n'y avait pas de différence significative sur le plan quantitatif des lésions de l'ADN entre la dose intermédiaire et la dose élevée. L'EFSA (2021) a considéré que cette étude était peu fiable en raison de l'absence de relation dose-réponse. En raison des limites du protocole de l'étude, la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada a considéré les résultats de cette étude comme ambigus (Santé Canada, 2022b).

En revanche, Bettini et coll. (2017) et Jensen et coll. (2019) ont obtenu des résultats négatifs lors du test de la comète in vivo réalisé à l'aide d'E171. Jensen et coll. (2019) ont administré 50 ou 500 mg de TiO2/kg p.c. sous forme d'E171 (anatase; trois tailles de particules : 135, 305 et 900 nm [observées à l'aide de la MET]) à des rats (10/groupe) une fois par semaine, pendant 10 semaines. Un test des comètes en conditions alcalines (avec ou sans ADN-formamidopyrimidine-glycosylase [FPG]) effectué sur les cellules hépatiques et pulmonaires 24 heures après l'administration de la dernière dose a permis de rechercher des lésions de l'ADN. Les auteurs ont rapporté des résultats négatifs pour les lésions de l'ADN dans les tissus pulmonaires et hépatiques, toutes tailles de particules confondues. Bien que l'EFSA (2021) ait considéré cette étude comme très fiable et pertinente, la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (2022b) a estimé que les résultats négatifs étaient difficiles à interpréter en raison de plusieurs limites dans l'étude, notamment un écart du protocole de test par rapport à l'essai nº 489 de la ligne directrice de l'OCDE, le recours à deux doses seulement, l'analyse des dommages à l'ADN 24 heures après la dernière exposition au lieu de 2 à 6 heures après la dernière dose et l'application d'un régime posologique et d'une méthode de notation visuelle des lésions de l'ADN obsolètes au lieu d'un logiciel d'analyse d'images automatisée ou semi-automatisée. En outre, en raison de la faible biodisponibilité du dioxyde de titane par le tube digestif, il n'est pas certain que l'exposition générale de l'organisme soit suffisamment importante pour provoquer des lésions de l'ADN dans les tissus pulmonaires et hépatiques. Bettini et coll. (2017) ont également fait état de résultats négatifs en ce qui concerne les lésions de l'ADN, après l'exposition de rats Wistar mâles adultes, par gavage (voie orale), pendant 7 jours, à 10 mg TiO_2/kg p.c./j d'E171 (anatase; D_{50} = 118 ± 53 nm; taille des particules comprise entre 20 et 340 nm, dont 44,7 % de particules inférieures à 100 nm, selon les observations effectuées par MET). L'étude ne comportait pas de témoin positif. À la fin du traitement (l'heure n'est pas précisée), les cellules des plaques de Peyer ont été prélevées et soumises à un test des comètes en conditions alcalines, avec ou sans FPG, ce qui permet de détecter d'éventuelles cassures de brins d'ADN. Les auteurs ont rapporté des résultats négatifs pour ce qui est des cassures de brins d'ADN et des dommages oxydatifs subis par l'ADN. L'étude de Bettini et coll. (2017) présentait également plusieurs limites, notamment un écart du protocole d'essai par rapport à l'essai nº 489 de la ligne directrice de l'OCDE (par exemple, une seule dose d'essai et l'absence de témoin positif).

Peu d'auteurs ont évalué le potentiel des particules micrométriques de titane de causer la formation de micronoyaux dans des études in vivo où le dioxyde de titane était administré par voie orale ou par injection intrapéritonéale (Shelby et coll., 1993; Shelby

et Witt, 1995; Sycheva et coll., 2011; Donner et coll., 2016). Selon l'analyse de l'EFSA (2021), Shelby et coll. (1993) et Shelby et Witt (1995) ont fait état de résultats ambigus obtenus lors du test des micronoyaux après que des souris mâles (n = 5) avaient reçu du dioxyde de titane (Unitane® 0-220; taille des particules > 100 nm) par injection intrapéritonéale pendant trois jours. Deux expériences ont été réalisées à l'aide de différentes doses : 1) 250, 500 ou 1000 mg de TiO_2/kg p.c. et 2) 500, 1000 ou 1500 mg de TiO_2/kg p.c.. Le 7,12-diméthylbenz[a]anthracène (12,5 mg/kg dans de l'huile de maïs) a servi de témoin positif. Vingt-quatre heures après l'administration de la dernière dose, les érythrocytes de la moelle osseuse et du sang périphérique ont été analysés à l'aide du test des micronoyaux dans la première expérience et les érythrocytes de la moelle osseuse seuls ont été analysés dans la seconde expérience. La Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada a estimé que les résultats de cette étude étaient négatifs parce que les valeurs élevées obtenues à la dose de 1 000 mg/kg p.c./j (c'est-à-dire 3,50 et 3,60 micronoyaux pour 1 000 érythrocytes polychromatiques dans les expériences 1 et 2, respectivement) se situaient dans la fourchette des valeurs du groupe témoin, pour le même sexe et la même souche, rapportées par les mêmes auteurs (c'est-à-dire de 1,10 à 3,70 micronoyaux pour 1 000 érythrocytes polychromatiques) (Santé Canada, 2022b). Shelby et Witt (1995) ont également soumis la moelle osseuse à un test d'aberration chromosomique après avoir administré à des souris mâles (n = 8 par groupe) le même type de dioxyde de titane que celui utilisé dans l'étude de Shelby et coll. (1993). Des doses de 625, 1250 ou 2500 mg de TiO_2/kg p.c. ont été administrées par une injection intrapéritonéale unique. La moelle osseuse a été prélevée 17 ou 36 heures après l'injection et soumise à un test d'aberration chromosomique. Les auteurs ont rapporté des résultats négatifs obtenus lors de ce test. Toutefois, la voie d'administration utilisée dans ces études n'est pas considérée comme pertinente pour l'évaluation de la toxicité par voie orale. Des résultats non concluants ont été obtenus par Sycheva et coll. (2011) lors d'un test des micronoyaux réalisé sur la moelle osseuse alors que des souris mâles avaient été exposées par gavage oral à du dioxyde de titane de qualité cosmétique (anatase; particules de 160 nm ± 59,4 nm selon l'observation par microscopie électronique) à des doses de 40, 200 et 1 000 mg/kg/jour pendant 7 jours. La moelle osseuse a été prélevée 24 heures après l'administration de la dernière dose. L'EFSA (2021) a rapporté des résultats négatifs au test des micronoyaux réalisé sur la moelle osseuse. Dans cette étude, l'estomac antérieur et le côlon ont également été prélevés et les cellules épithéliales ont été analysées pour être soumises au test des micronoyaux. Cependant, les résultats n'ont pas été jugés pertinents à cause des effets cytotoxiques observés sur ces cellules épithéliales. L'EFSA (2016) et la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (Santé Canada, 2022b) ont relevé plusieurs autres limites dans l'étude, notamment un écart par rapport à l'essai nº 474 de la ligne directrice de l'OCDE dû au faible nombre d'échantillons (1 000 érythrocytes immatures par animal au lieu des 4 000 recommandés) et à l'application d'un test statistique non pertinent pour l'analyse des résultats. L'absence d'un groupe témoin positif dans le protocole de l'étude constitue une autre limite. Par conséquent, la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada a jugé que les résultats du test des micronoyaux sur la moelle osseuse étaient ambigus. Des résultats non concluants ont également été signalés par Donner

et coll. (2016) en ce qui concerne le test des micronoyaux effectué sur les réticulocytes du sang périphérique après que des rats SD mâles et femelles (n = 5/sexe/dose) eurent reçu, par gavage, une dose orale unique de dioxyde de titane (anatase; 27 % de nanoparticules; diamètre hydrodynamique = 153 nm; déterminé par MET) de 500, 1000 ou 2000 mg TiO_2/kg p.c. L'EFSA (2016) a jugé cette étude peu fiable en raison de l'absence d'une exposition générale démontrable.

L'EFSA (2021) a également évalué d'autres études, portant notamment sur les marqueurs de lésions de l'ADN, les bases oxydées de l'ADN, la formation d'espèces réactives de l'oxygène, la méthylation épigénétique de l'ADN et la transformation cellulaire (EFSA, 2021). Après avoir analysé l'ensemble des données probantes recensées, l'EFSA (2021) a conclu que « les particules de TiO_2 avaient la capacité de casser des brins d'ADN et de causer des lésions chromosomiques, mais pas de mutations génétiques ». L'EFSA (2021) a également mentionné que plusieurs modes d'action pouvaient entrer simultanément en jeu dans la génotoxicité de l'E171. Des incertitudes persistent sur l'hypothèse d'un mode d'action à seuil. De même, après avoir analysé les propriétés physicochimiques des particules de dioxyde de titane, l'EFSA (2021) a également mentionné qu'il n'était pas possible d'établir une valeur seuil de taille des particules en ce qui concerne la génotoxicité. En conséquence, l'EFSA (2021) a conclu que « le risque de génotoxicité des particules de TiO_2 pouvant être présentes dans l'E171 ne pouvait être exclu ».

D'après les principales études recensées (EFSA, 2016, 2021), les microparticules de dioxyde de titane donnent des résultats contrastés en matière de génotoxicité lors de tests in vitro et in vivo.

Le comité gouvernemental indépendant sur la mutagénicité (COM, Royaume-Uni) a indiqué que les lacunes dans les données servant actuellement à caractériser la génotoxicité, notamment en raison de la taille variable des particules et de la grande diversité des méthodes de test, ne permettaient pas de tirer une conclusion définitive. Par conséquent, le COM n'a pas approuvé les conclusions générales de l'EFSA sur la génotoxicité de l'E171 (COT, 2022).

Récemment, Kirkland et coll. (2022) ont publié un article de synthèse sur « l'examen du poids de la preuve de la génotoxicité du dioxyde de titane ». Les auteurs ont réalisé une évaluation complète du poids de la preuve relatif à la génotoxicité du dioxyde de titane à l'aide des données recensées, dont celles des études de génotoxicité prises en compte dans l'évaluation de l'EFSA (2021). Les études qui répondaient aux critères de fiabilité et de qualité établis portaient sur les particules de dioxyde de titane micrométriques ou nanométriques. D'après cette évaluation, les auteurs de l'étude ont déterminé que, dans les études ayant obtenu des résultats positifs aux tests de génotoxicité, ceux-ci étaient associés à une cytotoxicité élevée, au stress oxydatif, à l'inflammation, à l'apoptose ou à une combinaison de tous ces effets. Les auteurs de cette même étude ont également constaté que la taille des particules de dioxyde de titane n'était pas corrélée avec les effets génotoxiques et que la reproductibilité des

effets sur le même paramètre n'était pas manifeste dans les études trouvées. Par conséquent, les auteurs ont reconnu que les données probantes ne permettaient pas d'affirmer que les particules de dioxyde de titane nanométriques ou micrométriques pouvaient endommager directement l'ADN (Kirkland et coll., 2022).

Cancérogénicité et lésions prénéoplasiques dans le tube digestif

L'étude de toxicité par le régime alimentaire de 2 ans menée par le NCI (1979) a porté sur la cancérogénicité du dioxyde de titane. Dans cette étude, des rats F344 et des souris B6C3F1 (50 animaux/sexe/dose) ont reçu du dioxyde de titane (anatase; taille des particules variant de 113 à 135 nm et de 109 à 124 nm, déterminée par MEB) dans leur régime alimentaire à raison de 0, 25 000 ou 50 000 ppm par jour pendant 103 semaines (NCI, 1979). Selon l'EFSA (2016), ces doses étaient équivalentes à 2 275 ou 4 550 mg de TiO_2/kg p.c./j, pour les rats femelles, et à 2 025 ou 4 050 mg de TiO_2/kg p.c./j, pour les rats mâles. Les doses converties étaient de 5 375 ou 10 750 mg de TiO_2/kg p.c./j, pour les souris femelles, et de 4 225 ou 8 450 mg de TiO_2/kg p.c./j, pour les souris mâles. Le taux de consommation alimentaire et le poids corporel des rats et des souris adultes, mâles et femelles, ont été utilisés pour les calculs de transformation des doses. Après 104 semaines, les animaux survivants ont été sacrifiés et des examens pathologiques macroscopiques et microscopiques des principaux tissus, organes et lésions ont été effectués. Bien que des selles blanches aient été observées en raison de la couleur de la substance étudiée, aucun effet nocif lié au traitement n'a été signalé, toutes doses d'essai confondues. Une augmentation importante de la mortalité a été observée chez les souris femelles exposées à la dose la plus élevée; mais cela n'a pas été considéré comme un effet lié au traitement. Cette augmentation est probablement due à un taux de survie plus élevé des souris femelles du groupe témoin concomitant (traité avec la substance-véhicule seulement) (Cameron et coll., 1985; NSF, 2005; Ramoju et coll., 2020). L'étude de toxicité par le régime alimentaire menée sur deux ans chez les souris et les rats n'a pas mis en évidence d'augmentation notable du nombre de tumeurs chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Le NCI (1979) a déterminé qu'une exposition chronique par le régime alimentaire au dioxyde de titane à des doses allant jusqu'à 50 000 ppm n'avait pas d'effet cancérogène sur les rats Fisher et les souris B6C3F1. Après avoir analysé les données disponibles, le CIRC (2010) a conclu que l'administration orale, sous-cutanée et intrapéritonéale de dioxyde de titane n'avait entraîné aucune augmentation importante de la fréquence d'apparition des tumeurs chez les rats ou les souris.

L'EFSA (2021) a également étudié le potentiel de causer des effets tumorigènes après une exposition orale à l'E171, en s'appuyant sur les données probantes présentées dans les études parues après la publication du point de vue scientifique de l'EFSA (2016).

Bettini et coll. (2017) ont étudié la formation de foyers de cryptes aberrantes (FCA) dans la région du côlon chez des rats. Les données semblent indiquer que les FCA sont les lésions prénéoplasiques les plus précoces dans l'évolution du cancer colorectal.

Des rats mâles, traités par la diméthylhydrazine (DMH) causant l'apparition du cancer du côlon, ont été exposés, par l'eau potable, à l'E171 à des doses de 0 (animaux témoins exposés à l'eau, uniquement), de 200 µg/kg p.c./j et de 10 mg/kg p.c./j (dose représentative de l'exposition des humains) pendant 100 jours. La distribution de la taille des particules d'E171 variait de 20 à 340 nm (D_{50} = 118 ± 53 nm), et 44,7 % des particules mesuraient moins de 100 nm de diamètre (Bettini et coll., 2017). À la fin de la période de traitement, les animaux ont été sacrifiés, au hasard, et leur côlon a été identifié par un code aux fins de la détection des cryptes aberrantes (CAb) et des FCA. Les mesures du nombre et de la taille des FCA et du nombre de CAb par FCA ont été effectuées en double par deux experts, au microscope optique (grossissement de 40×). L'examen pathologique a été effectué en aveugle. D'après ces données, les auteurs ont fait état d'une augmentation statistiquement significative du nombre total de CAb par côlon et du nombre de grands FCA par côlon (soit plus de trois CAb par FCA) à la dose de 10 mg/kg p.c./j par rapport aux témoins (non exposés) et aux groupes ayant reçu la dose de 200 µg/kg p.c./j. Les auteurs ont également cherché à déterminer si l'exposition à une dose d'E171 de 10 mg/kg p.c./j pouvait entraîner la formation spontanée de FCA chez des rats non traités par la DMH (n = 11). Dans ce volet de l'expérience, 4 rats traités par l'E171 ont présenté des lésions comportant 1 à 3 CAb par FCA et un rat a présenté une lésion sévère constituée de 12 CAb. Compte tenu de ces résultats, les auteurs ont déterminé qu'une dose de 10 mg/kg p.c./j d'E171 favorisait la micro-inflammation du côlon et produisait spontanément des lésions prénéoplasiques dans le gros intestin. Cependant, Bettini et coll. (2017) ont indiqué que l'augmentation du nombre de FCA était probablement due aux particules nanométriques de dioxyde de titane présentes dans l'E171, car des effets in vitro similaires avaient été observés dans la même étude réalisée avec des particules nanométriques de dioxyde de titane (de type NM-105).

Les observations de Bettini et coll. (2017) n'ont pas pu être reproduites dans des études ultérieures, telles que celle de REACH (modifié en 2022), dans laquelle l'E171 a été administré par voie orale. Le volet d'une EETRUG conforme à l'essai n^{o} 443 de la ligne directrice de l'OCDE (REACH [modifié en 2022]) comprenait un groupe satellite de rats mâles et femelles de la génération F0 (n = 10) et consistait à déterminer le potentiel de formation de FCA dans le côlon, lié à une exposition à l'E171 (EFSA, 2021). Dans ce volet de l'EETRUG, des rats ont été exposés à l'E171, par le régime alimentaire, à des doses de 0, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c./j pendant 122 jours (durée de l'étude indiquée dans REACH [modifié en 2022]). La détection des FCA ne faisant pas partie de la méthodologie standard, ce volet de l'étude n'était pas une exigence de l'essai n^{o} 443 de la ligne directrice de l'OCDE. L'examen histopathologique, en aveugle, de toute la surface du côlon, visait à rechercher des FCA et des CAb. L'examen pathologique a été effectué conformément à l'essai n^{o} 443 de la ligne directrice de l'OCDE. Une légère variabilité morphologique des cryptes a été observée chez 7 animaux traités de l'ensemble des animaux de l'étude (mâles : 1/10, 0/10, 1/10 et 1/10; femelles : 1/10, 0/10, 1/10 et 2/10, respectivement, chez les animaux du groupe témoin et chez les animaux traités par une dose faible, intermédiaire ou élevée). Cependant, les auteurs ont établi que cette variabilité ne correspondait pas à

l'apparence et à la définition des FCA donnée par Shwter et coll. (2016) (foyers contenant plus de deux CAb). Selon cette étude, l'exposition orale à l'E171 à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg p.c./j n'a pas entraîné la formation de FCA dans le côlon. Notamment, cette étude ne comportait pas de groupe témoin positif traité par un agent tumorigène connu, tel que la DMH, permettant de distinguer, par comparaison, la formation de FCA découlant d'un traitement par l'E171. De même, Han et coll. (2020), qui ont administré à des rats, par gavage, l'E171 dispersé par sonication, pendant 90 jours, n'ont fait état d'aucune lésion touchant l'estomac ou le côlon chez les animaux traités.

Blevins et coll. (2019) ont également cherché des FCA ou des CAb chez des rats mâles (n = 15) exposés par le régime alimentaire à l'E171 seul (anatase; particules de 110 à 115 nm; 36 % de particules nanométriques, mesures par MEB) à des doses allant jusqu'à 267 mg/kg p.c./j, pendant 100 jours. Cependant, l'examen pathologique des échantillons de côlon s'est limité à une petite zone en raison d'un problème technique lié à la fixation des tissus (Blevins et coll., 2019). À cause de cette limite, l'EFSA (2021) n'a pas pu conclure à un potentiel de formation de CAb et de FCA d'après cette étude. Pour l'analyse détaillée de la formation de FCA dans le tube digestif et de l'utilisation des FCA comme biomarqueurs potentiels du cancer colorectal, veuillez consulter le document de l'EFSA (2021) et le document sur l'état des connaissances scientifiques publié par la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (2022b).

D'après l'examen du poids de la preuve reposant sur les principales données et études recensées (NCI, 1979; CIRC, 2010; OCDE, 2013; EFSA, 2021), aucun effet cancérogène ne serait associé à l'exposition orale des animaux de laboratoire à des particules micrométriques de dioxyde de titane. D'après les résultats rapportés par Bettini et coll. (2017), l'EFSA (2021) a estimé que le dioxyde de titane de qualité alimentaire (E171) pouvait causer la formation de FCA chez des rats mâles, ce qui pourrait indiquer que l'E171 a un effet tumorigène. Cependant, la formation de FCA associée à une exposition au dioxyde de titane, signalée par Bettini et coll. (2017), n'a été observée dans aucune autre étude antérieure ou ultérieure (comme dans NCI, 1979, Han et coll., 2020, et REACH [modifié en 2022]). La Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada a également constaté qu'il n'existait pas de données probantes cohérentes de la présence de lésions prénéoplasiques, comme les FCA, dans le colon des rongeurs exposés par voie orale au dioxyde de titane de qualité alimentaire (Santé Canada, 2022b).

Données sur la toxicité chronique chez les humains

Certaines études épidémiologiques ont mis en évidence un « syndrome des ongles jaunes » découlant de l'accumulation de titane dans les ongles des personnes ayant été exposées de manière chronique à des concentrations élevées de titane, principalement lors d'interventions médicales (Kim et coll., 2019). Ces études ont une utilité limitée dans l'évaluation des risques pour la santé humaine, en raison surtout du manque de

données permettant d'établir une relation dose-réponse et d'une prise en compte insuffisante des facteurs de confusion.

D'après les principales données et études recensées (NCI, 1979; CIRC, 2010; OCDE, 2013; EFSA, 2021; REACH [modifié en 2022]), le titane micrométrique présente une faible toxicité chronique ou cumulative chez des animaux de laboratoire et chez les humains.

Sélection de l'étude et du point de départ critiques pour l'exposition orale au titane

Auparavant, dans les évaluations internationales, telles que celle de NSF (2005), la dose d'essai la plus élevée dans l'étude du NCI (1979) était considérée comme le point de départ (PD) critique dans le calcul des valeurs recommandées. Cependant, depuis la publication de l'étude du NCI (1979) et de l'évaluation du NSF (2005), une EETRUG solide, conforme aux BPL et à la ligne directrice de l'OCDE (REACH [modifié en 2022]), a été publiée. L'EETRUG comprenait l'analyse de plusieurs paramètres toxicologiques clés, notamment les effets sur le développement et la reproduction, la neurotoxicité sur le développement, l'immunotoxicité et la formation de FCA. Dans la présente évaluation des effets sur la santé humaine, une DSENO de 623 mg Ti/kg p.c./j (1 000 mg TiO_2/kg p.c./j), soit la dose d'essai la plus élevée dans l'EETRUG (REACH [modifié en 2022]), a été choisie comme PD approprié pour la caractérisation des risques liés à l'exposition orale aux formes micrométriques des 13 substances contenant du titane. Faute de données sur la toxicité des autres substances contenant du titane, le PD associé au dioxyde de titane a servi de valeur substitut pour les substances du groupe. Plusieurs autres études de toxicité subchronique par voie orale, réalisées sur des animaux de laboratoire exposés à une dose de dioxyde de titane (pigmentaire ou alimentaire) allant jusqu'à 1 000 mg/kg p.c./j, n'ont pas non plus révélé d'effets nocifs (Warheit et coll., 2015a, 2015b; Han et coll., 2020).

5.1.2.1 Détermination de l'équivalent de biosurveillance

Dans la détermination de l'équivalent de biosurveillance (EB), une concentration interne ou une fourchette de concentrations d'une substance chimique ou de ses métabolites (cohérente par rapport à une valeur de recommandation existante basée sur la santé, telle qu'une DR ou une dose journalière tolérable) dans un milieu biologique (par exemple, le sang, l'urine ou d'autres milieux) est déterminée à l'aide des données disponibles sur la cinétique ou d'une analyse de régression de l'exposition et des concentrations dans le sang ou l'urine (Hays et coll., 2008, 2016).

L'EB du titane dans le sang total à l'état d'équilibre pour le PD critique de l'EETRUG a été déterminé au moyen du modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) expliqué dans l'étude de Ramoju et coll. (2020). Ce modèle est basé sur un modèle pharmacocinétique élaboré par Heringa et coll. (2016). Le modèle de Heringa et coll. (2016) reposait sur les données de cinétique de Geraets et coll. (2014), et les auteurs

ont supposé que les paramètres cinétiques de l'administration par voie intraveineuse étaient semblables à ceux de l'exposition par voie orale. Dans l'étude de Geraets et coll. (2014), des rats Wistar ont reçu, pendant cinq jours consécutifs, des particules de dioxyde de titane de différentes tailles (NM-100, NM-102, NM-103 et NM-104; la taille nominale des particules variant de 67 à 267 nm) par voie intraveineuse (dose injectée de 5 mg/kg p.c.), ou par gavage oral (NM-101, NM-102, NM-103 et NM-104; la taille nominale des particules variant de 38 à 186 nm) (les doses administrées variaient de 6,8 à 8,5 mg de TiO_2/kg p.c./j chez les mâles et de 10,9 à 12,0 mg de TiO_2/kg p.c./j chez les femelles). Le traitement a été suivi d'une période d'observation de 90 jours maximum. Des échantillons de tissus ont été prélevés aux jours 6, 14, 30 et 90 chez les rats exposés à du dioxyde de titane par voie intraveineuse, puis soumis à un dosage du titane. Dans le cas des rats exposés par voie orale au dioxyde de titane, l'analyse des tissus n'a été effectuée qu'au sixième jour.

Le modèle a été élaboré à l'aide des principales conclusions de l'étude de Geraets et coll. (2014) et a tenu compte du poids de la preuve provenant d'autres études de toxicité orale réalisées chez l'animal et les humains. Ces conclusions sont les suivantes : 1) 0,02 % de titane a été absorbé par voie orale; 2) les concentrations de titane présentes dans le sang ont diffusé dans les tissus pendant plusieurs jours (en raison du profil d'élimination bimode du titane dans le sang), ce qui a entraîné une accumulation de titane dans divers tissus; 3) la concentration de titane la plus élevée a été mesurée dans le foie et la rate; 4) l'élimination par d'autres voies que le foie (élimination par les selles) était très faible, voire négligeable; et 5) à la fin de la période d'observation, 55 % à 80 % de la dose totale diffusée se trouvaient dans les tissus analysés dans le cadre de l'étude (c'est-à-dire dans le sang, le foie, la rate, les poumons, les reins, le cœur, le cerveau, le thymus et les testicules ou ovaires) (Ramoju et coll., 2020). Ainsi, le modèle PBPK multicompartimental comprend des compartiments propres au sang, au foie, à la rate et aux gonades, et un seul compartiment représentant le « reste du corps » (voir annexe C, figure C-1). Le modèle PBPK est décrit en détail dans l'étude de Ramoju et coll. (2020).

Une analyse de sensibilité a permis de déterminer que le taux d'absorption orale était le paramètre le plus sensible du modèle. L'absorption orale avait un coefficient de sensibilité de 1 (indiquant que le taux d'absorption par voie orale et les quantités estimées de titane, accumulées dans les tissus, sont directement proportionnels). Le modèle a été validé à l'aide de l'ensemble de données sur l'exposition par voie orale figurant dans l'étude de Geraets et coll. (2014). D'après les résultats de la validation du modèle, il a été déterminé que le modèle surestimait la concentration de titane dans le foie d'un facteur de 1,5 à 4, ce qui est cohérent par rapport aux différentes valeurs de concentration dans le foie rapportées dans la littérature scientifique (Ramoju et coll., 2020).

Le modèle facilite le calcul des concentrations internes (c'est-à-dire les concentrations dans le sang et les tissus) de titane après ingestion orale (Heringa et coll., 2016; Matten et coll., 2020). Ainsi, dans la détermination de l'EB, le modèle a servi à simuler la

concentration de titane dans le sang total. Dans ce modèle, il a été supposé que les particules de titane étaient uniformément réparties dans tous les composants du sang (plasma, érythrocytes et sérum) (Heringa et coll., 2016; Ramoju et coll., 2020).

Ramoju et coll. (2020) ont obtenu un EB de 28 µg/L pour la DR établie par NSF (2005), laquelle était basée sur la DSENO de l'étude du NCI (1979) et sur l'application des FI (c'est-à-dire x10 pour l'extrapolation interspécifique, x10 pour la variabilité intraspécifique et x10 pour les lacunes dans la base de données). Le FI additionnel de 10 correspondant aux lacunes dans la base de données visait à prendre en compte l'absence d'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération.

Dans la présente évaluation des risques pour la santé humaine, un nouvel EB a été calculé pour les rats mâles et femelles à l'aide de la DSENO de 623 mg Ti/kg p.c./j, soit la dose d'essai la plus élevée dans l'EETRUG, qui est devenue accessible après la publication de l'étude de Ramoju et coll. (REACH [modifié en 2022]). Le code du modèle pour la pharmacocinétique du titane chez les rats après administration orale provient des données additionnelles de Ramoju et coll. (2020) et a permis de déterminer un EB pour le sang total à l'état d'équilibre. La simulation par le modèle PBPK a été effectuée à l'aide de la plateforme Berkeley Madonna pour les scénarios d'exposition chronique à l'état d'équilibre de la génération F0 et de la génération F1, à l'aide de l'âge de départ de 71 jours pour la génération F0 et de 21 jours pour la génération F1. L'âge de départ est essentiel, car il permet de s'assurer que les estimations du modèle tiennent compte de l'augmentation de la consommation alimentaire avec l'âge. Selon la simulation du modèle pour l'exposition chronique, les concentrations sanguines approximatives de titane à l'état d'équilibre associées à la DSENO (EB_{PD}) étaient respectivement de 2,15 et 1,61 mg/L pour les rats mâles et femelles. Après application d'un FI de 2,5 pour les variations interspécifiques de la toxicodynamique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, les EB pour les rats mâles et femelles étaient respectivement de 86 et 65 µg/L. Le FI pour les variations interspécifiques de la toxicocinétique n'a pas été pris en compte, car il l'avait déjà été dans le modèle PBPK. Par prudence, l'EB le plus bas, soit 65 µg/L, pour les rats femelles a été retenu pour la caractérisation des risques liés à une exposition générale. Les étapes de la détermination de l'EB sont présentées dans le tableau C-1 de l'annexe C.

L'EETRUG a également analysé les concentrations sanguines associées à chaque dose, et une synthèse des données est présentée dans le rapport de l'EFSA (2021). D'après cette étude, les animaux de la génération F0 n'ont présenté aucune augmentation nette des concentrations de titane dans le sang avec l'augmentation de la dose. Cependant, les animaux de la génération F2 ont affiché une augmentation liée à la dose des concentrations de titane. Les concentrations médianes de titane dans le sang des animaux exposés à une dose variant de 0,01 à 0,542 µg/g, ce qui est équivalent à 10 à 542 µg/L, en supposant que la masse volumique du sang est de 1 g/L (EFSA, 2021). Même si la concentration sanguine mesurée à la limite inférieure est inférieure aux concentrations sanguines calculées à l'aide du modèle PBPK (c.-à-d.

l'EB_{PD}), la concentration sanguine indiquée pour la limite supérieure est du même ordre de grandeur des concentrations calculées dans le modèle PBPK. L'EFSA (2021) a estimé que des incertitudes demeurent dans les concentrations mesurées dans le sang en raison de la variabilité considérable des concentrations de fond et de l'ampleur des seuils estimatifs de détection et de quantification de la méthode. En outre, l'étude de l'EFSA (2021) ne fait état d'aucune concentration sanguine pour la génération F1. À cause de ces limites, ce seront les valeurs d'EB déterminées par le modèle PBPK qui serviront à la caractérisation des risques associés à l'exposition par voie orale aux substances contenant du titane dans la présente évaluation.

5.1.3 Effets d'une exposition au titane par voie cutanée sur la santé

D'après les données et les études existantes, le dioxyde de titane présente une faible toxicité aiguë, à court terme et chronique par voie cutanée, car le dioxyde de titane micrométrique ne peut pas pénétrer la couche la plus externe d'une peau viable (NCI, 1979; Sadrieh et coll., 2010; OCDE, 2013; NICNAS, 2016).

Il existe plusieurs études de cancérogénicité réalisées sur des rats et des souris exposés au dioxyde de titane par voie cutanée (CLH, 2016). Ces études ont révélé des résultats négatifs en ce qui concerne la cancérogénicité. Cependant, parce qu'elles ont été réalisées avec des particules nanométriques de dioxyde de titane (CLH, 2016), elles n'ont pas été prises en compte plus loin dans la présente évaluation des effets sur la santé humaine.

D'après les principales évaluations et études disponibles (Sadrieh et coll., 2010; CLH, 2016; ECHA, 2017), le titane n'a pas d'effets nocifs en cas d'exposition par voie cutanée en raison de la faible absorption de la substance par la peau.

5.1.4 Effets d'une exposition au titane par inhalation sur la santé

En l'absence de données sur la toxicité par inhalation pour la plupart des substances du groupe des substances contenant du titane, les données sur la toxicité par inhalation du dioxyde de titane ont été utilisées comme données de substitution pour l'évaluation des effets des substances de ce groupe sur la santé.

Exposition aiguë

Un essai limite réalisé conformément à l'essai n^{o} 403 de la ligne directrice de l'OCDE, mentionné dans REACH (modifié en 2022), a permis d'évaluer l'exposition aiguë au dioxyde de titane, par inhalation. Des rats SD mâles et femelles (5/sexe/dose) ont été exposés par inhalation (voie nasale, uniquement), pendant 4 heures, à du dioxyde de titane, à une concentration mesurée de 3,43 mg/L (3 430 mg TiO_2/m^3) (DAMM = 3,2 µm) ou de 5,09 mg/L (5 090 mg TiO_2/m^3) (DAMM = 7 µm). Les animaux ont fait l'objet d'une surveillance pendant 14 jours. Au cours de la période d'observation ayant

suivi l'exposition de 14 jours, aucune mortalité, aucune variation du poids corporel ni aucun signe clinique anormal n'ont été signalés à l'une ou l'autre des concentrations d'exposition.

D'après les principales données disponibles (REACH [modifié en 2022]), le titane présente une faible toxicité aiguë par inhalation.

Toxicité à court terme

Dans une étude menée par Warheit et coll. (1997), des rats mâles CD ont été exposés (corps entier) par inhalation à des poussières de dioxyde de titane 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant quatre semaines, à des doses de 5, 50 ou 250 mg de TiO_2/m^3 (DAMM de 1,9, 1,7 ou 1,4 µm, respectivement), puis observés durant 6 mois après l'exposition. Les animaux ont été soumis à un lavage bronchoalvéolaire (LBA), à une analyse de la clairance, à une analyse de l'activité in vitro des macrophages et à un examen histopathologique au début de l'exposition et une semaine et un, trois et six mois après l'exposition. Les poumons des animaux exposés à des doses moyennes et élevées ont subi un large éventail d'effets, et, bien que les types de lésions aient été semblables avec l'une ou l'autre des doses, ces lésions étaient nettement plus graves à la dose la plus élevée. Les expositions de 4 semaines à 250 mg de TiO_2/m^3 ont provoqué une inflammation durable et une agrégation des macrophages, qui ont persisté pendant 3 mois suivant l'exposition et qui sont demeurés visibles même 6 mois après l'exposition. Comme aucun effet n'a été signalé avec la dose de 5 mg de TiO_2/m^3, cette dose est établie comme concentration sans effet nocif observé (CSENO).

Dans une autre étude réalisée par Henderson et coll. (1995), citée dans les publications du NIOSH (2011) et de l'OCDE (2013), des rats femelles ont été exposés, par inhalation (voie nasale, uniquement), à du dioxyde de titane (rutile; DAMM = 1,3 µm), à des concentrations de 0, 0,1, 1,0 ou 10 mg TiO_2/m^3, à raison de 6 heures/jour, et ce, 5 jours/semaine, pendant une période de 4 semaines, suivie d'une période d'observation de 24 semaines. Aucune variation dans le liquide de LBA ni anomalie histopathologique n'ont été observées. Par conséquent, l'OCDE (2013) a établi la CSENO à 10 mg TiO_2/m^3 (6,0 mg Ti/m^3).

Bermudez et coll. (2002) ont examiné les effets de l'inhalation de dioxyde de titane (rutile) (DAMM de 1,4 µm) chez des rats, des souris et des hamsters femelles dans le cadre d'une étude d'une durée de 13 semaines. Des animaux (respectivement 65, 73 et 73 animaux/dose pour des rats, des souris et des hamsters) ont été exposés par inhalation (corps entier) à 0, 10, 50 ou 250 mg de TiO_2/m^3 (dioxyde de titane pigmentaire) 6 heures/jour, et ce, 5 jours/semaine pendant 13 semaines, les groupes ayant récupéré étant maintenus en vie pendant 4, 13, 26 ou 52 semaines supplémentaires (46 semaines pour l'étude sur les hamsters) après l'exposition. À chaque étape, la charge pulmonaire et divers paramètres pulmonaires, dont l'inflammation, la cytotoxicité, la prolifération des cellules pulmonaires et les altérations histopathologiques, ont été examinés chez les animaux. Les rats et les souris ont

présenté une diminution significative de la clairance médiée par les macrophages alvéolaires à des niveaux d'exposition de 50 et 250 mg de TiO_2/m^3, ce qui a entraîné une surcharge pulmonaire. Les hamsters ont mieux réussi à éliminer les particules de dioxyde de titane plus efficacement que les deux autres espèces. Une inflammation, caractérisée par une augmentation du nombre de macrophages et de neutrophiles et de la concentration de protéines totales et de lactate déshydrogénase dans le liquide de LBA, a été signalée à 50 et 250 mg/m^3 chez les trois espèces. Chez les hamsters, les marqueurs de l'inflammation n'étaient très élevés qu'à la dose la plus élevée par rapport aux animaux témoins (Bermudez et coll., 2002). L'inflammation était plus grave chez les rats que chez les souris et les hamsters. Chez les souris et les rats, l'inflammation a été observée tout au long de la période de récupération post-exposition, tandis que chez les hamsters, l'inflammation a fini par disparaître en raison d'une clairance rapide. Des observations histopathologiques ont mis en évidence une hypertrophie alvéolaire et une hyperplasie des cellules épithéliales de type II aux doses de 50 et 250 mg/m^3 chez les rats après 13 semaines d'exposition. À la dose de 250 mg TiO_2/m^3, les rats ont également présenté une métaplasie alvéolaire, qui n'a pas été observée chez les souris ou les hamsters. Le nombre de cellules épithéliales de type II présentant une hypertrophie et une hyperplasie alvéolaire était minime chez les hamsters. Dans cette étude, l'OCDE (2013) a établi la CSENO à 10 mg TiO_2/m^3 (6,0 mg Ti/m^3) pour toutes les espèces étudiées.

D'autres auteurs, comme Everitt et coll. (2000) et Reverdy et coll. (2000), ont également fait état de résultats semblables à ceux de Bermudez et coll. (2002) chez des rats, des souris et des hamsters exposés aux mêmes doses de microparticules de dioxyde de titane pendant 13 semaines.

Dans une autre étude, Thyssen et coll. (1978) ont exposé des rats mâles et femelles (50/sexe) à 16 mg de TiO_2/m^3 (0,5 µm), à raison de 6 heures/jour, et ce, 5 jours/semaine, pendant 12 semaines. Les animaux ont été observés jusqu'à leur mort subite. Aucun changement lié au traitement n'a été constaté chez les animaux exposés lors des observations cliniques et en ce qui concerne le poids corporel ou la cancérogénicité (Thyssen et coll., 1978).

Génotoxicité

D'après la décision de l'EFSA (2016) et de l'ECHA (2017) et une analyse des études existantes, le CSSC (2020) a déterminé qu'en cas d'exposition par inhalation, le dioxyde de titane pouvait avoir des effets génotoxiques sur les poumons. La génotoxicité est probablement due à des mécanismes indirects, tels que le stress oxydatif ou des mécanismes secondaires causés par une inflammation alvéolaire chronique due à une altération des macrophages découlant d'une surcharge pulmonaire (Driscoll et coll., 1997; CLH, 2016; CSSC, 2020). C'est pourquoi les effets génotoxiques seraient consécutifs à la surcharge pulmonaire. Ce mécanisme d'action serait davantage associé à tout type de petites particules qu'à une caractéristique particulière du titane.

Toxicité chronique et cancérogénicité

En 2006, le CIRC a conclu que, pour le dioxyde de titane, il existait des données probantes suffisantes de cancérogénicité par inhalation chez les animaux de laboratoire et des preuves insuffisantes de cancérogénicité chez les humains (groupe 2B – « peut-être cancérogène pour l'Homme ») (Nº CAS : 13463-67-7, 1317-70-0 et 1317-80-2) (CIRC, 2010). La Commission allemande pour l'étude des risques sanitaires liés aux composés chimiques présents en milieu de travail a classé la fraction respirable du dioxyde de titane comme cancérogène de catégorie 4 (Hartwig, 2020).

Le CIRC (2010) a estimé que les classements s'appliquaient tant aux particules de dioxyde de titane nanométriques qu'à ses particules micrométriques. Les études servant à justifier les classements de la cancérogénicité sont résumées ci-dessous. Il est à noter que des tumeurs pulmonaires n'ont été observées qu'à des doses ayant entraîné une surcharge pulmonaire, dans les bioessais de toxicité par inhalation réalisés sur des animaux exposés au dioxyde de titane. En outre, les concentrations d'exposition auxquelles les tumeurs ont été observées pendant l'étude sur le dioxyde de titane micrométrique (Lee et coll., 1985) dépassaient la dose maximale tolérable. Contrairement au CIRC (2010), le National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme of Australia (NICNAS) a recommandé que la substance ne soit pas soumise à une classification et à un étiquetage (NICNAS, 2016). La conclusion du NICNAS (2016) repose sur plusieurs critères, notamment sur la mise en application de mesures permanentes de gestion des risques suffisantes, l'absence de génotoxicité et l'observation d'une surcharge pulmonaire chez les rats avant la formation de tumeurs.

Les classements de la cancérogénicité du dioxyde de titane sont fondés sur les données de trois études de toxicité chronique par inhalation réalisées sur des animaux avec du dioxyde de titane micrométrique (Lee et coll., 1985 et Muhle et coll., 1991) et des particules nanométriques (Heinrich et coll., 1995). Par ailleurs, des études épidémiologiques ont été examinées dans le cadre des évaluations du CIRC (2010) et du NIOSH (2011), et aucune donnée probante appropriée de la cancérogénicité du dioxyde de titane chez les humains n'a été trouvée. Les principales études animales sont résumées ci-dessous.

Lee et coll. (1985) ont exposé par inhalation (corps entier) des groupes de rats Crl:CD mâles et femelles (50 animaux/sexe/dose) au dioxyde de titane (rutile; DAMM compris entre 1,5 et 1,7 µm), à des concentrations de 0, 10, 50 ou 250 mg TiO_2/m^3, à raison de 6 heures/jour, et ce, 5 jours/semaine, pendant deux ans. Aucun des groupes exposés n'a présenté de signe clinique anormal lié au traitement, de variation du poids corporel ou d'excès de morbidité ou de mortalité par rapport au groupe témoin (non exposé). L'incidence des pneumonies, des trachéites et des rhinites avec métaplasie pavimenteuse des fosses nasales antérieures a augmenté chez les hommes et les femmes de tous les groupes traités. À 10 mg de TiO_2/m^3, la gravité des lésions, minime, était liée à la dose. Les auteurs ont déterminé que les effets à 10 mg TiO_2/m^3 répondaient aux critères biologiques applicables aux « poussières nuisibles » et que

ces effets étaient légers et réversibles. À des doses supérieures ou égales à 50 mg de TiO_2/m^3, une augmentation importante du poids des poumons et du thymus a été observée. Les animaux de ces groupes traités présentaient également une protéinose alvéolaire, une bronchiolisation alvéolaire et une fibrose. Bien qu'aucune augmentation notable du nombre de tumeurs pulmonaires n'ait été signalée à 10 ou 50 mg de TiO_2/m^3, des adénomes bronchio-alvéolaires (tumeurs pulmonaires bénignes) ont été observés chez les deux sexes à la dose de 250 mg de TiO_2/m^3. Ces tumeurs ont été considérées comme consécutives à une surcharge pulmonaire chez les animaux testés et ne sont pas propres aux expositions au titane inférieures à ce seuil (NICNAS, 2016; Thompson et coll., 2016; ECHA, 2017). Les animaux présentaient également des kystes non néoplasiques. Aucun carcinome n'a été observé dans cette étude. Compte tenu des effets sur les poumons liés au traitement (trachéite, rhinite avec métaplasie pavimenteuse des fosses nasales antérieures, hyperplasie des cellules alvéolaires et bronchopneumonie ou pneumonie bronchiolaire), la dose de 10 mg/m^3 (6,0 mg Ti/m^3) a été établie comme concentration minimale avec effet nocif observé (CMENO).

Muhle et coll. (1991) ont exposé par inhalation (corps entier) des rats (50 rats/sexe/dose) au dioxyde de titane (DAMM = 1,1 µm) à une concentration de 0 ou 5 mg TiO_2/m^3, à raison de 6 heures/jour, et ce, 5 jours/semaine, pendant 24 mois. Aucune différence importante n'a été constatée en ce qui concerne les tumeurs pulmonaires chez les animaux exposés. Un taux d'incidence des fibroses pulmonaires de 5 %, des modifications mineures du profil cytologique du liquide de LBA et une hyperplasie lymphoïde des ganglions lymphatiques des poumons ont été observés chez les animaux exposés. Toutefois, cette étude a été conçue pour n'étudier qu'une seule concentration de dioxyde de titane, pour le groupe témoin positif, dans une analyse de la cancérogénicité découlant d'une exposition par inhalation à du toner. Étant donné qu'une seule concentration a été testée et qu'aucune ligne directrice n'a été suivie dans la conception de l'étude, cette dernière n'a pas été jugée suffisamment solide pour permettre de déterminer un PD critique dans le cas d'une exposition chronique à du titane.

Une autre étude prise en compte par le CIRC (2010) est une étude de toxicité chronique réalisée par Heinrich et coll. (1995) chez des souris et des rats exposés à des particules ultrafines (nanométriques) de dioxyde de titane. Bien que les études menées avec les nanoparticules ne soient pas pertinentes pour la présente évaluation des effets sur la santé humaine, les détails de cette étude ont été ajoutés ici, car cette étude est l'une des principales sources de données utilisées par le CIRC (2010) pour la classification de la cancérogénicité. Des rats Wistar femelles et des souris Crl:NMRI BR femelles (100 animaux/dose) ont été exposés par inhalation (corps entier) au TiO_2 (taille des particules primaires comprise entre 15 et 40 nm), à une concentration moyenne dans l'air de 10 mg TiO_2/m^3, à raison de 18 heures/jour, et ce, 5 jours/semaine (pour les deux espèces, comme l'indique l'étude du NIOSH, 2011), pendant 24 mois et 13,5 mois, respectivement. Après l'arrêt du traitement, les animaux ont été laissés à l'air libre pour pouvoir se rétablir (pendant 6 mois pour les rats et 9,5 mois pour les souris). Des tumeurs pavimenteuses bénignes sous forme de kystes kératinisants, des

adénomes, des adénocarcinomes et des carcinomes squameux ont été observés à une concentration de 10 mg/m^3 chez les rats exposés. Le nombre total de tumeurs pulmonaires était significativement différent chez les rats exposés par rapport aux animaux témoins. Cependant, aucune augmentation importante de l'incidence des tumeurs pulmonaires n'a été observée chez les souris. Étant donné qu'une seule concentration de nanoparticules de dioxyde de titane a été étudiée, cette étude n'a pas été examinée plus avant dans le cadre de la présente évaluation des effets sur la santé humaine. Il convient également de noter que des études ont montré que des particules ultrafines (nanométriques) produisent des effets pulmonaires plus graves chez les rats, notamment des carcinomes pulmonaires, que des particules micrométriques à masse égale (NIOSH,2011; Thompson et coll., 2016; ECHA, 2017).

Les rats exposés à des concentrations supérieures ou égales à 50 mg de TiO_2/m^3 dans l'étude de Lee et coll. (1985) présentaient une mauvaise clairance pulmonaire attribuable à une surcharge pulmonaire (Warheit et Frame, 2006; CIRC, 2010; NIOSH, 2011; NICNAS, 2016; ECHA, 2017; Kawasaki, 2017). D'autres auteurs ont conclu que le rat, en tant que modèle expérimental, était plus sensible aux effets pulmonaires causés par le dioxyde de titane que d'autres rongeurs, dont les souris et les hamsters, ainsi que les primates non humains (singes) (Krombach et coll., 1997; Bermudez et coll., 2002; Warheit et Frame, 2006). Ainsi, les tumeurs pulmonaires observées chez des rats exposés à des concentrations élevées de particules micrométriques de dioxyde de titane dans l'étude de Lee et coll. (1985) n'ont pas été jugées utiles concernant l'exposition de la population générale au titane, car elles ne sont apparues qu'aux concentrations entraînant une surcharge pulmonaire (c'est-à-dire à 250 mg TiO_2/m^3) (Warheit et Frame, 2006; NIOSH, 2011; Kawasaki, 2017). Cela est cohérent avec le point de vue de l'ECHA (2017) sur la proposition de classement et d'étiquetage harmonisés du TiO_2. Selon le rapport de l'ECHA, la clairance alvéolaire s'est complètement arrêtée à partir de 50 mg de TiO_2/m^3 dans l'étude de Lee et coll. (1985), ce qui concorde avec l'observation d'une surcharge pulmonaire (ECHA, 2017). Un résultat similaire a été obtenu dans une étude exhaustive réalisée par Thompson et coll. (2016). Les auteurs ont convenu que la surcharge pulmonaire en particules était un concept bien accepté en ce qui concerne les particules fines (micrométriques) de dioxyde de titane. Les auteurs ont également expliqué que le mécanisme de toxicité causé par les particules ultrafines (nanométriques) était mal compris (Thompson et coll., 2016).

Dans une étude récente, Bevan et coll. (2018) ont exploré la question de la surcharge pulmonaire et du cancer du poumon associés aux tests de toxicité réalisés avec des particules peu solubles, telles que le dioxyde de titane, le noir de carbone, le talc et les particules de toner, chez les rongeurs. Ils ont déterminé que, même si les preuves semblaient montrer que le poumon de rat n'était pas un modèle fiable de prédiction du risque de cancer du poumon associé à ces substances pour les humains, il s'agissait néanmoins d'un modèle sensible permettant de détecter divers seuils indicateurs d'inflammation et pouvant être utile à l'évaluation des risques non néoplasiques.

L'ECETOC (2013) et Warheit et coll. (2016) en sont venus à une conclusion similaire, qui concorde aussi avec les données présentées dans le document de l'ECETOC.

Ainsi, la réponse inflammatoire observée chez des animaux à 10 mg TiO_2/m^3 (6,0 mg Ti/m^3) dans l'étude de Lee et coll. (1985) a été considérée comme l'effet critique pour la caractérisation du risque chronique. La concentration de dioxyde de titane à la CMENO (soit 10 mg TiO_2/m^3) a été transformée en une concentration de titane à l'aide des poids moléculaires du titane et du dioxyde de titane (10 mg TiO_2/m^3 × [47,87 g/mol / 79,87 g/mol] = 6,0 mg Ti/m^3) pour être applicable à toutes les substances du groupe des substances contenant du titane. La CMENO de 6,0 mg Ti/m^3 a été déterminée à l'aide d'une étude dans laquelle les animaux ont été exposés de manière intermittente (6 h/j, 5 j/semaine). Cette CMENO a été ajustée pour refléter la concentration d'exposition continue par multiplication du nombre d'heures par jour (6/24) et du nombre de jours par semaine (5/7) pendant lesquels le dioxyde de titane a été administré aux animaux de laboratoire. Cet ajustement a été effectué conformément aux recommandations de l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (US EPA) en matière d'évaluation des risques liés à l'inhalation (US EPA, 1994, 2009). La CMENO ajustée, pour les effets autres que le cancer, est de 1,1 mg Ti/m^3. Cet ajustement est jugé approprié lorsque les données toxicocinétiques recensées indiquent que les particules de titane déposées dans les poumons peuvent s'accumuler au fil du temps en raison d'une clairance lente, ce qui peut aggraver les effets sur les poumons au fil du temps.

Données sur les humains

Plusieurs études épidémiologiques ont fait état d'une corrélation entre l'exposition à du titane présent dans l'environnement pendant la grossesse et un faible poids à la naissance (Bell et coll., 2012; Basu et coll., 2014; Jin et coll., 2021). Toutefois, ces effets ont été observés à des concentrations atmosphériques plusieurs fois supérieures aux niveaux d'exposition moyens rapportés pour la population générale.

Les études épidémiologiques recensées portant sur l'exposition au dioxyde de titane par inhalation en contexte professionnel n'ont mis nettement en évidence aucune surcharge pulmonaire ni cancérogénicité chez les travailleurs (CIRC, 2010; NIOSH, 2011; ECETOC, 2013; ECHA, 2017). Bien que plusieurs organismes internationaux, tels que l'OSHA (2002), l'ACGIH (2009) et le NIOSH (2011), aient établi des valeurs recommandées d'exposition des travailleurs, aucune valeur recommandée de ce type n'a été établie concernant l'exposition par inhalation de la population générale au dioxyde de titane.

Ces études épidémiologiques présentaient diverses lacunes, telles que les petites tailles des échantillons, une évaluation imprécise ou inexistante de l'exposition et une prise en compte insuffisante des facteurs de confusion. Par conséquent, le PD critique utilisé dans la présente évaluation des effets sur la santé humaine n'a pas été fondé sur

les études épidémiologiques recensées, bien que celles-ci aient servi de sources de données probantes de référence pour l'évaluation des effets sur la santé.

Synthèse des données sur les dangers associés à une exposition par inhalation

Faute de données sur la toxicité par inhalation pour la plupart des substances du groupe des substances contenant du titane, nous avons utilisé celles du dioxyde de titane pour l'évaluation des effets des substances de ce groupe sur la santé.

Dans l'ensemble, il a été montré que l'inhalation de titane micrométrique (sous forme de dioxyde de titane) produisait des effets à la porte d'entrée de l'organisme (tissu pulmonaire) chez toutes les espèces étudiées. Dans les modèles animaux (en particulier chez le rat), l'incapacité à éliminer les particules de dioxyde de titane des poumons entraîne une surcharge pulmonaire, puis l'apparition d'un cancer (Bevan et coll., 2018). Dans les études réalisées chez les humains, les lésions pulmonaires se limitent à des réactions inflammatoires ou à des fibroses (Bos et coll., 2019). Étant donné que les tumeurs pulmonaires observées chez les rats n'apparaissent qu'à des doses entraînant une surcharge pulmonaire (Lee et coll., 1985), la cancérogénicité pulmonaire associée à une exposition au dioxyde de titane n'a pas été jugée pertinente chez les humains exposés à des concentrations beaucoup plus faibles. Plusieurs autres auteurs en sont venus à des conclusions similaires (Warheit et Frame, 2006; ECETOC, 2013; Bevan et coll., 2018).

La CMENO de 10 mg TiO_2/m^3 (6,0 mg Ti/m^3), établie d'après les effets sur les poumons liés à l'exposition chez les rats et mentionnée dans l'étude de Lee et coll. (1985), a été choisie comme PD critique. Ces effets sur les poumons étaient notamment une trachéite, une rhinite accompagnée d'une métaplasie pavimenteuse des fosses nasales antérieures, d'une hyperplasie des cellules alvéolaires, d'une bronchopneumonie ou d'une pneumonie bronchiolaire). Pour la caractérisation des risques pour la population générale, associés à l'exposition chronique par inhalation aux substances contenant du titane, une concentration continue de titane dans l'air (soit 1,1 mg Ti/m^3) a été déterminée à l'aide du PD critique.

5.1.5 Prise en compte des sous-groupes de la population pouvant être plus sensibles

Il existe au sein de la population canadienne des groupes de personnes qui, en raison d'une susceptibilité accrue, peuvent être plus à risque que la population générale de subir des effets nocifs pour la santé dus à l'exposition à des substances. L'évaluation des effets sur la santé a pris en compte la possibilité d'une variation ou d'une augmentation de la sensibilité en fonction du stade de la vie (c.-à-d. celui du fœtus en développement), de l'âge et du sexe. Les données disponibles pour le titane sont des données sur la cinétique, la toxicité aiguë, à court terme, subchronique ou chronique, la reproduction et le développement, le développement neurologique, l'immunotoxicité, la

génotoxicité et la cancérogénicité obtenues avec des animaux de laboratoire. Les données utilisées pour la caractérisation du risque comprennent également des données épidémiologiques concernant des travailleurs et des femmes enceintes. Les données disponibles sur la cinétique et les effets sur la santé ne mettent en évidence aucune variation des paramètres de cinétique ou de la susceptibilité aux effets sur la santé causés par le titane en fonction du stade de vie, de l'âge ou du sexe. Ces considérations ont été prises en compte dans la sélection de l'effet critique sur la santé dans le cadre de la caractérisation du risque.

5.2 Évaluation de l'exposition

Dans de nombreuses études, les concentrations de titane ont été mesurées dans divers milieux, comme le sang, l'air, l'eau potable, le sol et la poussière, et dans des produits de consommation. Ces études fournissent des concentrations de titane total dans ces milieux, mais pas de données de concentration propres à chaque substance. Dans la présente évaluation de l'exposition, les données relatives au titane total seront utilisées à la place des données d'exposition propres à chaque substance. Les données sur le titane total devraient être des données de substitution prudentes pour les 13 substances contenant du titane examinées dans la présente évaluation, puisque les données sur le titane total présent dans les milieux environnementaux, les aliments, l'eau potable et les produits de consommation comprendraient le titane d'origine naturelle et le titane provenant de substances contenant du titane autres que les 13 substances du groupe étudié ici.

La présente évaluation de l'exposition porte sur la caractérisation de l'exposition aux formes micrométriques des substances du groupe des substances contenant du titane. Les nanomatériaux contenant du titane (diamètre des particules variant de 1 à 100 nm) qui peuvent être présents dans les milieux environnementaux, ou les produits, ne sont pas explicitement pris en compte dans les scénarios d'exposition de la présente évaluation, mais les concentrations mesurées de titane total dans les milieux environnementaux, les aliments ou les données de biosurveillance humaine pourraient comprendre du titane provenant de ces sources.

Le titane et ses alliages sont utilisés dans des procédures médicales, telles que la pose d'implants dentaires ou de prothèses de hanche. Les effets sur la santé liés à ces applications n'ont pas été pris en compte dans la présente évaluation.

5.2.1 Milieux environnementaux, aliments et eau potable

Le titane est un élément présent à l'état naturel dans les milieux environnementaux au Canada (Grunsky et coll., 2012; RNSPA, 2015, 2016, 2017, 2018; Rasmussen et coll., 2018; WBEA, 2019, 2020; ACIA, 2020 [modifié en 2022]; communication personnelle, courriel du Bureau de la qualité de l'air et de l'eau [BQAE], de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée). Le titane total

a été mesuré dans des systèmes de distribution d'eau potable, le sol, l'air extérieur, l'air intérieur, l'air de la zone respiratoire, la poussière domestique au Canada et des préparations pour nourrissons (annexe A, tableau A-2).

L'alimentation est une source majeure d'exposition au titane pour la population générale (Jin et Berlin, 2015; Ramoji et coll., 2020). Le titane est naturellement présent dans l'environnement et peut donc entrer dans les chaînes alimentaires. Cependant, il peut également être présent dans les aliments en raison de l'utilisation d'additifs alimentaires contenant du titane, en particulier le dioxyde de titane, et de l'utilisation éventuelle de substances du groupe des substances contenant du titane dans la fabrication de matériaux d'emballage alimentaire (communication personnelle; courriel de la DAN, Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 13 mars 2018; source non citée; Santé Canada [modifié en 2024]).

Les concentrations de titane dans les aliments n'ont pas été analysées dans le cadre de l'Étude sur l'alimentation totale (Santé Canada). Toutefois, des données sur la présence de titane dans les aliments au Canada proviennent de diverses enquêtes menées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA, 2020 [modifié en 2022])[8].

Les résultats de ces enquêtes indiquent que le titane est présent dans une grande variété d'aliments. Les concentrations de titane dans la plupart des aliments sont inférieures à 0,5 ppm. Il s'est avéré que des échantillons de certains aliments, tels que des confiseries, des produits à base de gélatine, des produits de boulangerie-pâtisserie et des mélanges pour la pâtisserie contenaient des concentrations de titane plus élevées. Ces aliments contenaient des concentrations de titane allant jusqu'à 25 ppm et l'ajout d'additifs alimentaires contenant du titane à ces aliments est autorisé. Il a été signalé que les aliments déshydratés (comme les épices, les thés séchés et la levure chimique) présentaient également des concentrations plus élevées de titane, ce qui n'est pas surprenant étant donné que celui-ci devient plus concentré au cours du séchage.

Des données sur la présence de titane dans les aliments en Europe et aux États-Unis ont également été recueillies à des fins de comparaison. Les concentrations les plus

[8] Les enquêtes de l' Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) sont, notamment, des enquêtes ciblées et des enquêtes menées dans le cadre du Programme national de surveillance des résidus chimiques et du Projet sur les aliments destinés aux enfants.

élevées de dioxyde de titane dans les aliments en Europe, dues à son utilisation en tant qu'additif alimentaire, ont été observées dans des gommes à mâcher (taille moyenne des particules = 3 115 ppm), des compléments alimentaires liquides, solides ou à mâcher (taille moyenne des particules = 14 438 ppm) et des fruits à coque transformés (taille moyenne des particules = 3 775 ppm) (EFSA, 2021). Dans une étude portant sur 89 aliments achetés dans des épiceries aux États-Unis, les concentrations les plus élevées de titane par portion ont été observées dans des ingrédients de boulangerie (jusqu'à 3 590 ppm), des bonbons (jusqu'à 2 080 ppm), des gommes à mâcher (jusqu'à 2 640 ppm), du chocolat (1 250 ppm), des produits recouverts de glaçage blanc ou de sucre en poudre (jusqu'à 2 420 ppm) et des produits en poudre mélangés à des aliments tels que des préparations pour boissons (jusqu'à 1 690 ppm) (Weir et coll., 2012).

La quantité de titane ingérée (exposition par le régime alimentaire) varie entre 0,3 et 0,5 mg/j, d'après des données publiées entre 1963 et 1969 (Jin et Berlin, 2015). Plus récemment, l'exposition par le régime alimentaire au dioxyde de titane de qualité alimentaire a été estimée par l'EFSA dans sa réévaluation du dioxyde de titane (E171) utilisé comme additif alimentaire, dont le rapport a été publié en 2021 (EFSA, 2021). L'évaluation de l'EFSA (2021) repose sur les données relatives à la consommation issues de 40 enquêtes alimentaires menées dans 23 pays européens ainsi que sur les données relatives aux concentrations moyennes d'additifs alimentaires présentes dans les aliments (concentrations moyennes d'E171 dans les aliments), déclarées par l'industrie ou les États membres européens (« scénario affiné du consommateur non fidèle à une marque »), la plupart de ces données ayant été recueillies en 2013 dans le cadre d'un appel à données de l'EFSA (EFSA, 2013). La valeur estimée de la dose moyenne supérieure d'E171 ingérée (exposition par le régime alimentaire) dans le scénario affiné du consommateur non fidèle à une marque était comprise entre 2,8 mg TiO_2/kg p.c./j (1,7 mg Ti/kg p.c./j) chez les adultes de plus de 65 ans et 6,9 mg TiO_2/kg p.c./j (4,1 mg Ti/kg p.c./j) chez les enfants de 3 à 9 ans (EFSA, 2021).

L'exposition à l'E171 par le régime alimentaire a également été modélisée pour la population des États-Unis à l'aide des données sur l'absorption du titane provenant de l'enquête nationale sur l'alimentation et la nutrition menée au Royaume-Uni et des concentrations de titane dans des aliments provenant du Royaume-Uni et des États-Unis (Weir et coll., 2012). La dose journalière moyenne d'E171 a varié, selon les estimations, de 1 à 2 mg TiO_2/kg p.c./j (0,6 à 1,2 mg Ti/kg p.c./j) chez les enfants de moins de 10 ans, et de 0,2 à 0,7 mg TiO_2/kg p.c./j (0,1 à 0,4 mg Ti/kg p.c./j) dans les autres groupes d'âge aux États-Unis (Weir et coll., 2012). Dans la même publication, la dose journalière moyenne d'E171 au Royaume-Uni a varié, selon les estimations, de 2 à 3 mg TiO_2/kg p.c./j (1,2 à 1,8 mg Ti/kg p.c./j) chez les enfants de moins de 10 ans, et était de 1 mg TiO_2/kg p.c./j (0,6 mg Ti/kg p.c./j) dans les autres groupes d'âge.

L'ajout de dioxyde de titane sous forme d'additif alimentaire, à des teneurs conformes aux bonnes pratiques de fabrication, dans différents produits alimentaires est autorisé au Canada. Les utilisations autorisées du dioxyde de titane comme additif alimentaire et

ses teneurs permises dans les aliments au Canada étaient similaires à celles autorisées en Europe avant le retrait de l'autorisation d'ajout de dioxyde de titane (E171) aux aliments en Europe par la Commission européenne en 2022 (CE, 2022b). De plus amples informations sur l'utilisation du dioxyde de titane comme additif alimentaire au Canada sont disponibles dans le document sur l'état des connaissances scientifiques sur le dioxyde de titane publié par la Direction des aliments et de la nutrition de Santé Canada (Santé Canada, 2022b). Bien que certains aliments pouvant contenir de faibles concentrations de titane en raison de sa présence naturelle dans l'environnement n'aient pas été inclus dans l'évaluation de l'EFSA (2021), les données de surveillance des aliments vendus au Canada mettent en évidence des teneurs en titane inférieures à celles mentionnées dans l'évaluation de l'EFSA (2021). Par conséquent, les valeurs estimatives de l'exposition au dioxyde de titane publiées par l'EFSA sont appropriées comme estimations approximatives de l'exposition potentielle de la population générale du Canada par le régime alimentaire. Les valeurs estimatives moyennes supérieures de l'ingestion d'E171 par le régime alimentaire, du scénario affiné du consommateur non fidèle à une marque produit par l'EFSA, sont utilisées comme doses de titane ingérées par le régime alimentaire représentatives de l'exposition de la population générale du Canada (annexe A, tableau A-3).

Les concentrations de titane dans les aliments prélevés dans la nature ou de subsistance et dans les eaux de surface, consommés par certains peuples autochtones, ont été mesurées dans le cadre de l'Eastern Athabasca Regional Monitoring Program (EARMP), un programme de surveillance de l'environnement mis en œuvre dans le nord de la Saskatchewan (EARMP, 2021a; [modifié en 2021b]). Les concentrations de titane dans les poissons, les mammifères, les oiseaux et les baies ont été mesurées dans six communautés du nord de la Saskatchewan entre 2011 et 2020. La combinaison de mesures effectuées sur des échantillons entre 2015 et 2020 a permis d'obtenir des concentrations représentatives (c'est-à-dire la borne supérieure de l'intervalle de prédiction à 95 % de la moyenne ou la moyenne) pour chaque denrée alimentaire, grâce à l'approche présentée dans le rapport d'évaluation des risques pour la santé humaine de l'EARMP, publiée en 2018 (CanNorth, 2018). Les concentrations de titane étaient comprises entre 0,01 µg/g, dans la chair du grand corégone, à Camsell Portage, et 1,2 µg/g, dans les baies (canneberges et myrtilles), à Stony Rapids (EARMP [modifié en 2021b]). Chez les membres de ces six communautés, l'ingestion de titane par la consommation d'aliments prélevés dans la nature variait de $5,5 \times 10^{-5}$ mg/kg p.c./j pour les adultes de Camsell Portage à $2,4 \times 10^{-3}$ mg/kg p.c./j pour les enfants d'un an de Stony Rapids (annexe A, tableau A-4). La dose estimée de titane absorbée par la consommation d'aliments prélevés dans la nature n'est pas représentative de la dose journalière totale ingérée (exposition par le régime alimentaire), car elle ne tient pas compte de la contribution des aliments achetés à l'épicerie, lesquels peuvent être consommés quotidiennement par les membres de ces communautés. La dose absorbée la plus élevée, estimée à $2,4 \times 10^{-3}$ mg Ti/kg p.c./j pour les enfants de 1 an à Stony Rapids, est inférieure à la dose journalière la plus élevée ingérée (exposition par le régime alimentaire) pour la population générale au Canada, soit 4,1 mg/kg p.c./j (annexe A, tableau A-3). En outre, les données de

biosurveillance provenant d'une étude chez des femmes enceintes du nord de la Saskatchewan sont présentées à la section 5.2.3, qui comprennent celles de plusieurs des communautés dans lesquelles des échantillons ont été prélevés dans le cadre de l'EARMP (ministère de la Santé de la Saskatchewan, 2019).

Les concentrations de titane ont été mesurées dans les préparations pour nourrissons au Canada dans le cadre de l'édition 2018-2019 du Projet [de l'ACIA] sur les aliments destinés aux enfants (ACIA, 2020). Les concentrations de titane ont été mesurées dans 52 échantillons de préparations en poudre pour nourrissons à base de produits laitiers et dans 7 échantillons de préparations en poudre pour nourrissons à base de soja achetés dans les régions d'Ottawa (Ontario) et de Gatineau (Québec) au Canada (ACIA, 2020). Les concentrations moyennes mesurées dans les préparations pour nourrissons en poudre à base de produits laitiers et les préparations pour nourrissons à base de soja étaient respectivement de $3,0 \times 10^{-1}$ et $3,2 \times 10^{-1}$ mg Ti/kg (ACIA, 2020). À supposer que 9 g de préparation sèche soient mélangés à 60 mL d'eau, les concentrations moyennes dans les préparations pour nourrissons à base de produits laitiers et les préparations pour nourrissons à base de soja étaient respectivement de $4,5 \times 10^{-5}$ mg/mL et de $4,8 \times 10^{-5}$ mg/mL (ACIA, 2020; Mead Johnson & Company, LLC, 2020a, 2020b). Dans l'hypothèse selon laquelle les nourrissons âgés de 0 à 5 mois, nourris avec des préparations pour nourrissons, consomment 826 mL/j de ces préparations, la concentration moyenne d'exposition quotidienne au titane par les préparations pour nourrissons pour ce groupe d'âge est estimée à $6,3 \times 10^{-3}$ mg Ti/kg p.c./j (Santé Canada, 2018). La concentration moyenne estimative de l'exposition au titane contenu par les préparations pour nourrissons chez les bébés de 6 à 11 mois nourris avec ces préparations est de $4,0 \times 10^{-3}$ mg/kg p.c./j, si l'on suppose qu'ils consomment 764 mL/j de préparations pour nourrissons prêtes à l'emploi (Santé Canada, 2018) (annexe A, tableau A-5). La concentration estimative la plus élevée de titane ingérée par les bébés nourris avec des préparations pour nourrissons, qui est de $6,3 \times 10^{-3}$ mg/kg p.c./j pour les nourrissons âgés de 0 à 5 mois, est inférieure à la concentration estimative la plus élevée de titane ingérée par le régime alimentaire, qui est de 4,1 mg/kg p.c./j chez les enfants âgés de 4 à 8 ans.

Aucune donnée sur les concentrations de titane dans le lait maternel humain au Canada n'a été trouvée dans l'étude « Maternal Infant Research on Environmental Chemicals » ou dans d'autres sources; les données relatives à la présence de titane dans le lait maternel humain ont donc été tirées de la littérature scientifique. Des concentrations moyennes de titane dans du lait maternel humain ont été rapportées dans des études menées aux États-Unis, en Autriche, en Ukraine, en Pologne, en République tchèque et en Allemagne (Anderson, 1992; Amarasiriwardena et coll., 1997; Krachler et coll., 2000; Wappelhorst et coll., 2002; de Rezende Pinto et Almeida, 2018). La moyenne arithmétique des concentrations de titane dans le lait maternel humain mentionnée dans des études réalisées aux États-Unis était de $2,40 \times 10^{-4}$ mg Ti/mL (Anderson, 1992; Amarasiriwardena et coll., 1997). La moyenne arithmétique des concentrations indiquée dans des études réalisées aux États-Unis a servi à estimer l'exposition au titane contenu dans le lait maternel humain au Canada, car cette valeur

a été jugée la plus représentative. À supposer que les nourrissons âgés de 0 à 5 mois exclusivement nourris au lait maternel humain consomment 744 mL/j de ce lait, la concentration moyenne d'exposition au titane contenu dans le lait maternel humain est estimée à $2,8 \times 10^{-2}$ mg/kg p.c./j (annexe A, tableau A-5).

Le titane présent dans l'eau potable au Canada peut provenir de sources naturelles ou anthropiques. À l'échelle internationale, les concentrations de titane dans l'eau potable sont généralement faibles et varient de $5,0 \times 10^{-4}$ à $1,5 \times 10^{-2}$ mg/L (IPCS, 1982). Au Canada, il n'existe pas de valeur recommandée pour la qualité de l'eau potable fondée sur la santé ni d'objectif esthétique en regard du titane. Des analyses visant à détecter la présence de titane dans l'eau potable distribuée au Canada ont été effectuées dans le cadre d'une enquête nationale sur l'eau potable (Tugulea, 2016). Les concentrations de titane dans tous les échantillons provenant de différents réseaux de distribution (n = 97) étaient inférieures au seuil de détection de $5,0 \times 10^{-3}$ mg/L (Tugulea, 2016). Par prudence, pour estimer la dose journalière, nous avons supposé que la concentration de titane dans l'eau potable au Canada était égale au seuil de détection de $5,0 \times 10^{-3}$ mg/L, d'après les données de l'enquête nationale sur la qualité de l'eau potable (annexe A, tableau A-5).

Dans l'ensemble du Canada, les concentrations de titane dans le sol devraient varier en fonction de la géologie et des apports anthropiques. La concentration moyenne de titane dans le sol dans le monde est de 0,33 % en poids (Woodruff et coll., 2017). Le pourcentage de titane en poids dans le sol aux États-Unis varie de 0,007 % à 2 %, la moyenne se situant à 0,29 %. Les concentrations de titane dans 483 échantillons de sol prélevés en Ontario en 1991 variaient de 758 à 7 420 mg/kg, la concentration médiane étant de 3 070 mg/kg (Ontario [modifié en 2015]). La concentration médiane de titane en Ontario se situe dans la même fourchette que celle signalée aux États-Unis. En raison du transport dans l'atmosphère, la concentration de titane dans le sol de zones situées à proximité d'installations industrielles et de sources ponctuelles de rejet de titane peut être élevée par rapport aux concentrations médianes nationales (IPCS, 1982; Woodruff et coll., 2017). La concentration médiane de titane en Ontario, soit 3 070 mg/kg, sert à estimer la dose journalière absorbée par l'intermédiaire des milieux environnementaux (annexe A, tableau A-5).

Les concentrations de titane ont été mesurées dans le cadre d'études sur la qualité de l'air intérieur, de l'air extérieur, de l'air de la zone respiratoire et des poussières domestiques. Le titane en suspension dans l'air, sous forme de matières particulaires (PM), peut être de source naturelle ou anthropique. En 2015, le titane total a été mesuré dans 969 échantillons provenant de 15 sites différents situés au Canada, dans le cadre du Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA). La concentration médiane de particules de titane de diamètre aérodynamique inférieur ou égal à 2,5 µm ($PM_{2,5}$) dans l'air extérieur était de $8,7 \times 10^{-7}$ mg/m^3 (RNSPA, 2015). La concentration médiane de titane dans l'air ambiant, mesurée à plus de huit stations du RNSPA entre 2016 et 2018, variait de $1,3 \times 10^{-6}$ à $1,7 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (RNSPA, 2016, 2017, 2018). Les données appariées de surveillance de la qualité de l'air intérieur, de

l'air extérieur et de l'air de la zone respiratoire (échantillons de $PM_{2,5}$) proviennent d'échantillons prélevés à Windsor (en Ontario), en 2005 et en 2006 (Rasmussen et coll., 2018). Dans cette étude, les concentrations médianes de titane les plus élevées, en ordre décroissant, ont été mesurées dans l'air extérieur ($2,6 \times 10^{-6}$ mg/m^3), dans l'air de la zone respiratoire ($1,7 \times 10^{-6}$ mg/m^3) et dans l'air intérieur ($1,4 \times 10^{-6}$ mg/m^3) (Rasmussen et coll., 2018).

Les concentrations de titane ont été mesurées dans diverses études sur la qualité de l'air extérieur au Canada, menées par Santé Canada entre 2009 et 2013. Les concentrations médianes de $PM_{2,5}$ de titane variaient de $4,2 \times 10^{-7}$ mg/m^3, à l'hiver 2010, dans la vallée de l'Annapolis, en Nouvelle-Écosse, à $3,5 \times 10^{-6}$ mg/m^3, à l'été 2010, à Sault Ste. Marie, en Ontario (communication personnelle, courriel du BQAE, de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée). En outre, diverses études sur la qualité de l'air intérieur au Canada menées par Santé Canada entre 2009 et 2013 ont révélé des concentrations médianes de $PM_{2,5}$ de titane dans l'air intérieur variant de $7,2 \times 10^{-7}$, à l'été 2009, à Halifax, en Nouvelle-Écosse, à $5,5 \times 10^{-6}$ mg/m^3, à l'automne 2013, à Ottawa, en Ontario (communication personnelle, courriel du BQAE, de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée).

Le titane est présent, et a été détecté, dans la poussière domestique en milieu urbain au Canada à une concentration médiane de 2 100 µg/g (Rasmussen et coll., 2022). Les concentrations médianes dans l'air intérieur ($1,4 \times 10^{-6}$ mg/m^3) et l'air extérieur ($2,6 \times 10^{-6}$ mg/m^3) mesurées à Windsor, en Ontario, et la concentration médiane de titane dans la poussière domestique au Canada (2 100 µg/g) ont servi à estimer la dose journalière par l'exposition aux milieux environnementaux.

Les milieux environnementaux, dans les zones situées à proximité de sources ponctuelles de rejets de titane (par exemple, une mine, une fonderie ou certaines installations industrielles de fabrication ou de traitement), peuvent présenter des concentrations élevées de titane (Jin et Berlin, 2015; Woodruff et coll., 2017). Comme les rejets de titane ne sont pas déclarés à l'INRP, il n'a pas été possible de dresser une liste complète des secteurs où du titane est rejeté au Canada, mais certains secteurs où du titane est utilisé ont été recensés dans la littérature scientifique. En 2017, Rio Tinto Fer et Titane a déclaré que son installation d'extraction du minerai de titane située près de Havre-Saint-Pierre (au Québec) et son complexe métallurgique associé à cette installation et situé près de Sorel-Tracy (au Québec) rejetaient dans l'air 354 et 1 254 tonnes/an de PM totales, respectivement (INRP [modifié en 2022]). Le titane est un composant des PM totales rejetées par les installations industrielles, mais, en l'absence de données sur les caractéristiques des PM provenant de l'industrie du titane au Canada, les rejets de titane dans l'air provenant de l'industrie du titane au Québec n'ont pas pu être quantifiés. La sidérurgie (code SCIAN : 331 110) est une source ponctuelle et potentielle de rejets de titane dans l'air en raison de l'utilisation du titane dans la production d'alliages d'acier.

Les concentrations maximales de dioxyde de titane au point de contact ont été modélisées par ArcelorMittal Dofasco, une grande aciérie canadienne située à Hamilton, en Ontario, conformément à la réglementation de l'Ontario (*Règlement de l'Ontario 419/05*) (ArcelorMittal Dofasco, 2018, 2019, 2020). Entre les années d'exploitation 2017 et 2019, les concentrations maximales modélisées de dioxyde de titane au point de contact étaient comprises entre $3,8 \times 10^{-4}$ et $6,6 \times 10^{-4}$ mg TiO_2/m^3, équivalant à $2,3 \times 10^{-4}$ à $4,0 \times 10^{-4}$ mg Ti/m^3, respectivement.

En outre, Santé Canada a mené des études de surveillance de la qualité de l'air dans des zones situées à proximité d'installations industrielles, notamment près d'une aciérie à Sault-Sainte-Marie, en Ontario (n = 105), d'une usine de gaz de schiste à Penobsquis, au Nouveau-Brunswick (n = 55) et d'un port à Halifax, en Nouvelle-Écosse (n = 512) (communication personnelle, courriel du BQAE, de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée). Les concentrations atmosphériques médianes de $PM_{2,5}$ de titane dans ces études variaient de $7,3 \times 10^{-8}$ à $3,5 \times 10^{-6}$ mg Ti/m^3 (communication personnelle, courriel du BQAE, de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée). En outre, les concentrations médianes de titane dans les échantillons de $PM_{2,5}$ prélevés sur des sites de surveillance à proximité de la région des sables bitumineux dans le nord-est de l'Alberta variaient de $7,8 \times 10^{-7}$ à $2,0 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 230) en 2018, et de $8,1 \times 10^{-7}$ à $2,2 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 302) en 2019 (WBEA, 2019, 2020).

Des concentrations de titane en suspension dans l'air allant jusqu'à 1×10^{-3} mg/m^3 ont été enregistrées dans des stations de surveillance de la qualité de l'air situées dans des zones industrielles aux États-Unis (IPCS, 1982; Jin et Berlin, 2015; Woodruff et coll., 2017). Les concentrations atmosphériques mesurées dans ces zones industrielles ont été utilisées comme données de substitution pour l'estimation de l'exposition par inhalation par l'air ambiant, avec contribution d'une source ponctuelle. Des incertitudes demeurent quant à savoir si la concentration atmosphérique de titane à proximité d'installations d'extraction et de raffinage du minerai de titane est plus élevée que la concentration atmosphérique dans les zones industrielles aux États-Unis.

Dans des études menées par Santé Canada, les concentrations de titane ont été mesurées dans des échantillons de $PM_{2,5}$ prélevés dans des échantillons d'air intérieur, d'air extérieur et d'air de la zone respiratoire, y compris dans les transports en commun, les véhicules privés ainsi qu'à l'intérieur et à l'extérieur des écoles. Les concentrations de titane ont été mesurées dans des échantillons de $PM_{2,5}$ provenant de métros, d'autobus et de voitures privées et prélevés dans de grandes villes canadiennes dans le cadre de l'étude de Santé Canada sur l'exposition à l'air pollué dans les transports en commun de Montréal, Ottawa, Toronto et Vancouver (communication personnelle, courriel du BQAE, de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée). Dans l'ensemble des 18 échantillons, les concentrations atmosphériques médianes de titane dans les échantillons d'air de la zone respiratoire prélevés dans les métros ($4,2 \times 10^{-6}$ à $1,9 \times 10^{-5}$ mg/m^3) et les autobus ($6,0 \times 10^{-6}$ à $8,0 \times 10^{-6}$ mg/m^3) étaient supérieures aux concentrations

moyennes de titane dans l'air intérieur et extérieur. Bien que ces valeurs semblent indiquer que les transports en commun peuvent être une source ponctuelle d'exposition des humains au titane, les données sont insuffisantes pour tirer une conclusion. Les concentrations médianes annuelles de titane dans l'air à l'extérieur des voitures privées ($7{,}3 \times 10^{-6}$ à $1{,}6 \times 10^{-5}$ mg/m^3) étaient plus élevées qu'à l'intérieur de ces voitures ($6{,}1 \times 10^{-6}$ à $1{,}0 \times 10^{-5}$ mg/m^3), mais inférieures à la concentration médiane annuelle la plus élevée mesurée dans les échantillons d'air de la zone respiratoire prélevés dans les métros (communication personnelle, courriel du BQAE, de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée). Dans la présente évaluation de l'exposition, la dose journalière de titane provenant de l'air dans les transports en commun n'a pas été prise en compte dans les estimations de la dose journalière, mais elle l'a été en tant que source ponctuelle d'exposition par inhalation dans la caractérisation des risques (tableau 5-1).

Le titane a également été mesuré dans des échantillons de $PM_{2,5}$ prélevés à l'automne 2013 dans l'air intérieur et extérieur de 4 écoles, à Ottawa (en Ontario). La concentration médiane de titane dans l'air intérieur était de $5{,}5 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 133) et la concentration médiane de titane dans l'air extérieur de $2{,}2 \times 10^{-5}$ mg/m^3 (n = 125) (communication personnelle, courriel du BQAE, de Santé Canada, adressé au BERSE, de Santé Canada; daté du 25 mars 2021; source non citée). Les concentrations de titane mesurées dans l'air des écoles étaient supérieures aux concentrations moyennes de titane mesurées dans l'air ambiant. Cependant, puisque le nombre d'échantillons était limité à 4 écoles, la différence de concentrations dans l'air ambiant entre les écoles pourrait ne pas être statistiquement significative, et la concentration mesurée dans l'air pourrait ne pas être représentative de celle des écoles de l'ensemble du Canada. Dans la présente évaluation de l'exposition, la dose journalière de titane provenant de l'air dans les écoles n'a pas été prise en compte dans les estimations de la dose journalière, comme pour les transports en commun, mais l'a été en tant que source ponctuelle d'exposition par inhalation dans la caractérisation des risques (tableau 5-4).

Pour comparer les expositions des différents groupes d'âge, des estimations de l'absorption quotidienne de titane provenant des milieux environnementaux, de l'alimentation et de l'eau potable ont été calculées et présentées dans le tableau A-5 de l'annexe A. L'absorption de titane provenant des milieux environnementaux, des aliments et de l'eau de boisson était comprise entre $1{,}4 \times 10^{-2}$ mg/kg p.c./j chez les bébés nourris avec des préparations pour nourrissons et âgés de 0 à 5 mois et 4,1 mg/kg p.c./j chez les enfants âgés de 4 à 8 ans et de 9 à 13 ans. L'alimentation était la principale source d'exposition pour les nourrissons de 0 à 5 mois nourris au lait maternel humain et pour tous les groupes de personnes âgées de 6 mois et plus. En ce qui concerne les bébés de 0 à 5 mois nourris avec des préparations pour nourrissons, la poussière était la principale source d'exposition, suivie du régime alimentaire. La dose journalière estimative de titane par les aliments prélevés dans la nature dans le nord de la Saskatchewan ne sera pas prise en compte dans la caractérisation des risques, car la dose estimative la plus élevée, soit $2{,}4 \times 10^{-3}$ mg Ti/kg p.c./j, chez les enfants d'un an, à Stony Rapids, est inférieure à la dose journalière moyenne la plus

élevée, qui est de 4,1 mg/kg p.c./j, chez les enfants âgés de 4 à 13 ans, dans la population générale du Canada.

Tableau 5-1. Synthèse des concentrations de titane dans l'air (mg/m^3)

Scénario d'exposition	Concentrations journalières de titane dans l'air (mg/m^3)
Milieux environnementaux, concentration journalière de $PM_{2,5}$ dans l'air[a]	$1,5 \times 10^{-6}$
Milieux environnementaux, concentration journalière dans l'air, avec contribution d'une source ponctuelle[b]	$1,0 \times 10^{-3}$
Milieux environnementaux, concentration journalière de $PM_{2,5}$ dans l'air, avec contribution des transports en commun[c]	$2,7 \times 10^{-6}$
Milieux environnementaux, concentration journalière de $PM_{2,5}$ dans l'air, avec contribution de l'air à l'intérieur des écoles[d]	$2,6 \times 10^{-6}$

Abréviations : mg/m^3, milligramme par mètre cube.

[a] Concentration journalière dans l'air estimée à l'aide de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air extérieur sur 24 heures, soit $1,9 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 121), mesurée à Windsor, en Ontario (Rasmussen et coll., 2018), et de la concentration médiane annuelle de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air intérieur sur 24 heures, soit $1,4 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 121), mesurée également à Windsor (Rasmussen et coll., 2018). Il est supposé que les habitants du Canada passent chaque jour 3 heures à l'extérieur et 21 heures à l'intérieur (Santé Canada, 1998). Concentration journalière dans l'air = (concentration de TI dans l'air extérieur × [3 heures/24 heures]) + (concentration de Ti dans l'air intérieur × [21 heures/24 heures]).

[b] Concentration journalière dans l'air, avec contribution d'une source ponctuelle, estimée à l'aide de la concentration dans l'air ambiant mesurée dans des zones industrialisées des États-Unis, soit $1,0 \times 10^{-3}$ mg/m^3 (IPCS, 1982; Jin et Berlin, 2015; Matten et coll., 2017). En l'absence de données sur la concentration de titane dans l'air intérieur à proximité d'une source ponctuelle de rejet, la concentration de titane dans l'air est supposée constante sur une période de 24 heures chaque jour.

[c] Concentration journalière dans l'air, avec contribution des transports en commun, estimée à l'aide de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air de la zone respiratoire prélevé dans le métro sur 24 heures, soit $1,8 \times 10^{-5}$ mg/m^3, et de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air extérieur sur 24 heures, soit $1,9 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 121), mesurée à Windsor, en Ontario (Rasmussen et coll., 2018). La plus grande concentration médiane de titane dans les $PM_{2,5}$ rapportée dans les ensembles de données provenant d'Ottawa, de Toronto, de Montréal et de Vancouver a été considérée comme représentant la concentration médiane de titane dans l'air (hypothèse prudente). Pour le temps non passé dans les transports en commun, la concentration de titane dans l'air extérieur est utilisée comme hypothèse prudente, car elle est plus élevée que la concentration de titane dans l'air intérieur. Il est supposé que chaque personne passe 70 minutes par jour dans les transports en commun (van Ryswyk et coll., 2017). Concentration journalière dans l'air, avec contribution des transports en commun = (concentration de Ti dans l'air de la zone respiratoire, dans le métro × [70 minutes/1440 minutes]) + (concentration de Ti dans l'air extérieur × [1370 minutes/1440 minutes]).

[d] Concentration quotidienne dans l'air, avec contribution de l'air à l'intérieur des écoles, estimée à l'aide de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air extérieur sur 24 heures, soit $1,9 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 121), mesurée à Windsor, en Ontario (Rasmussen et coll., 2018), de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air intérieur sur 24 heures, soit $1,4 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 121), mesurée à Windsor, en Ontario (Rasmussen et coll., 2018), et de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air intérieur de la zone respiratoire sur 8 heures, soit $5,5 \times 10^{-6}$ mg/m^3 (n = 133), mesurée dans le cadre de l'étude menée dans des écoles d'Ottawa en 2013 (communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée). Il a été supposé que les jeunes d'âge scolaire vivant au Canada passent, chaque jour, 3 heures à l'extérieur, 14,5 heures à l'intérieur et 6,5 heures à l'intérieur de leur école (Santé Canada, 1998; MacNeill et coll., 2016). Concentration journalière dans l'air, avec contribution de l'air à l'intérieur des écoles = (concentration de Ti dans l'air extérieur × [3 heures/24 heures]) + (concentration de Ti dans l'air intérieur × [14,5 heures/24 heures]) + (concentration de Ti dans l'air à l'intérieur des écoles × [6,5 heures/24 heures]).

5.2.2 Produits de consommation

Les 13 substances contenant du titane sont largement utilisées par l'industrie, les entreprises et les consommateurs et peuvent contribuer à l'exposition quotidienne au titane. Comme l'indique la section sur les sources et utilisations, les substances du groupe des substances contenant du titane sont présentes dans une large gamme de produits de consommation. Les expositions au titane présent dans les produits de consommation qui sont employés quotidiennement ou fréquemment, dont l'utilisation peut contribuer à une exposition générale au titane, sont comprises dans les données de biosurveillance. L'exposition au titane par inhalation peut entraîner des effets à la porte d'entrée des poumons. Par conséquent, l'exposition a été estimée pour les produits de consommation qui pourraient entraîner une exposition par inhalation au titane (tableau 5-2).

Évaluation de l'exposition par inhalation aux substances du groupe des substances contenant du titane

Au Canada, du tétraisopropanolate de titane, du tétrakis(2-éthylhexanolate) de titane, du rutile (TiO_2), du trioxyde de dititane (Ti_2O_3) et du dioxyde de titane (TiO_2) (N^o CAS 549-69-9, 1070-10-6, 1317-80-2, 1344-54-3 et 13463-67-7, respectivement) ont été trouvés dans une gamme de produits en bombe aérosol ou en pulvérisateur et dans des produits en poudre libre, dont l'utilisation pourrait entraîner une exposition par inhalation. Ces produits comprennent des produits de soins personnels (c'est-à-dire des cosmétiques, des produits de santé naturels et des médicaments sans ordonnance), du matériel d'artiste et d'artisanat, des jouets (par exemple, des craies, de la peinture en poudre), des désinfectants en aérosol, des détergents à vaisselle en poudre, des hydrofuges en aérosol, des aérosols pour protéger les bottes, des adhésifs et des produits d'étanchéité en aérosol, des produits pour automobiles à pulvériser, des peintures et revêtements, du ciment, des enduits texturés pour plafonds et murs en aérosol, des coulis pour carrelage et des revêtements de sol (communication personnelle; courriels de la DSPCPD, Santé Canada, adressés au BERSE, Santé Canada, et datés du 29 mars 2018 au 8 décembre 2020; source non citée) (communication personnelle; courriels de la DPSNSO, Santé Canada, adressés au BERSE, Santé Canada, et datés du 9 mars 2018; source non citée) (communication personnelle; courriel de la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 6 mars 2018; source non citée; Santé Canada, 2019; CPID [modifié en 2022]; CPISI [modifié en 2022]; SCHEER, 2023). Les huit autres substances du groupe des substances contenant du titane n'ont pas été trouvées dans des produits de consommation susceptibles d'entraîner une exposition par inhalation. Toutes les concentrations des substances contenant du titane et présentes dans des produits de consommation ont été converties en concentrations équivalentes de titane à l'aide de la composition et du poids moléculaire de ces substances. Les concentrations estimatives de l'exposition des produits, dont les concentrations de titane dans l'air sont les plus élevées dans chaque catégorie de produits, sont comprises dans la présente évaluation de l'exposition.

Les concentrations de titane dans l'air liées à l'utilisation d'aérosols et de produits sous forme de pulvérisateurs à gâchette ou à pompe ont été modélisées à l'aide du Consumer Exposure Web Model v.1.0.7 (ConsExpo Web, 2020), un programme de modélisation informatique permettant d'estimer l'exposition de la population générale à des produits de consommation. Certains paramètres par défaut du modèle ont été affinés pour les scénarios avec des produits en aérosol ou à pulvériser, ce qui a permis de générer les estimations d'exposition les plus pertinentes pour chaque type de produit sentinelle de soins personnels. Les concentrations dans l'air ont été estimées pour l'utilisation de produits de soins personnels sous forme d'aérosols ou de pulvérisateurs à gâchette ou à pompe, notamment les écrans solaires en aérosol, les produits de maquillage corporel en aérosol, les produits coiffants en aérosol et les colorants capillaires temporaires en aérosol. Les concentrations de titane dans les produits de soins personnels sous forme d'aérosols ou de pulvérisateurs à gâchette ou à pompe varient de 0,06 % à 18 % (communication personnelle, courriels de la DSPCPD, Santé Canada, adressés au BERSE, Santé Canada, et datés du 29 mars 2018 au 8 décembre 2020; source non citée; communication personnelle, courriel de la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 6 mars 2018; source non citée). Le calcul de la moyenne sur 24 h des concentrations de titane dans l'air liées à l'utilisation d'aérosols et de produits sous forme de pulvérisateurs à gâchette ou à pompe a permis de calculer les concentrations moyennes journalières dans l'air. La valeur moyenne estimée la plus élevée des concentrations journalières dans l'air liées à l'utilisation de produits de soins personnels sous forme d'aérosols ou de pulvérisateurs à gâchette ou à pompe était de $2,8 \times 10^{-3}$ mg Ti/m^3 dans le cas de l'utilisation de fonds de teint en aérosols pour les jambes. Ce scénario est présenté comme le scénario d'exposition sentinelle, qui englobe l'exposition à d'autres produits de soins personnels sous forme d'aérosols et de pulvérisateurs à gâchette ou à pompe. Le modèle ConsExpo Web d'exposition par pulvérisation (exposition au produit non volatil pulvérisé), utilisé pour estimer la concentration de particules pulvérisées inhalables dans l'air, comprend une entrée pour le diamètre maximal, mais il n'existe aucune entrée pour la taille minimale ou sa limite inférieure.

Outre les scénarios d'exposition liée à l'utilisation de produits de soins personnels, d'autres scénarios modélisés ont permis d'estimer l'exposition liée à l'utilisation d'un produit désinfectant en aérosol et à l'utilisation d'une bombe aérosol de peinture (communication personnelle; courriel de la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 6 mars 2018; source non citée) (Santé Canada, 2019; CPID [modifié en 2022]). Les concentrations moyennes journalières dans l'air ont été calculées en moyennant les valeurs d'exposition sur 24 heures et en tenant compte de la fréquence d'utilisation du produit désinfectant en aérosol et de la bombe aérosol de peinture. La concentration moyenne journalière estimée dans l'air due à l'utilisation d'un désinfectant en aérosol était de $2,5 \times 10^{-3}$ mg Ti/m^{3,} et la concentration moyenne journalière dans l'air due à l'utilisation d'une bombe aérosol de peinture de $4,5 \times 10^{-3}$ mg Ti/m^3.

Les concentrations dans l'air ont également été estimées pour les produits de soins personnels en poudre libre associés à un risque d'inhalation de particules respirables contenant du titane. Ces produits comprennent de la poudre pour le corps et des produits de maquillage en poudre pour le visage avec ou sans FPS. Les concentrations de titane dans les produits de soins personnels en poudre étaient comprises entre 0,06 % et 60 % (communication personnelle; courriels de la DSPCPD, Santé Canada, adressés au BERSE, Santé Canada, datés du 29 mars 2018 au 8 décembre 2020; source non citée) (communication personnelle, courriel du DPSNSO, Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 9 mars 2018; source non citée). Les produits formulés sous forme de poudre pressée n'ont pas été considérés comme des sources possibles d'exposition préoccupantes, car ils contiennent des particules grossières et des liants (comme des huiles ou des cires), qui lient les particules entre elles et n'entraînent pas la formation d'un « nuage de poussière » pouvant être inhalé lors de l'utilisation de ces produits.

Les concentrations dans l'air des produits de soins personnels en poudre ont été estimées à l'aide de mesures expérimentales de la concentration moyenne dans l'air de PM peu solubles provenant de l'utilisation de cosmétiques en poudre libre. Plusieurs études sur les concentrations dans l'air liées à l'utilisation de produits de soins personnels en poudre ont été prises en compte (Nazarenko et coll., 2012; Anderson et coll., 2017; Rasmussen et coll., 2019; Oh et coll., 2021). Nazarenko et coll. (2012) ont mesuré la concentration dans l'air des particules issues de l'utilisation simulée de poudres cosmétiques (concentration exprimée en nombre de particules). Oh et coll. (2021) ont mesuré les concentrations dans l'air liées à l'utilisation simulée de poudres à sourcils (concentration massique). Les données publiées par Nazarenko et coll. (2012) n'ont pas été utilisées pour l'estimation des concentrations dans l'air de dioxyde de titane liées à l'utilisation de produits de soins personnels en poudre dans le cadre de la présente évaluation de l'exposition, car les données de concentration massique (masse sur volume) dans l'air n'ont pas été rapportées (seul le nombre de particules par unité de volume d'air a été fourni). Les données publiées par Oh et coll. (2021) n'ont pas été utilisées pour l'estimation des concentrations dans l'air de dioxyde de titane liées à l'utilisation de produits de soins personnels en poudre dans la présente évaluation de l'exposition, car la nature du produit considéré (poudre à sourcils) pourrait entraîner une sous-estimation des concentrations dans l'air des poudres pour le corps et pour le visage, qui pourraient être appliquées en plus grande quantité et sur une plus grande superficie du corps.

Parmi les données disponibles, celles fournies par Anderson et coll. (2017) et Rasmussen et coll. (2019) sont les meilleures et les plus pertinentes pour la modélisation des scénarios mentionnés dans la présente évaluation de l'exposition, car les données de ces études sont exprimées en concentration massique et les produits analysés sont représentatifs des types de produits examinés dans la présente évaluation de l'exposition. Dans les études d'Anderson et coll. (2017) et de Rasmussen et coll. (2019), les concentrations moyennes dans l'air de PM_4 (matières particulaires dont le diamètre aérodynamique est inférieur ou égal à 4 µm) de talc, un minéral peu

soluble fréquemment présent dans les cosmétiques, ont été estimées à l'aide des données sur l'utilisation de produits en poudre libre pour le corps ou le visage. Les concentrations moyennes dans l'air obtenues par Anderson et coll. (2017) ont été combinées avec les répétitions réalisées sur le corps et le visage par Rasmussen et coll. (2019), ce qui a entraîné une concentration moyenne globale de PM_4 dans l'air par exposition de 1,36 ± 0,97 mg/m^3 (ECCC, SC, 2021). Cette valeur moyenne de la concentration dans l'air comprend les particules dont le diamètre varie d'une valeur inférieure à 1 µm à 8 µm, et pourrait comprendre quelques particules nanométriques. Cependant, la contribution aux valeurs estimatives de la concentration en masse serait probablement négligeable en raison de la faible proportion des particules nanométriques mesurées par Rasmussen et coll. (2019). Cette concentration dans l'air a servi à estimer les concentrations de titane dans l'air liées à l'utilisation de produits de soins personnels, d'après la concentration de titane dans ces produits. L'utilisation des données relatives aux PM_4 de talc comme données de substitution pour le titane a été justifiée par les similitudes physiques entre les particules peu solubles de ces deux substances et par l'utilisation de ces dernières dans des types de produits de consommation similaires. La valeur moyenne estimée la plus élevée de la concentration journalière dans l'air, liée à l'utilisation de produits de soins personnels en poudre libre, était de 2,8 x 10^{-3} mg Ti/m^3 pour le produit de maquillage en poudre libre pour le visage. Ce scénario est présenté comme le scénario d'exposition sentinelle, qui englobe l'exposition à d'autres produits de soins personnels en poudre libre.

Les concentrations atmosphériques du dioxyde de titane découlant de l'utilisation de la craie ont été estimées à l'aide des concentrations moyennes de PM dans l'air mesurées expérimentalement tirées des études sur l'utilisation de la craie. Plusieurs études ayant mesuré les concentrations atmosphériques produites par l'utilisation de la craie ont été examinées (Majumdar et coll., 2012; Lin et coll., 2015; Goel et coll., 2017; Sekar et coll., 2021). La concentration moyenne des PM_{10} de 0,39 mg/m^3 a été calculée à l'aide des données publiées par Majumdar et coll. (2012), Lin et coll. (2015), Goel et coll. (2017), et Sekar et coll. (2021). Cette valeur a été ajustée à l'aide de la concentration de dioxyde de titane, publiée par SCHEER (2023), pour obtenir la concentration moyenne quotidienne estimative dans l'air de 6,3 × 10^{-3} mg/m^3 provenant de l'utilisation de la craie.

En outre, des scénarios ont été modélisés pour tenir compte du versement d'une poudre solide avant mélange et ainsi refléter le risque d'exposition par inhalation associé au versement d'un produit en poudre pour le bain dans une baignoire, au versement d'un détergent en poudre pour la vaisselle et à la préparation d'un coulis pour carrelage. Les concentrations de titane dans l'air générées par le versement de produits en poudre ont été estimées à l'aide des moyennes arithmétiques du taux unitaire d'exposition de l'étude sur l'exposition humaine par le versement d'un solide (poudre et granulés) présentée par l'Exposure Assessment Task Force II (AEATF II) à l'US EPA (2016). Les valeurs de la moyenne pondérée dans le temps (MPT) de la concentration dans l'air sur 8 heures ont été estimées à l'aide de la MPT du taux unitaire de l'exposition sur 8 heures de l'AEATF II (valeur issue de la PHED) pour une

exposition à des produits antimicrobiens par versement de poudre à l'air libre ($5,5 \times 10^{-3}$ mg/m^3/lb de matière active) (US EPA, 2016). Bien que la MPT du taux unitaire de l'exposition sur 8 heures extraite de l'AEATF II soit représentative des particules inhalables (totales), aucune fourchette des diamètres des particules n'a été trouvée dans les sources accessibles au public. Le calcul de la moyenne de l'exposition sur 24 h en fonction de la durée de l'exposition et de la fréquence d'utilisation a permis d'obtenir les concentrations journalières moyennes dans l'air. Les concentrations moyennes journalières dans l'air, produites par le versement de produits de consommation en poudre, variaient de $1,1 \times 10^{-6}$ à $1,3 \times 10^{-5}$ mg Ti/m^3.

Les concentrations dans l'air les plus élevées des scénarios d'exposition à des produits sous forme d'aérosols, de pulvérisateurs ou de poudre libre sont présentées dans le tableau 5-2. Les concentrations dans l'air ajustées sur 4 heures ont été déterminées pour les produits utilisés peu fréquemment ou de manière intermittente. Compte tenu de la durée et la nature des effets observés dans les données de toxicité utilisées pour la caractérisation des risques, les concentrations moyennes de titane dans l'air par exposition, liées à l'utilisation de produits, ont été calculées sur 24 heures en fonction de la durée de l'exposition et de la fréquence d'utilisation, afin de représenter une exposition continue. L'ensemble des scénarios d'exposition et des valeurs d'entrée des modèles, y compris les affinements des valeurs par défaut, sont détaillés dans le tableau B-1 de l'annexe B.

Tableau 5-2. Concentrations estimées de dioxyde de titane dans l'air découlant de l'utilisation de produits de consommation

Catégorie de produit	Scénario d'exposition	Groupe d'âge[a]	Conc. moyenne dans l'air par exposition (mg Ti/m^3)	Conc. dans l'air ajustée sur 4 heures (mg Ti/m^3)[b]	Conc. journalière moyenne dans l'air (mg Ti/m^3)
Produit de soins personnels ou cosmétique	Utilisation de fonds de teint (en aérosol) pour les jambes	Adultes	0,8	s. o.	$2,8 \times 10^{-3}$
Produit de soins personnels ou cosmétique	Utilisation d'un produit de maquillage pour le visage (en poudre libre)	Adultes	0,82	s. o.	$2,8 \times 10^{-3}$
Produit de soins personnels	Versement d'un produit en poudre pour le bain	Adultes	$1,4 \times 10^{-4}$ [c]	s. o.	$1,3 \times 10^{-5}$

Catégorie de produit	Scénario d'exposition	Groupe d'âge[a]	Conc. moyenne dans l'air par exposition (mg Ti/m^3)	Conc. dans l'air ajustée sur 4 heures (mg Ti/m^3)[b]	Conc. journalière moyenne dans l'air (mg Ti/m^3)
ou cosmétique					
Produit de soins personnels ou cosmétique	Utilisation d'un colorant capillaire temporaire (en aérosol)	Adultes	0,9	$1,9 \times 10^{-2}$	$5,9 \times 10^{-5}$
Produit de nettoyage (MSO–INM)	Utilisation d'un désinfectant de surface en aérosol	Adultes	$3,6 \times 10^{-2}$	s. o.	$1,5 \times 10^{-3}$
Produit de nettoyage	Détergent à vaisselle en poudre	Adultes	$3,3 \times 10^{-6}$ [c]	s. o.	$1,1 \times 10^{-6}$
Peintures et revêtements	Bombe aérosol	Adultes	59	4,9	$4,5 \times 10^{-3}$
Produit de bricolage	Versement d'un coulis pour carrelage en poudre	Adultes	$1,8 \times 10^{-2}$ [c]	$3,6 \times 10^{-2}$	$8,4 \times 10^{-6}$
Matériel d'artiste et d'artisanat et jouets	Utiliser de la craie	Enfants	$2,0 \times 10^{-2}$	$3,8 \times 10^{-3}$	$6,3 \times 10^{-4}$

Abréviations : s. o. : sans objet; INM, ingrédient non médicinal; MSO, médicament sans ordonnance; mg/m^3, milligramme par mètre cube.

[a] Les groupes d'âge indiqués sont ceux pour lesquels l'exposition quotidienne estimée est la plus élevée, en fonction de la concentration atmosphérique et de la fréquence d'utilisation.

[b] Concentrations dans l'air ajustées et transformées en concentrations moyennes sur 4 heures pour correspondre à la durée d'exposition de l'étude de toxicité aiguë. Concentration dans l'air ajustée sur 4 heures (mg/m^3) = concentration moyenne dans l'air (mg/m^3) × (durée de l'exposition [heures] / 4 heures).

[c] La concentration moyenne dans l'air indiquée est une concentration moyenne pondérée dans le temps sur 8 heures, fondée sur l'accessibilité des taux unitaires d'exposition.

D'autres scénarios d'utilisation présentant un risque d'exposition par inhalation au dioxyde de titane ont été pris en compte; ils concernent notamment des parfums en aérosol, des produits pour le corps sous forme de pulvérisateurs à pompe, des hydratants pour le corps en aérosol, des écrans solaires en aérosol, des autobronzants

en aérosol, de la laque pour cheveux en aérosol, des shampooings secs en aérosol, des maquillages pour le visage en aérosol, des hydratants pour le visage en aérosol, des vernis à ongles en aérosol, des déodorants en poudre, des hydratants pour le corps en poudre, des produits de maquillage en poudre pour le corps, d'autres produits de maquillage en poudre libre (par exemple, des fards et des ombres à paupières), des nettoyants pour le visage en poudre, des pistolets à peinture, des adhésifs et produits d'étanchéité en aérosol, des enduits texturés pour plafonds et murs à pulvériser, et des revêtements de sol en aérosol. Cependant, ces scénarios ont produit des concentrations journalières moyennes dans l'air inférieures à celles présentées dans le tableau 5-2. Les expositions ajustées sur 4 heures à des produits utilisés peu fréquemment ou de manière intermittente ont été calculées, mais n'ont pas été prises en compte dans la caractérisation des risques, car aucun effet n'a été observé dans les études de toxicité aiguë. Les expositions estimées à des produits utilisés peu fréquemment ou de manière intermittente ont été ajustées pour correspondre à des scénarios d'exposition continue et considérées comme scénarios d'exposition sentinelles dans la caractérisation des risques, le cas échéant.

5.2.3 Données de biosurveillance

La concentration de titane total dans le sang total a servi à estimer l'exposition de la population générale aux substances du groupe des substances contenant du titane. Les risques pour la santé humaine associés à l'exposition par voie orale aux 13 substances contenant du titane ont été caractérisés à l'aide de la Méthode fondée sur la biosurveillance 2 (Santé Canada, 2016a). Cette méthode permet de comparer les données de biosurveillance humaine (mesure de l'exposition) aux valeurs recommandées de biosurveillance qui sont cohérentes avec les valeurs recommandées d'exposition recensées, fondées sur la santé, telles que les EB, afin de déterminer si les substances présentent peu de risques pour la santé humaine. Les concentrations totales de titane dans le sang total constituent des mesures cohérentes et biologiquement pertinentes des expositions générales associées à différentes voies d'exposition (orale, cutanée et par inhalation) et à diverses sources ou utilisations, dont les milieux environnementaux, l'alimentation et l'utilisation fréquente ou quotidienne de produits de consommation.

Étant donné qu'il existe très peu de données sur les expositions propres à chaque substance, les données sur le titane total dans ces substances ont été considérées comme des données de substitution acceptables et prudentes, car les données de biosurveillance sur le titane total tiennent compte des expositions liées à l'ensemble des formes biodisponibles du titane. Par conséquent, la caractérisation des effets générales de l'exposition par l'intermédiaire de cette approche basée sur le titane dans les substances peut s'appliquer à des substances contenant du titane, autres que celles du groupe étudié ici.

Le groupe des substances contenant du titane ne satisfait pas aux critères d'évaluation de Méthode fondée sur la biosurveillance 1 (Santé Canada, 2016b), car le seuil de

détection dans les données de biosurveillance disponibles n'était pas suffisamment bas (Jayawardene et coll., 2021). On dispose de suffisamment de données de biosurveillance de grande qualité sur le titane pour pouvoir caractériser correctement l'exposition de la population canadienne et de sous-groupes de la population spécifiques dignes d'intérêt et pouvant être exposés à des concentrations élevées, tels que les enfants, les femmes enceintes, les personnes enceintes, et certaines populations autochtones.

Dans la population canadienne, les concentrations de titane dans le sang total ont été produites dans le cadre d'un projet de biobanque (Jayawardene et coll., 2021). Dans le cadre de ce projet, des échantillons de sang total, prélevés et conservés dans le cycle 2 de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) (5 752 échantillons), ont été analysés par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif au Laboratoire des produits de santé de Santé Canada, à Longueuil (Québec), ce qui a permis de déterminer leurs concentrations de titane (Santé Canada, 2013; Jayawardene et coll., 2021). L'ECMS est une enquête nationale menée par Statistique Canada en partenariat avec Santé Canada et l'Agence de santé publique du Canada, qui consiste à recueillir auprès des membres de la population canadienne des renseignements sur leur état de santé général (Santé Canada, 2013). Elle est conçue pour que ses résultats soient représentatifs de l'ensemble de la population canadienne[9] et comprend un volet de biosurveillance. Puisque l'ECMS n'est pas une enquête ciblée, elle ne vise pas les personnes connues pour être exposées à des concentrations élevées de métaux, ni celles qui vivent à proximité de sources d'exposition ponctuelles. Les échantillons du cycle 2 de l'ECMS ont été prélevés entre 2009 et 2011 dans 18 sites répartis dans tout le Canada, chez des personnes âgées de 3 à 79 ans, dont des femmes enceintes et des personnes à jeun et non à jeun (Santé Canada, 2013). Aucune concentration de titane supérieure ou égale au seuil de détection de 10 µg/L n'a été détectée pour 99,97 % de la population canadienne (personnes âgées de 3 à 79 ans) (tableau 5-3) (Jayawardene et coll., 2021). La médiane et le 95^{e} percentile des concentrations de titane étaient inférieurs au seuil de détection.

[9] Le cycle 2 de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé vise la population âgée de 3 à 79 ans vivant dans les dix provinces et les trois territoires du Canada. Sont exclues de l'enquête : les personnes vivant dans des réserves et d'autres établissements autochtones dans les provinces; les membres à temps plein des Forces canadiennes; les personnes vivant en institution et les habitants de certaines régions éloignées. Dans l'ensemble, ces groupes exclus de l'ECMS représentent moins de 4 % de la population cible.

Tableau 5-3. Concentrations de titane dans le sang total, mesurées dans les échantillons de la biobanque de l'ECMS (cycle 2)

Substance	Nombre d'échantillons	SD (µg/L)	Médiane (µg/L)	95e percentile (µg/L)	Fréquence de détection[a]
Titane	5 752	10	< 10	< 10	0,03

Abréviations : SD, seuil de détection; µg/L, microgrammes par litre

[a] Pourcentage de la population présentant des concentrations supérieures ou égales au seuil de détection (10 µg/L).

Outre les données de biosurveillance de l'ECMS concernant la population, ont également été prises en compte des données concernant des femmes enceintes du nord de la Saskatchewan et des données témoins ou préopératoires provenant d'études comportant des mesures des concentrations de titane dans le sang de personnes porteuses d'implants orthopédiques en métal. Les études ont été soigneusement sélectionnées pour la présente évaluation de l'exposition, car l'analyse du titane dans des milieux complexes comporte des défis, tels que la présence d'interférences spectrales dans les méthodes analytiques conventionnelles servant à détecter les éléments traces et la contamination potentielle d'échantillons par inadvertance (Rodushkin et Ödman, 2001; Sampson et Hart, 2012; Balcaen et coll., 2014; Barry et coll., 2020). Un large éventail de concentrations de référence du titane dans le sang total ou le sérum a été rapporté dans la littérature au cours des dernières années. Une partie de la variation des concentrations de référence de titane dans le sang total ou le sérum peut être due à une sensibilité ou une sélectivité insuffisantes des méthodes analytiques conventionnelles utilisées pour la détection des éléments traces, lesquelles ne permettent donc pas de quantifier avec précision les traces de titane dans des milieux complexes, tels que le sang total et le sérum (Barry et coll., 2020).

Le titane a été compris dans la Northern Saskatchewan Prenatal Biomonitoring Study (ministère de la Santé de la Saskatchewan, 2019). Dans cette étude, une série de produits chimiques et de métaux présents dans l'environnement ont été surveillés dans le sérum sanguin de femmes enceintes (n = 841) résidant dans le nord de la Saskatchewan entre 2011 et 2013 (ministère de la Santé de la Saskatchewan, 2019). L'étude a été menée dans le nord de la Saskatchewan, dont la population compte environ 40 000 personnes appartenant à 70 communautés. Près de 87 % de la population vivant dans la région s'identifie comme autochtone (ministère de la Santé de la Saskatchewan, 2019). Les échantillons de sang ont été regroupés en six ensembles par zone géographique. La concentration médiane de titane mesurée dans chacun de ces ensembles était inférieure au seuil de détection de 5 µg/L.

La plupart des études recensées rapportant des concentrations de titane dans le sang utilisent principalement des données de biosurveillance du titane pour évaluer l'état et la dégradation des implants orthopédiques en métal (Sampson et Hart, 2012; Balcaen et coll., 2014; Barry et coll., 2020). Des études récentes réalisées sur des patients porteurs d'implants orthopédiques en métal à l'aide de méthodes analytiques très

sensibles et sélectives ont fait état de concentrations moyennes de titane dans le sang total et le sérum à l'étape préopératoire, ou concernant des groupes témoins, variant de 0,2 à 2,5 µg/L (Dunstan et coll., 2005; Richardson et coll., 2008; Sarmiento-González et coll., 2008; Engh et coll., 2009; Vendittoli et coll., 2010, 2011, 2013; Nuevo-Ordóñez et coll., 2011; Barry et coll., 2013, 2020; Omlor et coll., 2013; Balcaen et coll., 2014; Cundy et coll., 2014; Gofton et coll., 2015; Nam et coll., 2015, 2019; Barlow et coll., 2017; Koller et coll., 2018; Temiz et coll., 2018; Reiner et coll., 2019). En outre, des études récentes sur le titane dans le sang utilisant des méthodes d'analyse à haute résolution ont systématiquement rapporté des concentrations de référence de titane inférieures à 1 µg/L (Swiatkowska et coll., 2019).

Les concentrations de titane dans le sang total obtenues dans le cadre de l'ECMS serviront à caractériser l'exposition générale de la population canadienne. Ces données de biosurveillance sont considérées comme des mesures cohérentes de l'exposition générale au titane pour toutes les voies et sources d'exposition, y compris pour l'exposition aux milieux environnementaux, à l'alimentation, à l'eau potable et à des produits utilisés fréquemment ou quotidiennement. L'ensemble des données de biosurveillance de l'ECMS concernant les membres de la population canadienne âgés de 3 à 79 ans est considéré comme protecteur des groupes d'âge plus jeunes non visés par l'enquête (les moins de 3 ans), étant donné que les enfants âgés de 4 à 13 ans sont ceux qui absorbent le plus de titane par l'intermédiaire des milieux environnementaux, de l'alimentation et de l'eau potable. Les concentrations de titane dans le sang indiquent que l'exposition de la population est inférieure au seuil de détection de 10 µg/L. Cette estimation est considérée comme prudente par rapport aux concentrations sanguines de titane mesurées chez des femmes enceintes et des femmes autochtones du nord de la Saskatchewan (< 5 µg/L) et aux données obtenues chez des sujets témoins et à l'étape préopératoire, ainsi que dans des études sur les implants orthopédiques en métal (0,2 à 2,5 µg/L).

La Méthode fondée sur la biosurveillance 2 n'est pas considérée comme utile pour l'évaluation des effets à la porte d'entrée découlant de l'exposition, comme les effets sur les poumons découlant de l'exposition par inhalation, qui a été évaluée séparément à l'aide de méthodes usuelles d'estimation de l'exposition dans la présente évaluation.

5.2.4 Prise en compte des sous-groupes de la population pouvant être très exposées

Au sein de la population canadienne, il existe des groupes de personnes qui, en raison d'une importante exposition, peuvent être plus vulnérables aux effets nocifs pour la santé dus à l'exposition à des substances. Certains sous-groupes de la population pouvant être très exposés en raison de leurs caractéristiques physiques (poids corporel, rythme respiratoire, etc.), du stade de la vie (enfance, grossesse, etc.), de leurs comportements (ingestion d'objets non alimentaires, marche à quatre pattes, etc.), d'influences culturelles (régime alimentaire spécifique ou utilisation de produits particuliers, etc.), de facteurs socio-économiques (logements insalubres, choix de

consommation limité, etc.) ou de leur situation géographique (vie à proximité d'installations commerciales ou industrielles, etc.) La possibilité d'une exposition élevée au titane au sein de la population canadienne a été examinée. Les estimations de l'exposition sont systématiquement évaluées en fonction de l'âge, afin de tenir compte des caractéristiques physiques et comportementales propres à chaque stade de la vie. Lorsque des données sont disponibles, des facteurs d'exposition supplémentaires sont pris en considération.

Dans la présente évaluation de l'exposition, l'exposition par l'intermédiaire des milieux environnementaux, de l'alimentation, de l'eau potable, du lait maternel, des préparations pour nourrissons et des produits de consommation a été estimée en fonction de différents groupes d'âge afin de tenir compte des variations liées à la physiologie, au stade de la vie et aux comportements. Les enfants âgés de 4 à 13 ans ont absorbé davantage de substances provenant des milieux environnementaux, de l'alimentation et de l'eau potable que les adultes. La dose de titane absorbée par les populations autochtones du nord de la Saskatchewan par le régime alimentaire traditionnel était inférieure à la dose moyenne estimée de titane absorbée par la population générale par le régime alimentaire. Des données de biosurveillance étaient disponibles pour la population canadienne dans le cadre de l'ECMS, ainsi que pour les femmes enceintes et les femmes autochtones vivant dans le nord de la Saskatchewan. Une analyse du risque d'exposition élevée au sein de la population canadienne n'a pas pu être réalisée, car les concentrations de titane dans les données de biosurveillance de l'ECMS étaient systématiquement inférieures au seuil de détection. Toutefois, les données de biosurveillance de l'ECMS prises en compte pour la caractérisation des risques étaient protectrices par rapport aux expositions mesurées chez les femmes enceintes et les femmes indigènes du nord de la Saskatchewan, car le seuil de détection signalé pour les données de l'ECMS est plus élevé que celui d'autres études de biosurveillance. En outre, les données disponibles mesurées et modélisées dans le milieu environnemental ont permis de caractériser l'exposition au titane en suspension dans l'air chez des enfants scolarisés, des usagers des transports en commun et des personnes vivant à proximité de sources industrielles ponctuelles. Les concentrations de titane en suspension dans l'air étaient plus élevées à proximité des sources industrielles ponctuelles que dans l'air ambiant. Tous ces facteurs ont été pris en compte lors de la caractérisation de l'exposition de la population canadienne et des risques associés pour cette dernière.

5.3 Caractérisation des risques

Le risque d'effets cumulatifs a été pris en compte dans cette évaluation grâce à l'examen des expositions cumulées liées à l'entité titane au sens large. En raison de l'existence de données de biosurveillance canadiennes adéquates et représentatives et d'une valeur de recommandation de biosurveillance pour le titane (c'est-à-dire un EB), la caractérisation du potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine découlant d'une exposition générale aux substances du groupe des substances

contenant du titane a été basée sur la Méthode fondée sur la biosurveillance 2, comme cela est mentionné dans la section 5.2.3 (Santé Canada, 2016a).

L'exposition générale de la population canadienne au titane total a été caractérisée à l'aide des données de biosurveillance de l'ECMS (cycle 2). Ces données sont représentatives des expositions potentielles associées à de multiples voies et sources, dont les milieux environnementaux, l'alimentation et l'utilisation fréquente ou quotidienne de produits de consommation. Le 95e percentile des concentrations de titane dans le sang total était inférieur au seuil de détection de 10 µg/L (tableau 5-3) et sa valeur était indétectable pour 99,97 % de la population canadienne (Jayawardene et coll., 2021). D'après les données de biosurveillance disponibles et les estimations des doses absorbées par l'intermédiaire des milieux environnementaux et de l'alimentation traditionnelle ou non, les données de l'ECMS sont considérées comme protectrices par rapport aux concentrations de titane mesurées dans les populations autochtones et chez les femmes enceintes au Canada, ainsi que chez les nourrissons et les enfants. Bien qu'il n'existe aucune donnée de biosurveillance pour les enfants de moins de 3 ans dans la biobanque du cycle 2 de l'ECMS, l'exposition des enfants de ce groupe d'âge par les milieux environnementaux, les aliments et l'eau potable est plus faible que celle des enfants de 4 à 13 ans qui sont pris en compte dans l'ensemble de données de l'ECMS.

Un modèle pharmacocinétique multicompartimental publié par Ramoju et coll. (2020) a permis d'obtenir un EB de 65 µg/L dans le sang total pour la DSENO de 623 mg Ti/kg p.c./j (Ramoju et coll., 2020) avec un FI de 25 (2,5x pour les variations interspécifiques de la toxicodynamique et 10x pour la variabilité intraespèce). L'exposition au titane total dans la population canadienne, caractérisée par le seuil de détection du titane dans le sang total de 10 µg/L, était inférieure à l'EB obtenu de 65 µg/L et considérée comme suffisamment faible pour compenser les incertitudes dans les données relatives aux effets sur la santé et à l'exposition utilisées pour la caractérisation des risques. Cela signifie que, aux concentrations actuelles de l'exposition générale, les 13 substances contenant du titane sont peu préoccupantes pour la santé de la population générale du Canada.

En ce qui concerne l'exposition par inhalation, les données de toxicité par inhalation pour le dioxyde de titane ont été utilisées comme données de substitution pour la caractérisation des risques associés à une exposition par inhalation aux 13 substances contenant du titane.

La CMENO de 10 mg TiO_2/m^3 (6,0 Ti/m^3), établie par Lee et coll. (1985) d'après les effets pulmonaires liés au traitement (effets à la porte d'entrée) observés chez les rats, a été choisie comme PD critique pour la caractérisation des risques liés à une exposition chronique par inhalation au titane au sein de la population générale. La CMENO (soit 10 mg TiO_2/m^3) a été transformée en une concentration d'exposition continue au titane de 1,1 mg Ti/m^3, comme l'indique la section 5.1.4. Le PD critique établi pour le dioxyde de titane a été transformé en concentration équivalente de titane

pour permettre l'application du PD à toutes les substances du groupe des substances contenant du titane. Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue afin de tenir compte des différences dans les durées d'exposition des animaux exposés dans l'étude des effets critiques sur la santé et de la durée de l'exposition liée à l'utilisation de produits de consommation. Les expositions épisodiques dues à l'utilisation de produits devraient entraîner une augmentation de la charge pulmonaire au fil du temps, en raison de la lenteur de la clairance pulmonaire des particules de titane. Les risques découlant d'une exposition aiguë au titane par inhalation n'ont pas été quantifiés, car aucun effet nocif n'a été observé jusqu'à la dose limite de 5 090 mg TiO_2/m^3 (3 051 mg Ti/m^3) administrée dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë par inhalation (REACH [modifié en 2022]).

Les mesures des concentrations de titane dans les PM présentes dans l'air, notamment dans l'air intérieur, extérieur ou ambiant, à proximité de sources d'exposition ponctuelles, ont permis de caractériser l'exposition par inhalation aux substances contenant du titane. Une comparaison de la CMENO de 1,1 mg Ti/m^3 pour les effets à la porte d'entrée avec les concentrations atmosphériques de titane dans l'air extérieur, l'air de la zone respiratoire ou l'air ambiant à proximité de sources ponctuelles a permis d'obtenir des marges d'exposition propres à chaque voie d'exposition, variant de 1 100 à 733 333 (tableau 5-4). Par ailleurs, il existe un risque d'exposition par inhalation aux substances contenant du titane lors de l'utilisation de produits à pulvériser (aérosols, pulvérisateurs à pompe) et de produits en poudre vendus dans le commerce. Les estimations d'exposition ont été calculées pour des scénarios d'exposition sentinelle, ce qui a permis de caractériser le risque pour la population générale. Une comparaison de la CMENO de 1,1 mg Ti/m^3 pour les effets à la porte d'entrée avec les concentrations estimées de titane dans l'air liées à l'utilisation de produits en aérosol ou en poudre libre vendus dans le commerce a permis d'obtenir des marges d'exposition variant de 245 à 995 133 (tableau 5-5).

Les ME calculées pour l'exposition par inhalation sont considérées comme suffisantes, car elles permettent de protéger la population générale contre les effets nocifs propres aux voies d'exposition, associés à l'inhalation de titane contenu dans des produits de consommation. Étant donné les paramètres prudents appliqués dans la modélisation des expositions et du paramètre critique issu d'une étude de l'exposition chronique par inhalation, les ME calculées sont considérées comme suffisantes pour compenser les incertitudes des données sur les effets sur la santé d'une exposition par inhalation et les données d'exposition utilisées pour caractériser les risques.

Tableau 5-4. Concentrations estimatives de l'exposition au titane par inhalation et ME résultantes (milieux environnementaux)

Scénario d'exposition	Concentrations journalières de Ti dans l'air (mg/m^3)	ME[a,b]
Milieux environnementaux, concentration journalière de $PM_{2,5}$ dans l'air	$1,5 \times 10^{-6}$	733 333
Milieux environnementaux, concentration journalière dans l'air, avec contribution d'une source ponctuelle	$1,0 \times 10^{-3}$	1 100
Milieux environnementaux, concentration journalière de $PM_{2,5}$ dans l'air, avec contribution des transports en commun	$2,7 \times 10^{-6}$	407 407
Milieux environnementaux, concentration journalière de $PM_{2,5}$ dans l'air, avec contribution de l'air à l'intérieur des écoles	$2,6 \times 10^{-6}$	423 077

Abréviations : mg/m³, milligramme par mètre cube; ME, marge d'exposition.
[a] ME calculées à l'aide du PD de 1,1 mg Ti/m³, établies d'après les effets à la porte d'entrée et la CMENO de 6 Ti/m³, d'après Lee et coll. (1985), ajustées pour tenir compte de l'exposition continue.
[b] ME cible = 300 (10× pour les variations interspécifiques; 10× pour les variations intraspécifiques; 3x pour l'extrapolation de la CMENO à la CSENO).

Tableau 5-5. Concentrations estimatives de l'exposition au titane par inhalation et ME résultantes (produits de consommation)

Catégorie de produit et scénario d'exposition	Concentrations journalières moyennes dans l'air (mg Ti/m³)[a]	ME[b,c]
Produit de soins personnels, cosmétique; application d'un fond de teint pour les jambes; adulte	$2,8 \times 10^{-3}$	393
Produit de soins personnels, cosmétique; application d'un produit de maquillage pour le visage (poudre libre); adulte	$2,8 \times 10^{-3}$	393
Produit de soins personnels, cosmétique; versement d'un produit en poudre pour le bain; adulte	$1,3 \times 10^{-5}$	84 556
Produit de nettoyage, MSO–INM; utilisation d'un désinfectant (en aérosol); adulte	$1,5 \times 10^{-3}$	733

Catégorie de produit et scénario d'exposition	Concentrations journalières moyennes dans l'air (mg Ti/m³)[a]	ME[b,c]
Produits de nettoyage; versement d'un détergent à vaisselle en poudre; adulte	$1,1 \times 10^{-6}$	995 133
Peintures et revêtements; bombe aérosol de peinture; adulte	$4,5 \times 10^{-3}$	245[d]
Matériel d'artiste et d'artisanat et jouets; utilisation de la craie; enfants	$6,3 \times 10^{-4}$	1 789

Abréviations : mg/m³, milligramme par mètre cube; INM, ingrédient non médicinal; ME, marge d'exposition; MSO, médicament sans ordonnance.

[a] Les concentrations atmosphériques estimatives de l'exposition au titane ont été calculées sur 24 heures, en fonction de la durée de l'exposition et de la fréquence d'utilisation, afin de représenter la concentration moyenne journalière dans l'air.

[b] Les ME ont été calculées à l'aide du PD de 1,1 mg Ti/m³ et établies d'après les effets observés à la porte d'entrée et la CMENO de 6 Ti/m³, d'après Lee et coll. (1985), ajustées pour l'exposition continue.

[c] ME cible = 300 (10x pour les variations interspécifiques; 10x pour les variations intraspécifiques; 3x pour l'extrapolation CMENO vers CSENO).

[d] Valeur considérée comme adéquate en raison des paramètres prudents du modèle ConsExpo utilisés pour l'estimation de l'exposition et de la réversibilité attendue des effets entre les expositions intermittentes.

5.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

Des incertitudes subsistent quant aux données toxicocinétiques et de toxicité relatives au dioxyde de titane, utilisées comme données de substitution applicables à toutes les substances du groupe des substances contenant du titane.

Les incertitudes associées à la Méthode fondée sur la biosurveillance 2 (Santé Canada, 2016a) peuvent découler du nombre insuffisant de données pharmacocinétiques utilisées pour déterminer une valeur recommandée de biosurveillance et d'une variabilité dans la qualité et la fiabilité des données recensées ayant servi à établir une valeur recommandée de biosurveillance (par exemple, un EB) pour le titane. En outre, il est difficile de trouver les sources d'exposition en se fiant uniquement aux données de biosurveillance. C'est pourquoi la présente évaluation des risques pour la santé humaine prend également en compte les renseignements sur les sources et les utilisations.

Le modèle pharmacocinétique utilisé pour déterminer l'EB suppose que les propriétés cinétiques de l'exposition par intraveineuse peuvent être utilisées pour simuler des scénarios d'exposition par voie orale. Bien que des incertitudes soient associées à cette hypothèse, cette approche est cohérente avec les données probantes fournies par les différentes études sur l'exposition des animaux et des humains aux microparticules de dioxyde de titane par voie orale.

La pertinence du biomarqueur d'exposition pour la mesure des doses du titane est considérée comme faible à moyenne. Des incertitudes demeurent, en raison de la

faiblesse et de la variabilité de la biodisponibilité de la substance administrée par voie orale, biodisponibilité influée par les concentrations de fond (EFSA, 2016), ainsi que de l'absence de données significatives corrélant le degré de toxicité avec la concentration de titane dans le sang.

Bien que des effets des particules nanométriques sur la santé aient été observés dans le cas d'une exposition par voie orale ou par inhalation, la toxicité associée aux particules nanométriques n'est pas explicitement prise en compte dans la présente évaluation des risques pour la santé humaine. Certaines substances contenant du titane, comme le dioxyde de titane de qualité alimentaire, contiennent à la fois des particules nanométriques et micrométriques. Cependant, comme la distribution du diamètre des particules de dioxyde de titane de qualité alimentaire (notamment le pourcentage de nanoparticules qui peuvent être présentes) peut varier, il existe des incertitudes relatives à la fourchette de diamètres des particules de dioxyde de titane de qualité alimentaire auxquelles la population canadienne est exposée, ainsi qu'à la mesure à laquelle les matières contenant du dioxyde de titane, mises à l'essai dans les études, ressemblent aux formes de dioxyde de titane de qualité alimentaire et à leur degré de dispersion ou état d'agglomération ou d'agrégation du dioxyde de titane de qualité alimentaire pouvant être présent dans les aliments au Canada.

En outre, il n'est pas certain que d'autres substances du groupe des substances contenant du titane renferment également des fractions nanométriques. La fourchette des dimensions des particules prises en compte dans les données et les modèles utilisés pour quantifier l'exposition à la substance contenue dans les produits de consommation est variable ou non connue. Même si les concentrations estimatives de l'exposition peuvent comprendre la contribution des particules nanométriques, ces dernières devraient peu contribuer à la concentration atmosphérique globale en masse de l'exposition par inhalation. Le gouvernement du Canada s'est engagé à examiner en profondeur les formes nanométriques des substances inscrites sur la LIS, notamment le dioxyde de titane nanométrique (ECCC, SC, 2022; Santé Canada [modifié en 2022a]).

6. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuves contenus dans la présente évaluation, les 13 substances du groupe des substances contenant du titane présentent un faible risque d'effets nocifs sur les organismes et sur l'intégrité globale de l'environnement. Il est conclu que les 13 substances du groupe des substances contenant du titane ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) et b) de la LCPE, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité, une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente évaluation, il est conclu que les 13 substances du groupe des substances contenant du titane ne satisfont pas au critère énoncé à l'alinéa 64c) de la LCPE, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est conclu que les 13 substances du groupe des substances contenant du titane ne satisfont à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

Bibliographie

[ACGIH] American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2009. TLVs and BEIs: based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati (OH): American Conference of Governmental Industrial Hygienists. (Disponible en anglais seulement)

[ACIA] Agence canadienne d'inspection des aliments. Projet sur les aliments destinés aux enfants - Rapport final 2018 à 2019. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 11 janvier 2021]

[ACIA] Agence canadienne d'inspection des aliments. [Modifié le 12 avril 2022]. Rapport annuel du Programme national de surveillance des résidus chimiques et Programme de surveillance de la salubrité des aliments 2017-2018 [ensemble de données]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 1er novembre 2022].

Amarasiriwardena D, Kotrebai M, Krushevska A, Barnes RM. 1997. Multielement analysis of human milk by inductively coupled plasma mass and atomic emission spectrometry after high pressure, high temperature digestion. Can J Anal Sci Spectrosc. 42(3):69–78. (Disponible en anglais seulement)

Anderson EL, Sheehan PJ, Kalmes RM, Griffin JR. 2017. Assessment of health risk from historical use of cosmetic talcum powder. Risk Anal. 37(5):918–928. (Disponible en anglais seulement)

Anderson RR. 1992. Comparison of trace elements in milk of four species. J Dairy Sci. 75(11):3050–3055. (Disponible en anglais seulement)

Andreoli C, Leter G, De Berardis B, Degan P, De Angelis I, Pacchierotti F, Crebelli R, Barone F, Zijno A. 2018. Critical issues in genotoxicity assessment of TiO2 nanoparticles by human peripheral blood mononuclear cells. J Appl Toxicol. 38(12):1471–1482. (Disponible en anglais seulement)

ArcelorMittal Dofasco. 2018. Emission Summary and Dispersion Modeling Report – Executive Summary [PDF]. Hamilton (ON): ArcelorMittal Dofasco. [Consulté le 1er avril 2021]. (Disponible en anglais seulement)

ArcelorMittal Dofasco. 2019. Emission Summary and Dispersion Modeling Report – Executive Summary [PDF]. Hamilton (ON): ArcelorMittal Dofasco. [Consulté le 1er avril 2021]. (Disponible en anglais seulement)

ArcelorMittal Dofasco. 2020. Emission Summary and Dispersion Modeling Report – Executive Summary [PDF]. Hamilton (ON): ArcelorMittal Dofasco. [Consulté le 1er avril 2021]. (Disponible en anglais seulement)

Balcaen L, Bolea-Fernandez E, Resano M, Vanhaecke F. 2014. Accurate determination of ultra-trace levels of Ti in blood serum using ICP-MS/MS. Anal Chim Acta. 809:1–8. (Disponible en anglais seulement)

Barlow BT, Ortiz PA, Boles JW, Lee Y, Padgett DE, Westrich GH. 2017. What are normal metal ion levels after total hip arthroplasty? A serologic analysis of four bearing surfaces. J Arthroplasty. 32(5):1535–1542. (Disponible en anglais seulement)

Barry J, Eichler D, Robitaille R, Vendittoli P. 2020. Whole blood titanium metal ion measurement reproducibility of two laboratories. Pract Lab Med. 21:e00167. (Disponible en anglais seulement)

Barry J, Lavigne M, Vendittoli P. 2013. Evaluation of the method for analyzing chromium, cobalt and titanium ion levels in the blood following hip replacement with a metal-on-metal prosthesis. J Anal Toxicol. 37(2):90–96. (Disponible en anglais seulement)

Barry J, Eichler D, Robitaille R, Vendittoli P. 2020. Whole blood titanium metal ion measurement reproducibility of two laboratories. Pract Lab Med. 21:e00167. (Disponible en anglais seulement)

Basu R, Harris M, Sie L, Malig B, Broadwin R, Green R. 2014. Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in California. Environ Res. 128:42–51. (Disponible en anglais seulement)

[BDIPSN] Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels [base de données]. [Modifiée le 6 juin 2024]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 9 mai 2025].

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques. 2022 [modifiée le 10 mars 2022]. Résultats de recherche sur l'oxyde de titane et le titane. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 1er novembre 2022].

[BDPSNH] Chercher des produits de santé naturels homologués [base de données]. [Modifiée le 21 novembre 2024]. Résultats de recherche pour « dioxyde de titane » et « titane ». Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 9 mai 2025].

Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, Naud N, Taché S, Grysan P, Reguer S, et coll. 2017. Food-grade TiO_2 impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Sci Rep. 7(1):40373. (Disponible en anglais seulement)

Bevan RJ,Kreiling R, Levy LS, Warheit DB. 2018. Toxicity testing of poorly soluble particles, lung overload and lung cancer. Regul Toxicol Pharmacol. 100:80–91. (Disponible en anglais seulement)

Bevilacqua S, Frahm G, Johnston M, Chan L, Jin X. 2024. Sonication, bead milling, and matrix influence reactive oxygen species (ROS) generation during dispersion of food-grade and nanoscale titanium dioxide. Health Canada Science Forum. Ottawa, ON, Canada. Abstract 98.D: p. 105. (Disponible en anglais seulement)

Bhattacharya K, Davoren M, Boertz J, Schins RPF, Hoffmann E, Dopp E. 2009. Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress and DNA-adduct formation but not DNA-breakage in human lung cells. Part Fibre Toxicol. 6:17. (Disponible en anglais seulement)

Bischoff NS, de Kok TM, Sijm DTHM, van Breda SG, Briedé JJ, Castenmiller JJM, Opperhuizen A, Chirino YI, Dirven H, Gott D, et coll. 2021. Possible adverse effects of food additive E171 (titanium dioxide) related to particle specific human toxicity, including the immune system. Int J Mol Sci. 22(1):207. (Disponible en anglais seulement)

Blevins LK, Crawford RB, Bach A, Rizzo MD, Zhou J, Henriquez JE, Khan DMIO, Sermet S, Arnold LL, Pennington KL, Souza JE, Cohen SM, Kaminski NE. 2019. Evaluation of immunologic and intestinal effects in rats administered an E171-containing diet, a food grade titanium dioxide (TiO_2). Food Chem Toxicol. 133:110793. (Disponible en anglais seulement)

Böckmann J, Lahl H, Eckert T, Unterhalt B. 2000. Blood levels of titanium before and after oral administration of titanium dioxide (in German). Pharmazie. 55(2):140–143. (Disponible en anglais seulement)

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, (1999)*. L.C. 1999, ch. 33. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, nº 3

Canada, ministère de l'Environnement. 2012. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement , 1999 :* Avis concernant certaines substances de la Liste [PDF]. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 146, nº 48, Supplément.

[CanNorth] Canada North Environmental Services. 2018.Human health risk assessment for the eastern Athabasca Basin [PDF] Project No. 2819, Final Report. Markham (ON): CanNorth prepared for Government of Saskatchewan. 84 p. [Consulté le 16 février 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[CE] Commission européenne. 2020. *Règlement (CE) nº 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006*. Bruxelles (BE), Parlement européen.

[CE] Commission européenne. 2022a. SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY (SCCS) Request for a scientific opinion on the safety of Titanium dioxide (TiO2) (CAS/EC numbers 13463-67-7/236-675-5, 1317-70-0/215-280-1, 1317-80-2/215-282-2) in cosmetic products [PDF]. Bruxelles (BE), Parlement européen. (Disponible en anglais seulement)

[CE] Commission européenne. 2022b. 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) [PDF]. Bruxelles (BE), Parlement européen.

[CIMTWA] L'application Web sur le commerce international de marchandises du Canada [base de données]. 2022a [modifié le 5 octobre 2022]. Résultats de recherche pour HS 2614,00, 2823,10, 3206,19, 7202.91, 8108.20, 8108.30, 8108.90, années de déclaration : 2017 à 2021. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 1er novembre 2022].

[CIMTWA] L'application Web sur le commerce international de marchandises du Canada [base de données]. 2022b [modifié le 23 mars 2022]. Activités de commerce international de 2010 à 2013 pour HS chapitre 28.): Statistique Canada, gouvernement du Canada. [Consulté le 1er novembre 2022].

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2010. Titanium dioxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 93:193–276. (Disponible en anglais seulement)

[CLH] Harmonised Classification and Labelling. 2016. Proposal for harmonised classification and labelling based on regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: Titanium dioxide [PDF]. Maisons-Alfort (FR): French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES). [Consulté le 3 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

Coméra C, Cartier C, Gaultier E, Catrice O, Panouille Q, El Hamdi S, Tirez K, Nelissen I, Théodorou V, Houdeau E. 2020. Jejunal villus absorption and paracellular tight junction permeability are major routes for early intestinal uptake of food-grade TiO_2 particles: an in vivo and ex vivo study in mice. Part Fibre Toxicol. 17(1):26. (Disponible en anglais seulement)

[ConsExpo Web] Consumer Exposure Web Model [consumer exposure model]. [modified 2020 March 31]. Ver. 1.0.7. Bilthoven (NL): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [RIVM] [National Institute for Public Health and the Environment]. [Consulté le 9 avril 2021]. (Disponible en anglais seulement)

[COT] Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. 2022. Interim position paper on titanium dioxide. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment [PDF]. London (UK): Food Standards Agency, Government of United Kingdom. [Consulté le 27 octobre 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[CPID] Consumer Product Information Database [base de données]. 2022 [modifiée en 2022]. Search results for CAS RN 546-68-9, 1317-80-2, 5593-70-4, and 13463-67-7. McLean (VA): DeLima Associates. [Consulté le 1er novembre 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[CPISI] Cleaning Product Ingredient Safety Initiative [database]. [modified 2022]. Results for titanium dioxide (CAS No. 13463-67-7). Washington (DC): American Cleaning Institute. [Consulté le 1er novembre 2022]. (Disponible en anglais seulement)

Cundy TP, Cundy WJ, Antoniou G, Sutherland LM, Freeman BJ, Cundy PJ. 2014. Serum titanium, niobium and aluminium levels two years following instrumented spinal fusion in children: does implant surface area predict serum metal ion levels? Eur Spine J. 23(11):2393–2400. (Disponible en anglais seulement)

de Rezende Pinto M, Almeida AA. 2018. Trace elements in the Human Milk. In: Saleh, H, El-Adham, editors. Trace Elements – Human Health and Environment. London (UK): IntechOpen Limited. [Consulté le 13 janvier 2021]. (Disponible en anglais seulement)

Di Bucchianico S, Cappellini F, Le Bihanic F, Zhang Y, Dreij K, Karlsson HL. 2017. Genotoxicity of TiO2 nanoparticles assessed by mini-gel comet assay and micronucleus scoring with flow cytometry. Mutagenesis. 32(1):127–137. (Disponible en anglais seulement)

Donner EM, Myhre A, Brown SC, Boatman R, Warheit DB. 2016. In vivo micronucleus studies with 6 titanium dioxide materials (3 pigment-grade & 3 nanoscale) in orally-exposed rats. Reg Toxicol Pharmacol. 74:64–74. (Disponible en anglais seulement)

Dorier M, Béal D, Marie-Desvergne C, Dubosson M, Barreau F, Houdeau E, Herlin-Boime N, Carriere M. 2017. Continuous in vitro exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress. Nanotoxicology. 11(6):751–761. (Disponible en anglais seulement)

Dorier M, Tisseyre C, Dussert F, Beal D, Arnal ME, Douki T, Valdiglesias V, Laffon B, Fraga S, Brandão F, et coll. 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. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 845:402980. (Disponible en anglais seulement)

Driscoll KE, Deyo LC, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, Bertram TA. 1997. Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. Carcinogenesis. 18(2):423–430. (Disponible en anglais seulement)

Dunstan E, Sanghrajka AP, Tilley S, Unwin P, Blunn G, Cannon SR, Briggs TWR. 2005. Metal ion levels after metal-on-metal proximal femoral replacements: A 30-year follow-up. J Bone Joint Surg Br. 87(5):628–631. (Disponible en anglais seulement)

[EARMP] Eastern Athabasca Regional Monitoring Program. 2021a. 2020/2021 Community report [PDF]. Final Report. Saskatoon (SK): CanNorth for Government of Saskatchewan. 13 p. [Consulté le 16 février 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[EARMP] Eastern Athabasca Regional Monitoring Program. 2021b [modifié en 2021]. 2011 to 2021 EARMP Data [database]. Titanium data from 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018, 2018-2019, 2019-2020, 2020-2021 Chemistry Data Outputs. Saskatoon (SK): EARMP. [Consulté le 16 février 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2020. Document d'évaluation scientifique : Classification du risque écologique des substances inorganiques. Gatineau (QC), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 12 mars 2017]. Catégorisation de substances chimiques. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 7 novembre 2018].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2021. Évaluation préalable - Talc [$Mg_3H_2(SiO_3)_4$]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 5 août 2021].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2022. *Cadre pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux manufacturés, prescrite par la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (ébauche). Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 4 août 2022].

[ECETOC] European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. 2013. Poorly Soluble Particles/Lung Overload [PDF]. Brussels (BE): European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. 119 p. Technical Report No.: 122. [Consulté le 3 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2017. Committee for Risk Assessment: Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Titanium dioxide [PDF]. Helsinki (FI): ECHA. [Consulté le 24 mars 2026]. (Disponible en anglais seulement)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2021. Guide on the classification and labelling of titanium dioxide [PDF]. Helsinki (FI): ECHA. [Mis à jour en septembre 2021; consulté en octobre 2021]. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] European Food Safety Authority. 2013. Call for food additives usage level and/or concentration data in food and beverages intended for human consumption [PDF]. Parma (IT): EFSA. [Consulté le 10 mai 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2016. EFSA panel on food additives and nutrient sources added to food. Scientific opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive. EFSA Journal 2016. 14(9):4545. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2018. EFSA Panel on Food Additives and Nutrients Sources added to Food. Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171). EFSA Journal. 16 (7): 05366. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2019a. EFSA statement on the review of the risks related to the exposure to the food additive titanium dioxide (E 171) performed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). EFSA Journal 2019. 17(6):05714. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2019b. EFSA Panel on Food Additive and Flavourings. Scientific opinion on the proposed amendment of the EU specifications for titanium dioxide (E 171) with respect to the inclusion of additional parameters related to its particle size distribution. EFSA Journal. 17(7): 05760. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2020. Scientific Panel on food additives and flavourings. In : Proceedings of the Minutes of the 14th Plenary Meeting [tenue du 12 au 14 mai 2020] [PDF]. Parma (IT): EFSA. 5 p. [Consulté en janvier 2021]. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2021. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. EFSA J. 19(5): 06585. (Disponible en anglais seulement)

El Yamani N, Collins AR, Rundén-Pran E, Fjellsbø LM, Shaposhnikov S, Zienolddiny S, Dusinska M, 2017. In vitro genotoxicity testing of four reference metal nanomaterials, titanium dioxide, zinc oxide, cerium oxide and silver: towards reliable hazard assessment. Mutagenesis. 32(1):117–126. (Disponible en anglais seulement)

Engh Jr CA, MacDonald SJ, Sritulanondha S, Thompson A, Naudie D, Engh CA. 2009. 2008 John Charnley award: metal ion levels after metal-on-metal total hip arthroplasty: A randomized trial. Clin Orthop. Relat Res. 467(1):101–111. (Disponible en anglais seulement)

Environnement Canada. 2013. Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999 : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure.* Données préparées par : Environnement Canada, Santé Canada; Programme des substances existantes.

Everitt JI, Mangum JB, Bermudez E, Wong BA, Asgharian B, Reverdy EE, Hext PM, Warheit DB. 2000. Comparison of selected pulmonary responses of rats, mice and Syrian golden hamsters to inhaled pigmentary titanium dioxide. Inhal Toxicol. 12(Suppl 3):275–282. (Disponible en anglais seulement)

Farrell TP, Magnuson B. 2017. Absorption, distribution and excretion of four forms of titanium dioxide pigment in the rat. J Food Sci. 82(8):1985–1993. (Disponible en anglais seulement)

Franz P, Bürkle A, Wick P, Hirsch C. 2020. Exploring flow cytometry-based micronucleus scoring for reliable nanomaterial genotoxicity assessment. Chem Res Toxicol. 33(10):2538–2549. (Disponible en anglais seulement)

[FSANZ] Food Standards Australia New Zealand. 2022. Titanium dioxide as a food additive [PDF]. Canberra (AU) and Wellington (NZ): Food Standards Australia New Zealand. 30 p. [Consulté le 24 mars 2026]. (Disponible en anglais seulement)

Geraets L, Oomen AG, Krystek P, Jacobsen NR, Wallin H, Laurentie M, Verharen HW, Brandon EFA, de Jong WH. 2014. Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats. Part Fibre Toxicol. 11:30. (Disponible en anglais seulement)

Goel S, Patidar R, Baxi K, Thakur RS. 2017. Investigation of particulate matter performances in relation to chalk selection in classroom environment. Indoor Built Environ. 26(1):119–131. (Disponible en anglais seulement)

Gofton W, Beaule PE. 2015. Serum metal ions with a titanium modular neck total hip replacement system. J Arthroplasty. 30(10):1781–1786. (Disponible en anglais seulement)

Grunsky EC, Rencz AN, Adcock SW. 2012. Geochemical Background in Soil and Till – An Evaluation of Additional Elements from Geochemical Surveys of Soils and Tills: Addendum to GSC Open File 5084. Ottawa (ON): Geological Survey of Canada, Government of Canada. 70 p. Open File 6735. [Consulté le 24 mars 2026]. (Disponible en anglais seulement)

Guillard A, Gaultier E, Cartier C, Devoille L, Noireaux J, Chevalier L, Morin M, Grandin F, Lacroix MZ, Coméra C, et coll. 2020. Basal Ti level in the human placenta and meconium and evidence of a materno-foetal transfer of food-grade TiO_2 nanoparticles in an ex vivo placental perfusion model. Part Fibre Toxicol. 17(1):1–15. (Disponible en anglais seulement)

Han HY, Yang MJ, Yoon C, Lee GH, Kim DW, Kim TW, Kwak M, Heo MB, Lee TG, Kim S, et coll. 2020. Toxicity of orally administered food-grade titanium dioxide nanoparticles. J Appl Toxicol. 41(7):1127–1147. (Disponible en anglais seulement)

Hartwig A. 2020. MAK Commission. Titanium dioxide (respirable fraction) [PDF]. MAK Value Documentation, supplement – Translation of the German version from 2019. MAK Collect Occup Health Saf. 5(1):Doc010. DOI:10.34865/mb1 346 367e5_1. (Disponible en anglais seulement)

Hays SM, Aylward LL, LaKind JS, Bartels MJ, Barton HA, Boogaard PJ, Brunk C, DiZio S, Dourson M, Goldstein DA, et coll. 2008. Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. Regul Toxicol Pharmacol. 51(Suppl 3):S4–S15. (Disponible en anglais seulement)

Hays SM, Macey K, Poddalgoda D, Lu M, Nong A, Aylward LL. 2016. Biomonitoring Equivalents for molybdenum. Regul Toxicol Pharmacol. 77:223–229. (Disponible en anglais seulement)

Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K. 1995. Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. Inhal Toxicol. 7(4):533–556. (Disponible en anglais seulement)

Heo MB, Kwak M, An KS, Kim HJ, Ryu H, Lee SM, Song KS, Kim IY, Kwon J-H, Lee TG. 2020. Oral toxicity of titanium dioxide P25 at repeated dose 28-day and 90-day in rats. Part Fibre Toxicol. 17(1) : 34. (Disponible en anglais seulement)

Heringa MB, Geraets L, van Eijkeren JC, Vandebriel RJ, de Jong WH, Oomen AG. 2016. Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. Nanotoxicology. 10(10):1515–1525. (Disponible en anglais seulement)

[INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données]. [Modifié le 4 juillet 2022]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 1er novembre 2022].

[IPCS] International Programme on Chemical Safety [Programme international sur la sécurité des substances chimiques]. 1982. Environmental Health Criteria 24: Titanium [PDF]. Geneva (CH): United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization. [Consulté le 3 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

Jani PU, McCarthy DE, Florence AT. 1994. Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. Int J Pharm. 105(2):157–168. (Disponible en anglais seulement)

Jayawardene I, Paradis J-F, Bélisle S, Poddalgoda D, Macey K. 2021. Multi-elemental determination of metals, metalloids and rare earth element concentrations in whole blood from the Canadian Health Measures Survey, 2009–2011. J Trace Elem Med Bio. 68:126830. (Disponible en anglais seulement)

[JECFA] Joint FAO/WHO Executive Committee on Food Additives. 2024. Safety evaluation of certain food additives: prepared by the ninety-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) [PDF]. (WHO Food Additives Sseries; 88). Rome, 31 October to 9 November 2023 [Consulté le 28 juillet 2025] (Disponible en anglais seulement)

Jensen DM, Løhr M, Sheykhzade M, Lykkesfeldt J, Wils RS, Loft S, Møller P. 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):203–214. (Disponible en anglais seulement)

Jensen KA, Kembouche Y, Christiansen E, Jacobsen NR, Wallin H. 2011. Final protocol for producing suitable manufactured nanomaterial exposure media [PDF]. Copenhagen (DK): The National Research Centre for the Working Environment, NANOGENOTOX Joint Action, European Union. [Consulté en avril 2022]. (Disponible en anglais seulement)

Jin T, Berlin M. 2015. Chapter 57 – Titanium. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, editors. Handbook on the toxicology of metals. 4th ed. San Diego (CA): Academic Press. p. 1287-1296. (Disponible en anglais seulement)

Jin Y, Li Z, An H, Pang Y, Li K, Zhang Y, Zhang L, Yan L, Wang B, Rongwei Y, Li Z, Ren A. 2021. Environmental titanium exposure and reproductive health: risk of low birth weight associated with maternal titanium exposure from a nested case-control study in northern China. Ecotoxicol Environ Saf. 208:111632. (Disponible en anglais seulement)

Jones K, Morton J, Smith I, Jurkschat K, Harding AH, Evans G. 2015. Human in vivo and in vitro studies on gastrointestinal absorption of titanium dioxide nanoparticles. Toxicol Lett. 233(2):95–101. (Disponible en anglais seulement)

Jovanović B. 2014. Critical review of public health regulations of titanium dioxide, a human food additive. Integr Environ Assess Manag. 11(1) : 10–20. (Disponible en anglais seulement)

Kawasaki H. 2017. A mechanistic review of particle overload by titanium dioxide. Inhal Toxicol. 29(12–14) : 530–540. (Disponible en anglais seulement)

Kilgour & Associates Ltd. 2016. Estimating background concentration ranges data to inform ecological chemical risk assessments. Rapport inédit. Gatineau (QC): Environment and Climate Change Canada, Ecological Assessment Division. (Disponible en anglais seulement)

Kim KT, Eo MY, Nguyen TTH, Kim SM. 2019. General review of titanium toxicity. Int J Implant Dent. 5(1) : 10. (Disponible en anglais seulement)

Kirkland D, Aardema MJ, Battersby RV, Beevers C, Burnett K, A Burzlaff A, Czich A, Donner EM, Fowler P, Johnston HJ, et coll. 2022. A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO_2). Regul Toxicol Pharmacol. 136:105263. (Disponible en anglais seulement)

Koller D, Bramhall P, Devoy J, Goenaga-Infante H, Harrington CF, Leese E, Morton J, Nuñez S, Rogers J, Sampson B, et coll. 2018. Analysis of soluble or titanium dioxide derived titanium levels in human whole blood: consensus from an inter-laboratory comparison. Analyst. 143(22):5520–5529. (Disponible en anglais seulement)

Krombach F, Münzing S, Allmeling AM, Gerlach JT, Behr J, Dörger M. 1997. Cell size of alveolar macrophages: an interspecies comparison. Environ Health Perspect. 105(Suppl 5) : 1261-3. (Disponible en anglais seulement)

Krachler M, Prohaska T, Koellensperger G, Rossipal E, Stingeder G. 2000. Concentrations of selected trace elements in human milk and in infant formulas determined by magnetic sector field inductively coupled plasma-mass spectrometry. Biol Trace Elem Res. 76(2):97–112. (Disponible en anglais seulement)

Lamas B, Martins Breyner N, Houdeau E. 2020. Impacts of foodborne inorganic nanoparticles on the gut microbiota-immune axis: potential consequences for host health. Part Fibre Toxicol. 17(1):19. (Disponible en anglais seulement)

Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF. 1985. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO_2) by inhalation for two years. Toxicol Appl Pharmacol. 79(2):179–192. (Disponible en anglais seulement)

Lin C-C, Lee M-K, Huang H-L. 2015. Effects of chalk use on dust exposure and classroom air quality. Aerosol Air Qual Res. 15(7): 2596–2608. (Disponible en anglais seulement)

MacNeill M, Dobbin N, St-Jean M, Wallace L, Marro L, Shin T, You H, Kulka R, Allen RW, Wheeler AJ. 2016. Can changing the timing of outdoor air intake reduce indoor concentrations of traffic-related pollutants in schools? Indoor Air. 26(5):687–701. (Disponible en anglais seulement)

MacNicoll A, Kelly M, Aksoy H, Kramer E, Bouwmeester H, Chaudhry Q. 2015. A study of the uptake and biodistribution of nano-titanium dioxide using in vitro and in vivo models of oral intake. J Nanopart Res. 17:66. (Disponible en anglais seulement)

Majumdar D, Gajghate DG, Pipalatkar P, Chalapati Rao CV. 2012. Assessment of airborne fine particulate matter and particle size distribution in settled chalk dust during writing and dusting exercises in a classroom. Indoor Built Environ. 21(4):541–551. (Disponible en anglais seulement)

[DFG] Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2014. Titanium dioxide – respirable fraction. In : MAK value documentations. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (MAK-collection part I). (Disponible en anglais seulement)

Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P. 2007. In vitro percutaneous absorption and *in vivo* stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. Skin Pharmacol Physiol. 20(1):10–20. (Disponible en anglais seulement)

Mead Johnson & Company, LLC. [Modifié en 2020a]. Renseignements sur les mesures des produits en poudre de Mead Johnson Nutrition. Kanata (Ont.), Mead Johnson Nutrition Canada. [Consulté le 11 janvier 2021].

Mead Johnson & Company, LLC. 2020b. Guide des produits pédiatriques. Kanata (Ont.), Mead Johnson Nutrition Canada. [Consulté le 1er novembre 2022].

Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Ernst H, Kilpper R, MacKenzie JC, Morrow P, Mohr U, Takenaka S, et coll. 1991. Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. Fundam Appl Toxicol. 17(2):280–299. (Disponible en anglais seulement)

Murugadoss S, Brassinne F, Sebaihi N, Petry J, Cokic SM, Van Landuyt KL, Godderis L, Mast J, Lison D, Hoet PH, et coll. 2020. Agglomeration of titanium dioxide nanoparticles increases toxicological responses in vitro and in vivo. Part Fibre Toxicol. 17(1):10. (Disponible en anglais seulement)

Nam D, Keeney JA, Nunley RM, Johnson SR, Clohisy JC, Barrack RL. 2015. Metal ion concentrations in young, active patients following total hip arthroplasty with the use of modern bearing couples. J Arthroplasty. 30(12):2227–2232. (Disponible en anglais seulement)

Nam D, Salih R, Nahhas CR, Barrack RL, Nunley R. 2019. Is a modular dual mobility acetabulum a viable option for the young, active total hip arthroplasty patient? Bone Joint J. 101-B(4):365–371. (Disponible en anglais seulement)

Nazarenko Y, Zhen H, Han T, Lioy PJ, Mainelis G. 2012. Potential for inhalation exposure to engineered nanoparticles from nanotechnology-based cosmetic powders. Environ Health Perspect. 120(6):885–892. (Disponible en anglais seulement)

[NCI] National Cancer Institute. 1979. Bioassay of titanium dioxide for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 97:1–123. (Disponible en anglais seulement)

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2016. Titanium dioxide: human health tier II assessment [PDF]. Sydney (AU): Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (AICIS). [Mis à jour le 20 avril 2020; consulté en juillet 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[NIOSH] National Institute for Occupational Safety and Health. 2011. Current intelligence bulletin 63: Occupational exposure to titanium dioxide [PDF]. Cincinnati (OH): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. DHHS (NIOSH) Publication No.: 2011-160. [Consulté le 23 mars 2026]. (Disponible en anglais seulement)

[NSF] National Sanitation Foundation International. 2005. Executive summary of Titanium and Titanium Dioxide [PDF]. CAS # 7440-32-6 and 13463-67-7. Oral Risk Assessment. Ann Arbour (MI): National Sanitation Foundation International. [Mis à jour en mai 2005; consulté le 7 mai 2024]. (Disponible en anglais seulement)

Nuevo-Ordóñez Y, Montes-Bayón M, Blanco-González E, Paz-Aparicio J, Raimundez JD, Tejerina JM, Peña MA, Sanz-Medel A. 2011. Titanium release in serum of patients with different bone fixation implants and its interaction with serum biomolecules at physiological levels. Anal Bioanal Chem. 401(9):2747–2754. (Disponible en anglais seulement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2013. SIDS Initial Assessment Profile (SIAP): Titanium dioxide (CAS No. 13463-67-7) [PDF]. CoCAM [Cooperative Chemicals Assessment Meeting] 4; 16-18 avril 2013. [Consulté le 3 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

Oh H-J, Han TT, Mainelis G. 2021. Potential consumer exposure to respirable particles and TiO_2 due to the use of eyebrow powders. J Expo Sci Environ Epidemiol. 31(6):1032–1046. (Disponible en anglais seulement)

Omlor GW, Kretzer JP, Reinders J, Streit MR, Bruckner T, Gotterbarm T, Aldinger PR, Merle C. 2013. In vivo serum titanium ion levels following modular neck total hip arthroplasty-10 year results in 67 patients. Acta Biomater. 9(4):6278–6282. (Disponible en anglais seulement)

[Ontario] Ministère de l'Environnement et du Changement climatique de l'Ontario. 2014. Technical Report Screening Level Human Health Risk Assessment of Recreational Use of Talfourd Creek, Ontario [PDF]. Toronto (ON): Ontario Ministry of the Environment and Climate Change, Human Toxicology and Air Standards Section Standards Development Branch. [Consulté en juillet 2019]. (Disponible en anglais seulement)

[Ontario] Ministère de l'Environnement et du Changement climatique de l'Ontario. [Modifié le 30 avril 2015]. Gamme typique de la composition chimique des sols de l'Ontario; substances inorganiques [Mis à jour le 30 avril 2015; consulté le 16 mars 2022].

[OSHA]. Occupational Safety and Health Administration. 2002. Metal and metalloid particulates in workplace atmospheres (atomic absorption) [PDF]. Washington (DC): U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. (Disponible en anglais seulement)

Pele LC, Thoree V, Bruggraber SFA, Koller D, Thompson RPH, Lomer MC, Powell JJ. 2015. Pharmaceutical/food grade titanium dioxide particles are absorbed into the blood stream of human volunteers. Part Fibre Toxicol. 12:26. (Disponible en anglais seulement)

Perry Jr HM, Perry EF. 1959. Normal concentrations of some trace metals in human urine: changes produced by ethylenediaminetetraacetate. J Clin Invest. 38(8):1452–1463. (Disponible en anglais seulement)

Pinget G, Tan J, Janac B, Kaakoush NO, Angelatos AS, O'Sullivan J, Koay YC, Sierro F, Davis J, Divakarla SK, Khanal D, Moore RJ, Stanley D, Chrzanowski W, Macia L. 2019. Impact of the food additive titanium dioxide (E171) on gut microbiota-host interaction. Front Nutr. 6:57. (Disponible en anglais seulement)

Pflücker F, Wendel V, Hohenberg H, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Gers-Barlag H. 2001. The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 14(Suppl 1):92–97. (Disponible en anglais seulement)

Proquin H, Rodríguez-Ibarra C, Moonen CGJ, Urrutia Ortega IM, Briedé JJ, de Kok TM, van Loveren H, Chirino YI. 2017. Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. Mutagenesis. 32(1):139–149. (Disponible en anglais seulement)

Ramoju S, Andersen ME, Nong A, Karyakina N, Shilnikova N, Krishnan K, Nong A, Krewski D. 2020. Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for titanium for the interpretation of biomonitoring data. Regul Toxicol Pharmacol. 114:104671. (Disponible en anglais seulement)

Rasmussen PE, Kubwabo C, Gardner HD, Levesque C, Beauchemin S. 2022. Relationships between house characteristics and exposures to metal(loid)s and synthetic organic contaminants evaluated using settled indoor dust. Int J Environ Res Public Health. 19(16):10329. (Disponible en anglais seulement)

Rasmussen PE, Levesque C, Chénier M, Gardner HD. 2018. Contribution of metals in resuspended dust to indoor and personal inhalation exposures: relationships between PM_{10} and settled dust. Build Environ. 143:513–522. (Disponible en anglais seulement)

Rasmussen PE, Levesque C, Niu J, Gardner HD, Nilsson G, Macey K. 2019. Characterization of airborne particles emitted during application of cosmetic talc products. Int J Environ Res Public Health. 16(20): 3830. (Disponible en anglais seulement)

[REACH] Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals. 2022 [modifié le 17 octobre 2022]. Registrered substances database; search results for CAS RN 13463-67-7. Helsinki (FI): ECHA. [Consulté le 24 mars 2026]. (Disponible en anglais seulement)

Reiner T, Bader N, Panzram B, Bülhoff M, Omlor G, Kretzer JP, Raiss P, Zeifang F. 2019. In vivo blood metal ion levels in patients after total shoulder arthroplasty. J Shoulder Elbow Surg. 28(3):539–546. (Disponible en anglais seulement)

Reverdy EE, Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong B, Everitt JI. 2000. Protein carbonyls in bronchoalveolar lavage fluid in mice, rats and hamsters following inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. Inhal Toxicol. 12(Suppl 3):283–289. (Disponible en anglais seulement)

Richardson TD, Pineda SJ, Strenge KB, Van Fleet TA, MacGregor M, Milbrandt JC, Espinosa JA, Freitag P. 2008. Serum titanium levels after instrumented spinal arthrodesis. Spine. 33(7):792–796. (Disponible en anglais seulement)

Riedle S, Wills JW, Miniter M, Otter DE, Singh H, Brown AP, Micklethwaite S, Rees P, Jugdaohsingh R, Roy NC, et coll. 2020. A murine oral-exposure model for nano- and micro-particulates: demonstrating human relevance with food-grade titanium dioxide. Small. 16(21):e2000486. (Disponible en anglais seulement)

Rio Tinto. 2019a. 2019 Sustainable Development Scorecard. RTFT – Havre-Saint-Pierre Mine [PDF]. (Disponible en anglais seulement)

Rio Tinto. 2019b. 2019 Sustainable Development Scorecard. RTFT – Sorel-Tracy Metallurgical Complex. (Disponible en anglais seulement)

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national de la santé publique et de l'environnement, Pays-Bas]. 2006. Cosmetics fact sheet: to assess the risks for the consumer: updated version for ConsExpo 4 [PDF]. Bilthoven (NL): RIVM. Report No.: 320104001/2006. [Consulté le 4 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national de la santé publique et de l'environnement, Pays-Bas]. 2007. Paint Products Fact Sheet [PDF]. Bilthoven (NL): RIVM. Report No.: 320104008/2007. [Consulté le 4 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national de la santé publique et de l'environnement, Pays-Bas]. 2018. Cleaning products factsheet: default parameters for estimating consumer exposure – updated version 2018 [PDF]. Bilthoven (NL): RIVM. Report No. 2016-0179. [Consulté le 4 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national de la santé publique et de l'environnement, Pays-Bas]. 2022. Do-it-yourself products fact sheet [PDF]. Bilthoven (NL): RIVM. Report No.: 2022-02-08. [Consulté le 19 janvier 2023]. (Disponible en anglais seulement)

[RNSPA] Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique. 2015. Produits de données du RNSPA : 2015_IntegratedPM2.5.zip [ensemble de données]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Modifié le 4 avril 2022; consulté le 1er novembre 2022].

[RNSPA] Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique. 2016. Produits de données du RNSPA : 2016_IntegratedPM2.5-PM2.5Ponctuelles.zip [ensemble de données]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Modifié le 4 avril 2022; consulté le 1er novembre 2022].

[RNSPA] Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique. 2017. Produits de données du RNSPA : 2017_IntegratedPM2.5-PM2.5Ponctuelles.zip [ensemble de données]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Modifié le 4 avril 2022; consulté le 1er novembre 2022].

[RNSPA] Programme de surveillance national de la pollution atmosphérique. 2018. Produits de données du RNSPA : 2018_IntegratedPM2.5-PM2.5Ponctuelles.zip [ensemble de données]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Modifié le 4 avril 2022; consulté le 1er novembre 2022].

Rodushkin I, Ödman F. 2001. Application of inductively coupled plasma sector field mass spectrometry for elemental analysis of urine. J Trace Elem Med Biol. 14(4):241–247. (Disponible en anglais seulement)

Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, Zheng J, Haines D, Parmiter D, Siitonen PH, Cozart CR, Patri AK, McNeil SE, et coll. 2010. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO2 particles. Toxicol Sci. 115(1):156–166. (Disponible en anglais seulement)

Sampson B, Hart A. 2012. Clinical usefulness of blood metal measurements to assess the failure of metal-on-metal hip implants. Ann Clin Biochem. 49(2):118–131. (Disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. (Disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2011 [modifié le 26 mai 2011]. Énoncé de politique sur la définition ad hoc de Santé Canada s'appliquant aux nanomatériaux. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 4 août 2022].

Santé Canada. 2013. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011) [PDF]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 4 mars 2022].

Santé Canada. 2016a. Document d'évaluation scientifique – Méthode fondée sur la biosurveillance 2 pour les substances contenant du baryum, les substances contenant du molybdène, les substances contenant de l'argent, les substances contenant du thallium et les substances contenant de l'étain inorganique. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté en septembre 2018].

Santé Canada. 2016b. Document sur l'approche scientifique – Méthode fondée sur la biosurveillance 1 concernant les substances suivantes : Béryllium, Oxytrichlorure de vanadium, Oxyde de vanadium. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté en avril 2021].

Santé Canada. 2018. Draft backgrounder document on default values for breast milk and formula intakes. Rapport inédit. Ottawa (ON): Government of Canada. (Disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2019. SDS Search Tool [base de données interne, non publiée]. Ottawa (ON): ESRAB, Health Canada, Government of Canada. [Mise à jour le 1er mars 2019; consulté le 6 janvier 2022]. (Disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2020. Personal care products workbook [valeurs par défaut recommandées]. Internal Draft. Rapport inédit. Ottawa (ON): ESRAB, Health Canada, Government of Canada. [Mis à jour le 19 octobre 2020]. (Disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2021. Facteurs d'exposition utilisés dans les évaluations des risques pour la santé humaine au Canada. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 11 janvier 2022].

Santé Canada. 2022a [modifié le 17 juin 2022]. Nanomatériaux. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 11 mars 2022].

Santé Canada. 2022b. Le dioxyde de titane (TiO2) en tant qu'additif alimentaire : Rapport sur les connaissances scientifiques actuelles [PDF]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 19 juillet 2022]. [Consultation sur demande].

Santé Canada. 2024 [modifié le 18 décembre 2024]. Liste des colorants alimentaires autorisés (Listes des additifs alimentaires autorisés) [database]. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 28 juillet 2025].

Sarmiento-González A, Marchante-Gayón JM, Tejerina-Lobo JM, Paz-Jiménez J, Sanz-Medel A. 2008. High-resolution ICP-MS determination of Ti, V, Cr, Co, Ni, and Mo in human blood and urine of patients implanted with a hip or knee prosthesis. Anal Bioanal Chem. 391(7):2583–2589. (Disponible en anglais seulement)

[Saskatchewan] Ministère de la Santé de la Saskatchewan. 2019. Northern Saskatchewan Prenatal Biomonitoring Study Technical Report [PDF]. Final report. Regina (SK): Saskatchewan Ministry of Health, Population Health Branch, Environmental Health. 291 p. [Consulté le 22 janvier 2021]. (Disponible en anglais seulement)

[SCCS] Scientific Committee on Consumer Safety [Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs]. 2020. Opinion on Titanium dioxide (TiO_2) used in cosmetic products that lead to exposure by inhalation [PDF]. Luxembourg: European Commission, Health and Food Safety. Report No.: SCCS/1617/20. [Mis à jour le 6 octobre 2020; consulté le 3 mars 2022]. (Disponible en anglais seulement)

[SCCS] Scientific Committee on Consumer Safety. 2023. Scientific advice on titanium dioxide (TiO2) [PDF]. CAS/EC numbers 13463-67-7/236-675-5, 1317-70-0/215-280- 1, 1317-80-2/215-282-2, preliminary version of 4 December 2023, SCCS/1661/23. [Consulté le 25 janvier 2024]. (Disponible en anglais seulement)

[SCHEER] Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. 2023. Opinion on the safety of titanium dioxide in toys [PDF]. Brussels (BE): European Commission. [Consulté le 6 mai 2024]. (Disponible en anglais seulement)

Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. 1963. Abnormal trace metals in man: titanium. J Chron Dis. 16:55–69. (Disponible en anglais seulement)

Schroeder HA, Mitchener M. 1971. Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. Arch Environ Health. 23(2):102–106. (Disponible en anglais seulement)

Sekar A, Varghese GK, Varma RMK. 2021. Occupational exposure to particulate matter during blackboard teaching and its deposition in the airways of human lungs. Int Arch Occup Environ Health. 94(8):1963–1974. (Disponible en anglais seulement)

Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Tice RR. 1993. Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. Environ Mol Mutagen. 21(2):160–179. (Disponible en anglais seulement)

Shelby MD, Witt KL. 1995. Comparison of results from mouse bone marrow aberration and micronucleus tests. Environ Mol Mutagen. 25(4):302–313. (Disponible en anglais seulement)

Shepherd NA, Crocker PR, Smith AP, Levison DA. 1987. Exogeneous pigments in Peyer's patches. Hum Pathol. 18(1):50-54. (Disponible en anglais seulement)

Shwter AN, Abdullah NA, Alshawsh MA, El-Seedi HR, Al-Henhena NA, Khalifa SA, Abdulla MA. 2016. Chemopreventive effect of Phaleria macrocarpa on colorectal cancer aberrant crypt foci in vivo. J Ethnopharmacol. 193:195–206. (Disponible en anglais seulement)

Swiatkowska I, Martin N, Hart AJ. 2019. Blood titanium level as a biomarker of orthopaedic implant wear. J Trace Elem Med Biol. 53:120–128. (Disponible en anglais seulement)

Sycheva LP, Zhurkov VS, Iurchenko VV, Daugel-Dauge NO, Kovalenko MA, Krivtsova EK, Durnev AD. 2011. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo. Mutat Res. 726(1):8–14. (Disponible en anglais seulement)

Talamini L, Gimondi S, Violatto MB, Fiordaliso F, Pedica F, Tran NL, Sitia G, Aureli F, Raggi A, Nelissen I, et coll. 2019. Repeated administration of the food additive E171 to mice results in accumulation in intestine and liver and promotes an inflammatory status. Nanotoxicology. 13(8):1087–1101. (Disponible en anglais seulement)

Temiz M, Dayi E, Saruhan N. 2018. Evaluation of blood titanium levels and total bone contact area of dental implants. Biomed Res Int. 2018:4121639. (Disponible en anglais seulement)

Thompson CM, Suh M, Mittal L, Wikoff DS, Welsh B, Proctor DM. 2016. Development of linear and threshold no significant risk levels for inhalation exposure to titanium dioxide using systematic review and mode of action considerations. Regul Toxicol Pharmacol. 80:60–70. (Disponible en anglais seulement)

Thyssen J, Kimmerle G, Dickhaus S, Emminger E, Mohr U. 1978. Inhalation studies with polyurethane foam dust in relation to respiratory track carcinogenesis. J Environ Pathol Toxicol. 1(4):501–508. (Disponible en anglais seulement)

Tugulea AM. 2016. National survey of disinfection by-products and selected drinking water contaminants in Canadian drinking water (2009–2010). [communication personnelle, reçue le 14 avril 2016; données inédites]. (Disponible en anglais seulement)

Uboldi C, Urbán P, Gilliland D, Bajak E, Valsami-Jones E, Ponti J, Rossi F. 2016. Role of the crystalline form of titanium dioxide nanoparticles: rutile, and not anatase, induces toxic effects in Balb/3T3 mouse fibroblasts. Toxicol In Vitro. 31:137–145. (Disponible en anglais seulement)

Urrutia-Ortega IM, Garduño-Balderas LG, Delgado-Buenrostro NL, Freyre-Fonseca V, Flores-Flores JO, González-Robles A, Pedraza-Chaverri J, Hernández-Pando R, Rodríguez-Sosa M, León-Cabrera S, et coll. 2016. Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model. Food Chem Toxicol. 93:20–31. (Disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency [Agence étatsunienne de protection de l'environnement]. 1994. Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry [PDF]. Research Triangle Park (NC): United States Environmental Protection Agency, Office of Reseach and Development, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office. (Disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency [Agence étatsunienne de protection de l'environnement]. 2009. Risk assessment guidance for superfund volume I: human health evaluation manual (part F, supplemental guidance for inhalation risk assessment) [PDF]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Superfund Remediation and Technology Innovation. (Disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency [Agence étatsunienne de protection de l'environnement]. 2011. Exposure factors handbook 2011 edition (final report) [PDF]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency. Report No. EPA/600/R-09/052F. (Disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency [Agence étatsunienne de protection de l'environnement]. 2016. Science review of the AEATF II solid pour (powder & granule) human exposure monitoring study (AEATF II study AEA07; MRID 49905201) [PDF]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. [Consulté le 20 janvier 2021]. (Disponible en anglais seulement)

[USGS] United States Geological Survey [Institut d'études géologiques des États-Unis]. 2013. Mineral Resources Program. Titanium – light, strong, and white [PDF]. [Consulté le 18 janvier 2021]. (Disponible en anglais seulement)

[USGS] United States Geological Survey [Institut d'études géologiques des États-Unis]. 2018. Minerals yearbook. Titanium [advance release] [PDF]. [Consulté le 9 mai 2023]. (Disponible en anglais seulement)

[USGS] United States Geological Survey [Institut d'études géologiques des États-Unis]. 2020. Mineral commodity summaries – titanium mineral concentrates [PDF]. [Consulté le 18 janvier 2021]. (Disponible en anglais seulement)

van Ryswyk k, Anastasopolos AT, Evans G, Sun L, Sabaliauskas K, Kulka R, Wallace L, Weichenthal S. 2017. Metro commuter exposures to particulate air pollution and $PM_{2.5}$ – associated elements in three Canadian cities: the urban transportation exposure study. Environ Sci Technol. 51(10):5713–5720. (Disponible en anglais seulement)

Vendittoli P-A, Amzica T, Roy AG, Lusignan D, Girard J, Lavigne M. 2011. Metal ion release with large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty. J Arthroplasty. 26(2):282–288. (Disponible en anglais seulement)

Vendittoli P-A, Roy A, Mottard S, Girard J, Lusignan D, Lavigne M. 2010. Metal ion release from bearing wear and corrosion with 28 mm and large-diameter metal-on-metal bearing articulations: A follow-up study. J Bone Joint Surg Br. 92(1):12–19. (Disponible en anglais seulement)

Vendittoli P, Rivière C, Roy AG, Barry J, Lusignan D, Lavigne M. 2013. Metal-on-metal hip resurfacing compared with 28-mm diameter metal-on-metal total hip replacement: A randomised study with six to nine years' follow-up. Bone Joint J. 95-B(11):1464–1473. (Disponible en anglais seulement)

Vila L, García-Rodríguez A, Marcos R, Hernández A. 2018. Titanium dioxide nanoparticles translocate through differentiated Caco-2 cell monolayers, without disrupting the barrier functionality or inducing genotoxic damage. J Appl Toxicol. 38(9):1195–1205. (Disponible en anglais seulement)

Wang J, Zhou G, Chen C, Yu H, Wang T, Ma Y, Jia G, Gao Y, Li B, Sun J, Li Y, Jiao F, Zhao Y, Chai Z. 2007. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. Toxicol Lett. 168(2):176–185. (Disponible en anglais seulement)

Wappelhorst O, Kühn I, Heidenreich H, Markert B. 2002. Transfer of selected elements from food into human milk. Nutrition. 18(4):316–322. (Disponible en anglais seulement)

Warheit DB, Boatman R, Brown SC. 2015b. Developmental toxicity studies with 6 forms of titanium dioxide test materials (3 pigment-different grade & 3 nanoscale) demonstrate an absence of effects in orally-exposed rats. Reg Toxicol Pharmacol. 73(3):887–896. (Disponible en anglais seulement)

Warheit DB, Brown SC, Donner EM. 2015a. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats with nanoscale and pigment grade titanium dioxide particles. Food Chem Toxicol. 84:208–224. (Disponible en anglais seulement)

Warheit DB, Frame SR. 2006. Characterization and reclassification of titanium dioxide-related pulmonary lesions. J Occup Environ Med. 48(12):1308–1313. (Disponible en anglais seulement)

Warheit DB, Hansen JF, Yuen IS, Kelly DP, Snajdr S, Hartsky MA. 1997. Inhalation of high concentrations of low toxicity dusts in rats results in pulmonary and macrophage clearance impairments. Toxicol Appl Pharmacol. 145(1):10–22. (Disponible en anglais seulement)

Warheit DB, Kreiling R, Levy LS. 2016. Relevance of the rat lung tumor response to particle overload for human risk assessment – Update and interpretation of new data since ILSI 2000. Toxicology. 374:42–59. (Disponible en anglais seulement)

[WBEA] Wood Buffalo Environmental Association. 2019. Annual Report – volume 2: 2018 integrated data [PDF]. Fort McMurray (AB): Wood Buffalo Environmental Association. [Consulté le 24 mars 2026]. (Disponible en anglais seulement)

[WBEA] Wood Buffalo Environmental Association. 2020. Annual Report – volume 2: 2019 integrated data [PDF]. Fort McMurray (AB): Wood Buffalo Environmental Association. [Consulté le 24 mars 2026]. (Disponible en anglais seulement)

Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, von Goetz N. 2012. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. Environ Sci Technol. 46(4):2242–2250. (Disponible en anglais seulement)

Winkler HC, Notter T, Meyer U, Naegeli H. 2018. Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. J Nanobiotechnology. 16(1):51. (Disponible en anglais seulement)

Woodruff LG, Bedinger GM, Piatak NM. 2017. Chapter T – Titanium [PDF]. In: Schulz KJ, DeYoung JH Jr., Seal RR II, Bradley DC, editors. 2017. Critical mineral resources of the United States – economic and environmental geology and prospects for future supply. Reston (VA): United States Department of the Interior, United States Geological Survey. Professional Paper 1802-T. p. T1–T23. (Disponible en anglais seulement)

Yan J, Wang D, Li K, Chen Q, Lai W, Tian L, Lin B, Tan Y, Liu X, Xi Z. 2020. Toxic effects of the food additives titanium dioxide and silica on the murine intestinal tract: Mechanisms related to intestinal barrier dysfunction involved by gut microbiota. Environ Toxicol Pharmacol. 80:103485. (Disponible en anglais seulement)

Zijno A, De Angelis I, De Berardis B, Andreoli C, Russo MT, Pietraforte D, Scorza G, Degan P, Ponti J, Rossi F, et coll. 2015. Different mechanisms are involved in oxidative DNA damage and genotoxicity induction by ZnO and TiO2 nanoparticles in human colon carcinoma cells. Toxicol In Vitro. 29(7):1503–1512. (Disponible en anglais seulement)

Annexe A. Exposition par les milieux environnementaux, le régime alimentaire et l'eau potable

Tableau A-1. Facteurs généraux de l'exposition humaine selon le groupe d'âge, appliqués dans les scénarios[a]

Groupe d'âge	Poids corporel (kg)	Taux d'inhalation (m^3/jour)	Taux d'ingestion de sol (µg/jour)	Taux d'ingestion de poussière (µg/jour)
0 à 5 mois	6,3	3,7	s.o.	21,6
6 à 11 mois	9,1	5,4	7,3	27,0
1 an	11	8,0	8,8	35,0
2 à 3 ans	15	9,2	6,2	21,4
4 à 8 ans	23	11,1	8,7	24,4
9 à 13 ans	42	13,9	6,9	23,8
14 à 18 ans	62	15,9	1,4	2,1
Adultes (19 ans et plus)	74	15,1	1,6	2,6

[a] Santé Canada, 2021

Tableau A-2. Concentrations de titane dans les milieux environnementaux et le régime alimentaire au Canada

Milieu	Médiane	95e percentile	n	Référence
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur (RNSPA)	0,874 ng/m^3	3,032 ng/m^3	969	RNSPA, 2015
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur (RNSPA)	1,28 ng/m^3	3,85 ng/m^3	820	RNSPA, 2016
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur (RNSPA)	1,65 ng/m^3	6,03 ng/m^3	1333	RNSPA, 2017
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur (RNSPA)	1,53 ng/m^3	5,66 ng/m^3	1190	RNSPA, 2018
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	1,92 ng/m^3	6,25 ng/m^3	121	Rasmussen et coll., 2018
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	0,723 ng/m^3	4,83 ng/m^3	610	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	2,37 ng/m^3	6,57 ng/m^3	512	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée

Milieu	Médiane	95e percentile	n	Référence
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	2,16 ng/m³	9,47 ng/m³	125	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	3,46 ng/m³	8,89 ng/m³	105	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	0,727 ng/m³	3,19 ng/m³	55	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	0,421 ng/m³	6,63 ng/m³	131	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	0,78 à 2,0 ng/m³	1,5 à 67 ng/m³	230	WBEA, 2019
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur	0,81 à 2,2 ng/m³	6,3 à 10 ng/m³	302	WBEA, 2020
$PM_{2.5}$ de l'air intérieur	1,42 ng/m³	7,24 ng/m³	121	Rasmussen et coll., 2018
$PM_{2.5}$ de l'air de la zone respiratoire	0,64 ng/m³	6,97 ng/m³	78	Rasmussen et coll., 2018
$PM_{2.5}$ de l'air intérieur	1,04 ng/m³	6,51 ng/m³	595	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air intérieur	5,53 ng/m³	15,97 ng/m³	133	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air intérieur	2,50 ng/m³	12,38 ng/m³	79	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air de la zone respiratoire; autobus	6,00 à 7,95 ng/m³	12,91 à 60,74 ng/m³	54	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air de la zone	4,17 à 18,52 ng/m³	9,25 à 67,25 ng/m³	54	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du

Milieu	Médiane	95e percentile	n	Référence
respiratoire; métro				25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air intérieur; voiture personnelle	6,07 à 10,48 ng/m³	11,78 à 14,54 ng/m³	22	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
$PM_{2.5}$ de l'air extérieur; voiture personnelle	7,32 à 15,62 ng/m³	26,27 à 101,12 ng/m³	22	Communication personnelle, courriel du BQAE, SC, adressé au BERSE, SC; daté du 25 mars 2021; source non citée
Poussière domestique	2100 µg/g	4005 µg/g	1025	Rasmussen et coll., 2022
Préparation pour nourrissons, en poudre, à base de produits laitiers	0,3 ppm (moyenne)	0,42 ppm (maximum)	52	ACIA, 2020
Préparation pour nourrissons, en poudre, à base de soja	0,32 ppm (moyenne)	0,54 ppm (maximum)	7	ACIA, 2020
Eau potable, enquête nationale visant les réseaux de distribution	< 5,0 µg/L	< 5,0 µg/L	97	Tugulea, 2016
Sol, Ontario	3 070 mg/kg	4 939 mg/kg	483	Ontario [modifié en 2015]

Abréviations : n, nombre d'observations ou d'échantillons

Tableau A-3. Valeurs estimatives de la moyenne et au 95e percentile de l'exposition au dioxyde de titane par le régime alimentaire, dans le scénario affiné du consommateur non fidèle à une marque (EFSA, 2021)

Groupe d'âge	Dose moyenne ingérée (mg TiO_2/kg p.c./j)	Dose moyenne ingérée (mg Ti/kg p.c./j)	95e percentile de la dose ingérée (mg TiO_2/kg p.c./j)	95e percentile de la dose ingérée (mg Ti/kg p.c./j)
12 semaines à 11 mois	0,03 à 2,9	0,02 à 1,7	0,1 à 9,9	0,06 à 5,9
12 à 35 mois	0,6 à 6,0	0,36 à 3,6	1,9 à 27,5	1,1 à 16,5
3 à 9 ans	0,9 à 6,9	0,54 à 4,1	2,5 à 23,7	1,5 à 14,2
10 à 17 ans	0,6 à 3,6	0,36 à 2,1	1,6 à 13,2	0,96 à 7,9
18 à 64 ans	0,3 à 3,8	0,18 à 2,3	1,2 à 9,5	0,72 à 5,7
> 65 ans	0,2 à 2,8	0,12 à 1,7	0,9 à 7,1	0,54 à 4,3

Tableau A-4. Dose de titane ingérée par le régime alimentaire (mg/kg p.c./j) chez des personnes consommant des aliments prélevés dans la nature, dans six communautés de l'est du bassin de l'Athabasca (EARMP [modifié en 2021(b)])[a]

Groupe d'âge (ans)	Black Lake	Fond du Lac	Stony Rapids	Lac Wollaston	Camsell Portage[b]	Uranium City[c]
Adulte	$3{,}4 \times 10^{-4}$	$3{,}4 \times 10^{-4}$	$3{,}6 \times 10^{-4}$	$3{,}5 \times 10^{-4}$	$3{,}5 \times 10^{-5}$	$7{,}9 \times 10^{-5}$
14 à 18	$3{,}3 \times 10^{-4}$	$3{,}3 \times 10^{-4}$	$4{,}5 \times 10^{-4}$	$3{,}9 \times 10^{-4}$	$5{,}9 \times 10^{-5}$	$8{,}6 \times 10^{-5}$
9 à 13	$4{,}9 \times 10^{-4}$	$4{,}8 \times 10^{-4}$	$6{,}6 \times 10^{-4}$	$5{,}7 \times 10^{-4}$	$8{,}8 \times 10^{-5}$	$1{,}3 \times 10^{-4}$
4 à 8	$7{,}8 \times 10^{-4}$	$7{,}8 \times 10^{-4}$	$1{,}1 \times 10^{-3}$	$9{,}8 \times 10^{-4}$	$1{,}3 \times 10^{-4}$	$1{,}9 \times 10^{-4}$
2 à 3	$1{,}2 \times 10^{-3}$	$1{,}2 \times 10^{-3}$	$1{,}8 \times 10^{-3}$	$1{,}5 \times 10^{-3}$	$1{,}4 \times 10^{-3}$	$2{,}0 \times 10^{-3}$
1	$1{,}7 \times 10^{-3}$	$1{,}6 \times 10^{-3}$	$2{,}4 \times 10^{-3}$	$2{,}1 \times 10^{-3}$	$1{,}8 \times 10^{-4}$	$2{,}7 \times 10^{-4}$

[a] Les doses ingérées estimatives (exposition par le régime alimentaire) ont été déterminées à l'aide de la méthodologie présentée dans le rapport d'évaluation des risques pour la santé humaine (RERSH) de l'EARMP de 2017-2018 (CanNorth, 2018). Les données sur la présence de titane recueillies entre 2015 et 2020 dans le cadre de l'EARMP ont été combinées et les valeurs moyennes ont été calculées pour les produits comportant moins de 10 échantillons, tandis que les limites supérieures de l'intervalle de confiance de la moyenne à 95 % ont été calculées pour les produits alimentaires avec 10 échantillons ou plus. Les échantillons inférieurs au seuil de détection ont été considérés comme contenant une teneur en Ti égale au seuil de détection. Les valeurs de consommation issues du RERSH de l'EARMP de 2017-2018 ont servi à calculer les doses ingérées estimatives. Dose ingérée (exposition par le régime alimentaire) = Σ (concentration moyenne dans le produit [mg/g] × consommation journalière du produit [g/jour] / poids corporel [kg]).
[b] Les doses ingérées estimatives (exposition par le régime alimentaire) ne comprennent pas la contribution des oiseaux (tétras) ou des petits mammifères (lièvre d'Amérique), car aucune concentration de titane n'a été mesurée dans les échantillons prélevés à Camsell Portage entre 2015 et 2020 dans le cadre de l'EARMP.
[c] Les doses ingérées estimatives (exposition par le régime alimentaire) ne comprennent pas la contribution des petits mammifères (lièvre d'Amérique), car aucune concentration de titane n'a été mesurée dans les échantillons prélevés à Uranium City entre 2015 et 2020 dans le cadre de l'EARMP.

Tableau A-5. Valeur estimative de la dose moyenne ingérée par jour (mg/kg p.c./j) de titane, selon le groupe d'âge, par la population générale du Canada, par les milieux environnementaux, le régime alimentaire et l'eau potable

Voie d'exposition	0 à 5 mois[a], nourris au lait maternel humain[b]	0 à 5 mois[a], nourris avec des préparations pour nourrissons[c]	6 à 11 mois[d], nourris au lait maternel humain[b]	6 à 11 mois[d], nourris avec des préparations pour nourrissons[c]	1 an	2 à 3 ans	4 à 8 ans	9 à 13 ans	14 à 18 ans	19 ans et plus
Air ambiant[d]	$1{,}4 \times 10^{-7}$	$1{,}4 \times 10^{-7}$	$1{,}4 \times 10^{-7}$	$1{,}4 \times 10^{-7}$	$1{,}7 \times 10^{-7}$	$1{,}5 \times 10^{-7}$	$1{,}1 \times 10^{-7}$	$7{,}9 \times 10^{-7}$	$6{,}1 \times 10^{-8}$	$6{,}6 \times 10^{-8}$
Air intérieur[e]	$7{,}2 \times 10^{-7}$	$7{,}2 \times 10^{-7}$	$7{,}3 \times 10^{-7}$	$7{,}3 \times 10^{-7}$	$8{,}9 \times 10^{-7}$	$7{,}5 \times 10^{-7}$	$5{,}9 \times 10^{-7}$	$4{,}1 \times 10^{-7}$	$3{,}1 \times 10^{-7}$	$2{,}5 \times 10^{-7}$
Eau potable[f]	s.o.	$6{,}6 \times 10^{-4}$	s.o.	$4{,}2 \times 10^{-4}$	$1{,}6 \times 10^{-4}$	$1{,}4 \times 10^{-4}$	$1{,}2 \times 10^{-4}$	$8{,}8 \times 10^{-5}$	$8{,}8 \times 10^{-5}$	$1{,}0 \times 10^{-4}$
Aliments et boissons[g,h]	$2{,}3 \times 10^{-2}$	$6{,}3 \times 10^{-3}$	1,7	1,7	3,6	3,6	4,1	4,1	2,1	2,3

Voie d'exposition	0 à 5 mois[a], nourris au lait maternel humain[b]	0 à 5 mois[a], nourris avec des préparations pour nourrissons[c]	6 à 11 mois[d], nourris au lait maternel humain[b]	6 à 11 mois[d], nourris avec des préparations pour nourrissons[c]	1 an	2 à 3 ans	4 à 8 ans	9 à 13 ans	14 à 18 ans	19 ans et plus
Sol[i]	s.o.	s.o.	$2,5 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-4}$	$6,9 \times 10^{-5}$	$6,6 \times 10^{-5}$
Poussière[j]	$7,2 \times 10^{-3}$	$7,2 \times 10^{-3}$	$6,2 \times 10^{-3}$	$6,2 \times 10^{-3}$	$6,7 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$2,2 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$7,1 \times 10^{-5}$	$7,4 \times 10^{-5}$
Dose totale ingérée[k] (mg/kg p.c./j)	$2,9 \times 10^{-2}$	$8,1 \times 10^{-2}$	1,7	1,7	3,6	3,6	4,1	4,1	2,1	2,3

Abréviation : s.o., sans objet

[a] Il est supposé qu'il n'y a aucune ingestion de sol en raison des pratiques habituelles des personnes qui prennent soin des nourrissons.

[b] Il a été supposé que les bébés nourris avec des préparations pour nourrissons n'ont consommé que du lait maternel humain pendant six mois. Il a été supposé que les bébés de 0 à 5 mois nourris au lait maternel humain ont consommé 744 mL/j de lait maternel humain et que ce dernier était la seule source d'alimentation des nourrissons de moins de 6 mois (Santé Canada, 2018). En l'absence de données canadiennes sur le lait maternel humain, une concentration moyenne arithmétique de 0,240 µg/mL a été calculée à l'aide de données issues de la littérature scientifique (Anderson, 1992; Amarasiriwardena et coll., 1997). En l'absence d'informations permettant de déterminer laquelle de ces études comporte la gamme de concentrations de titane la plus représentative de celles observées dans le lait des Canadiennes, la moyenne arithmétique des concentrations rapportées dans des études réalisées aux États-Unis a servi à estimer l'exposition au titane par le lait maternel humain au Canada. Il a été supposé que les nourrissons âgés de 6 à 11 mois ont consommé 632 mL/jour de lait maternel humain, en plus de certains aliments solides (Santé Canada, 2018).

[c] Il est supposé que les bébés de 0 à 5 mois exclusivement nourris avec des préparations pour nourrissons consomment 826 mL/jour de ces préparations et que celles-ci constituent la seule source d'alimentation des nourrissons de moins de 6 mois (Santé Canada, 2018). Il a été supposé que la concentration de titane dans les préparations pour nourrissons était de 48 µg/L, pour une concentration mesurée de 0,32 mg Ti/kg et une dilution de 9 g dans 60 mL d'eau (ACIA, 2020; Mead Johnson & Company, LLC, 2020a, 2020b). Il a été supposé que les bébés de 6 à 11 mois nourris avec des préparations pour nourrissons ont consommé 764 mL/jour de ces préparations (Santé Canada, 2018). Étant donné que les préparations pour nourrissons sont préparées avec de l'eau potable, il est supposé que les nourrissons de 0 à 5 mois et de 6 à 11 mois consomment respectivement 826 mL/jour et 764 mL/jour d'eau potable.

[d] Dose estimée à l'aide de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air extérieur sur 24 heures, soit $1,9 \times 10^{-3}$ µg/m^3 (n = 121), mesurée à Windsor, en Ontario (Rasmussen, 2017). Il a été supposé que la population canadienne a passé trois heures par jour à l'extérieur (Santé Canada, 1998).

[e] Dose estimée à l'aide de la concentration médiane de $PM_{2,5}$ dans un échantillon d'air intérieur sur 24 heures, soit $1,4 \times 10^{-3}$ µg/m^3 (n = 121), mesurée à Windsor, en Ontario (Rasmussen et coll., 2018). Il est supposé que la population canadienne passe 21 h/j à l'intérieur (Santé Canada, 1998).

[f] Dose estimée à l'aide du seuil de détection du titane de 5 µg/L dans l'eau potable, tirée de l'enquête nationale sur l'eau potable (n = 97); la concentration de titane a été supposée égale au seuil de détection (5 µg/L) dans tous les échantillons d'eau prélevés dans le réseau de distribution d'eau potable, lorsque la concentration de titane était inférieure au seuil de détection (Tugulea, 2016).

[g] Chez les nourrissons âgés de 0 à 5 mois, la dose ingérée (exposition par le régime alimentaire) a été estimée comme l'indiquent les notes de bas de page b et c. Pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus, la dose d'exposition par le régime alimentaire provient de la réévaluation du dioxyde de titane (E171) utilisé comme additif alimentaire réalisée par l'EFSA (EFSA, 2021). Les doses ingérées estimatives (exposition par le régime alimentaire) ont été calculées à l'aide des données de consommation alimentaire issues de 40 enquêtes menées dans 23 pays européens et des niveaux d'utilisation moyens déclarés par l'industrie ou des données analytiques provenant des

États membres de l'Union européenne. Lorsque les groupes d'âge n'étaient pas comparables, l'estimation la plus élevée a été tirée des groupes d'âge applicables; détails dans le Tableau A-3.

[h] Dans la présente évaluation de l'exposition figurent les doses absorbées par le régime alimentaire et générées par l'EFSA (2021) à l'aide de la limite supérieure de la valeur moyenne d'exposition du scénario affiné du consommateur non fidèle à une marque. Bien que certains aliments non pris en compte dans l'évaluation de l'EFSA (2021) puissent contenir du titane en raison des concentrations de fond observées dans l'environnement, les aliments commercialisés au Canada, notamment ceux auxquels il est permis d'ajouter des additifs alimentaires contenant du titane, présentent généralement des concentrations de titane inférieures d'un ordre de grandeur à celles employées par l'EFSA (2021). Par conséquent, les estimations de l'exposition effectuées par l'EFSA (2021) sont considérées comme prudentes, car les expositions de la population canadienne générale par le régime alimentaire sont, dans l'ensemble, censées être plus faibles (communication personnelle; courriel de la DAN, Santé Canada, adressé au BERSE, Santé Canada, et daté du 20 avril 2021; source non citée).

[i] Dose estimée à l'aide de la concentration médiane de titane de 3 070 mg/kg dans le sol, mesurée dans plusieurs échantillons de sol en Ontario (Ontario [modifié en 2015]). Le facteur de biodisponibilité du titane dans le sol n'a pas été appliqué à la dose ingérée estimative, car il a été supposé que la biodisponibilité est égale à la biodisponibilité par voie orale.

[j] Dose ingérée estimée à l'aide de la concentration médiane de titane total, soit 2 100 µg/g, et mesurée dans des maisons situées à Windsor, en Ontario (n = 818) (Rasmussen et coll., 2022). Le facteur de biodisponibilité du titane présent dans la poussière n'a pas été appliqué à la dose estimée, car il a été supposé que la biodisponibilité est égale à la biodisponibilité par voie orale.

Annexe B. Estimation de l’exposition par inhalation au dioxyde de titane contenu dans des produits de consommation

L’exposition a été estimée pour plusieurs groupes d’âge. Toutefois, seules les estimations associées au groupe d’âge pour lequel l’exposition estimée est la plus élevée sont présentées ici. L’exposition a été estimée à l’aide de la concentration la plus élevée (fraction massique) de titane relevée pour chaque type de produit ou scénario, sauf indication contraire. La concentration de titane dans les produits de consommation a été obtenue à l’aide des renseignements déclarés à Santé Canada comme l’exige le *Règlement sur les cosmétiques*, de l’outil interne de recherche de fiches de données de sécurité (Santé Canada, 2019), de la BDPP [modifiée en 2022], de la BDPSNH [modifiée en 2024] et de sites Web, comme indiqué à la section 5.2.2.

La quantité utilisée, le facteur de rétention et la fréquence d’utilisation des produits de soins personnels ont été estimés en supposant à l’aide de valeurs par défaut internes, sauf indication contraire (Santé Canada, 2020). Les valeurs utilisées en ce qui concerne la quantité de produit utilisée, la fréquence d’exposition (c’est-à-dire la fréquence d’utilisation) et les facteurs de rétention ont été déterminées dans le cadre d’un processus établi pour les évaluations du PGPC (Santé Canada, 2020). Ce processus consiste notamment à examiner les données recensées sur la quantité de produits utilisée, la fréquence d’utilisation et les facteurs de rétention des produits de soins personnels, sur le plan de l’exhaustivité de l’étude ou de l’enquête, de la pertinence des données recueillies et du type de données recueillies. La valeur de tendance centrale la plus élevée issue des études et la mieux classée en ce qui concerne sa qualité est ensuite sélectionnée pour être utilisée dans les évaluations du PGPC et les études utilisées sont citées.

Les données par défaut provenant de l’application Web ConsExpo et des fiches d’information connexes (RIVM, 2006, 2007, 2018, 2022) ont servi à estimer l’exposition aux produits en aérosol, sauf indication contraire dans le tableau B-1 ci-dessous. L’exposition liée à l’utilisation de produits de soins personnels sous forme de poudre a été estimée à l’aide de données provenant d’études d’exposition, comme l’indique la section 5.2.2. Les concentrations dans l’air liées au versement de poudre ont été estimées à l’aide des taux unitaires de l’exposition de l’AEATF II de l’étude sur le versement de solides, citée dans *Science Review of the AEATF II solid pour (Powder & Granule) Human Exposure Monitoring Study* de l’US EPA (US EPA, 2016). Les quantités de produits et la fréquence d’exposition dans le cas du versement de poudres ont été calculées à l’aide des valeurs par défaut internes ou de celles des fiches d’information de ConsExpo (RIVM, 2018, 2022).

Tableau B-1. Modèles et facteurs d'exposition utilisés pour l'estimation des concentrations dans l'air liées à l'utilisation de produits de consommation

Produit	Facteurs d'exposition	Exposition (mg/m^3)
Produit de soins personnels; fond de teint pour les jambes en aérosol (cosmétique) Produit sentinelle : hydratant pour le corps en aérosol (cosmétique), autobronzant en aérosol (cosmétique), produit de maquillage pour le corps en aérosol (cosmétique), produit de maquillage pour le visage en aérosol (cosmétique), parfum en aérosol (cosmétique), produit pour le corps sous forme de pulvérisateur à pompe (cosmétique), laque pour cheveux (cosmétique), vernis à ongles en aérosol (cosmétique) et écran solaire en aérosol (MSO–INM).	Extrait de la fiche d'information « Cosmetics; Deodorant cosmetics; Deodorant spray » (RIVM, 2006) Scénario : « application » Modèle d'exposition : « Exposition à des aérosols pulvérisés » (ConsExpo Web, 2020) Groupe d'âge : adulte de 19 ans ou plus Concentration : 6 % Ti (10% TiO_2) Fréquence d'exposition : 1/jour[a] Quantité de produit : 1,8 g[b] Durée de la pulvérisation : 0,067 min[c] Durée de l'exposition : 5 min Volume de la pièce : 10 m^3 Hauteur de la pièce : 2,5 m Taux de renouvellement d'air : 2 par heure Taux de production massique : 0,45 g/s Fraction en suspension dans l'air : 0,15[d] Masse volumique non volatile : 1,8 g/cm^3 Type de distribution granulométrique des aérosols : log normale Diamètre médian : 8,3 µm Coefficient de variation arithmétique : 0,84 µm Diamètre limite des particules inhalées : 10 µm[e] Pulvérisation vers la personne : Non[f] Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) × fréquence de l'exposition (/jour) / 1 440 min/j].	Concentration dans l'air par exposition : 0,8 mg/m^3 Concentration moyenne journalière dans l'air : 2,8 × 10^{-3} mg/m^3
Produit de soins personnels; colorant capillaire temporaire en aérosol (cosmétique)	Extrait de la fiche d'information « Cosmétiques, cosmétiques pour les cheveux, fixatif pour les cheveux » Scénario : « application » (RIVM, 2006) Modèle d'exposition : « Exposition à une teinture capillaire en aérosol – pulvérisation » (ConsExpo Web, 2020) Groupe d'âge : adulte de 19 ans ou plus Concentration : 14,4 % Ti (24 % TiO_2) Fréquence d'exposition : 0,019/jour (= 7/an)	Concentration dans l'air par exposition : 0,9 mg/m^3 Concentration moyenne dans l'air sur 4 heures : 1,9 × 10^{-2} mg/m^3

Produit	Facteurs d'exposition	Exposition (mg/m^3)
	Quantité de produit : 2,58 g Durée de la pulvérisation : 0,108 min[c] Durée de l'exposition : 5 min Volume de la pièce : 10 m^3 Hauteur de la pièce : 2,5 m Taux de renouvellement d'air : 2 par heure Volume du nuage de particules : 0,0625 m^3 Taux de production massique : 0,4 g/s Fraction en suspension dans l'air : 0,15 [g] Masse volumique non volatile : 1,5 g/cm^3 Type de distribution granulométrique des aérosols : log-normale Diamètre médian : 46,5 µm Coefficient de variation arithmétique : 2,1 µm Diamètre limite des particules inhalées : 10 µm[e] Pulvérisation vers la personne : Oui Concentration moyenne dans l'air sur 4 heures (mg/m^3) = concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) / 240 min]. Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) × fréquence de l'exposition (par jour) / 1 440 min/jour].	Concentration moyenne journalière dans l'air : $5,9 \times 10^{-5}$ mg/m^3
Produit de soins personnels; produit de maquillage pour le visage (poudre libre) (cosmétique) Scénario sentinelle : déodorant en poudre (cosmétique), hydratant pour le corps en poudre (cosmétique), produit de maquillage pour le corps en poudre (cosmétique), autres produits de maquillage en poudre libre (par	Algorithme : Concentration de titane dans l'air par exposition (CA) = concentration moyenne de l'étude sur le talc × concentration maximale de Ti dans le produit (ECCC, SC, 2021) Concentration moyenne de l'étude sur le talc : 1,36 mg/m^3 (Anderson et coll., 2017; Rasmussen et coll., 2019; ECCC, SC, 2021) Concentration : 60 % Ti (100 % TiO_2) Durée de l'exposition : 5 min[h] Fréquence d'exposition : 1/jour Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) × fréquence de l'exposition (/jour) / 1 440 min/jour].	Concentration dans l'air par exposition : 0,82 mg/m^3 Concentration moyenne journalière dans l'air : $2,8 \times 10^{-3}$ mg/m^3

Produit	Facteurs d'exposition	Exposition (mg/m^3)
exemple, fard ou ombre à paupières) (cosmétique), nettoyant pour le visage en poudre (cosmétique) et produit de maquillage pour le visage avec FPS (PSN-INM)		
Produit de soins personnels; versement d'un produit en poudre pour le bain (cosmétique) Scénario sentinelle englobant le versement d'une poudre décolorante pour les cheveux	Algorithme : MPT de la concentration dans l'air (mg/m^3) sur 8 h = taux unitaire de l'exposition (MPT sur 8 heures en mg/m^3/lb de m.a. manipulée) × quantité de produit (g) × concentration de Ti (%)/100 × facteur de conversion (1 lb/453,6 g) Taux unitaire de l'exposition (MPT sur 8 h) : 0,00545 mg/m^3/lb de m.a. manipulée (US EPA, 2016) Quantité de produit : 19 g (Santé Canada, 2020) Fréquence d'exposition : 0,285/jour (= 104/an) (Santé Canada, 2020) Concentration : 60 % Ti (100 % TiO_2) Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = MPT sur 8 h de la concentration dans l'air (mg/m^3) × (8 h / 24 h/jour) × fréquence de l'exposition (/jour)	MPT sur 8 h de la concentration dans l'air : $1,4 \times 10^{-4}$ mg/m^3 Concentration moyenne journalière dans l'air : $1,9 \times 10^{-5}$ mg/m^3
Produit de nettoyage; désinfectant en aérosol (MSO–INM)	Extrait de la fiche d'information « Nettoyage et lavage; nettoyants tout-usage; nettoyant tout usage en aérosol » (RIVM, 2018) Scénario : « Application – pulvérisation (substances non volatiles) » Modèle d'exposition : « Exposition à des aérosols – pulvérisation » (ConsExpo Web, 2020) Groupe d'âge : adulte de 19 ans ou plus Concentration : 1,2 % Ti (2 % TiO_2) Fréquence d'exposition : 1/jour (= 365/an) Quantité de produit : 22 g Durée de la pulvérisation : 0,23 min[c] Durée de l'exposition : 60 min Volume de la pièce : 15 m^3	Concentration dans l'air par exposition : $3,6 \times 10^{-2}$ mg/m^3 Concentration moyenne journalière dans l'air : $1,5 \times 10^{-3}$ mg/m^3

Produit	Facteurs d'exposition	Exposition (mg/m^3)
	Hauteur de la pièce : 2,5 m Taux de renouvellement d'air : 2,5 par heure Taux d'inhalation : 25 L/min Taux de production massique : 1,6 g/s Fraction en suspension dans l'air : 0,006 Masse volumique non volatile : 1 g/cm^3 Type de distribution granulométrique des aérosols : log-normale Diamètre médian : 2,4 µm Coefficient de variation arithmétique : 0,37 Diamètre limite des particules inhalées : 10 µm[e] Pulvérisation vers la personne : Non Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) × fréquence de l'exposition (/jour) / 1440 min/jour].	
Produit de nettoyage; versement d'un détergent à vaisselle en poudre	Algorithme : MPT sur 8 h de la concentration dans l'air (mg/m^3) = taux unitaire de l'exposition (MPT sur 8 heures mg/m^3/lb de m.a. manipulée) × quantité de produit (g) × concentration Ti (%)/100 × facteur de conversion (1 lb/453,6 g) Taux unitaire de l'exposition (MPT sur 8 h) : 0,00545 mg/m^3/lb de m.a. manipulée (US EPA, 2016) Quantité de produit : 46 g (RIVM, 2018) Fréquence d'exposition : 1/jour (= 365/an) (RIVM, 2018) Concentration : 0,6 % Ti (1 % TiO_2) Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = MPT sur 8 h de la concentration dans l'air (mg/m^3) × (8 h / 24 h/jour) × fréquence de l'exposition (/jour)	MPT sur 8 h de la concentration dans l'air : $3,3 \times 10^{-6}$ mg/m^3 Concentration moyenne journalière dans l'air : $1,1 \times 10^{-6}$ mg/m^3
Peintures et revêtements; bombe aérosol de peinture Scénario sentinelle englobant l'application de peinture murale à	Extrait de la fiche d'information « Peintures; peinture à pulvériser; bombe aérosol » (RIVM, 2007) Scénario : « application » Modèle d'exposition : « Exposition à des aérosols – pulvérisation » (ConsExpo Web, 2020)	Concentration dans l'air par exposition : 59 mg/m^3

Produit	Facteurs d'exposition	Exposition (mg/m^3)
l'aide d'un pistolet à peinture, d'antirouille en aérosol, d'adhésifs et de produits d'étanchéité en aérosol, d'enduits texturés pour plafonds et murs en aérosol, de revêtements de sol en aérosol et d'imperméabilisants en aérosol	Groupe d'âge : adulte de 19 ans ou plus Concentration : 15 % Ti (25 % TiO_2) Fréquence d'exposition : 0,0055/jour (= 2/an) Quantité de produit : 340 g (ajusté pour une taille standard de bombe) Taux de production massique : 0,45 g/s Durée de la pulvérisation : 13 min[c] Durée de l'exposition : 20 min Volume de la pièce : 90 m^3 (ajusté pour un garage pour deux voitures) Hauteur de la pièce : 2,25 m Taux de renouvellement d'air : 1,5 par heure Fraction en suspension dans l'air : 0,7 Masse volumique non volatile : 1,5 g/cm^3 Diamètre limite des particules inhalées : 10 µm[e] Type de distribution granulométrique des aérosols : log-normale Diamètre médian : 15,1 µm Coefficient de variation arithmétique : 1,2 Pulvérisation vers la personne : Non Concentration moyenne dans l'air sur 4 heures (mg/m^3) = concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) / 240 min]. Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) × fréquence de l'exposition (/jour) / 1 440 min/jour].	Concentration moyenne dans l'air sur 4 h : 4,9 mg/m^3 Concentration moyenne journalière dans l'air : $4,5 \times 10^{-3}$ mg/m^3
Produit de bricolage; versement d'un coulis pour carrelage en poudre	Algorithme : MPT sur 8 h de la concentration dans l'air (mg/m^3) = taux unitaire de l'exposition (MPT sur 8 heures mg/m^3/lb de m.a. manipulée) × quantité de produit (g) × concentration Ti (%)/100 × facteur de conversion (1 lb/453,6 g) Taux unitaire de l'exposition (MPT sur 8 h) : 0,0078 mg/m^3/lb de m.a. manipulée (US EPA, 2016) Quantité de produit : 25 000 g (RIVM, 2022) Fréquence d'exposition : 0,00137/jour (= 1/ 2 ans) (RIVM, 2022)	MPT sur 8 h de la concentration dans l'air : $1,8 \times 10^{-2}$ mg/m^3 Concentration moyenne dans l'air sur 4 heures : $3,6 \times 10^{-2}$ mg/m^3 Concentration moyenne

Produit	Facteurs d'exposition	Exposition (mg/m^3)
	Concentration : 6 % Ti (10% TiO_2) Concentration moyenne dans l'air sur 4 heures = MPT sur 8 h de la concentration dans l'air (mg/m^3) × (8 h/4 h) Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = MPT sur 8 h de la concentration dans l'air (mg/m^3) × (8 h / 24 h/jour) × fréquence de l'exposition (/jour)	journalière dans l'air : $8,4 \times 10^{-6}$ mg/m^3
Matériel d'artiste et d'artisanat et jouets, utilisation de la craie Sentinel scenario covering the use of casting kits, coloured crayons, and powder paints	Algorithme : Concentration de titane dans l'air par exposition (CA) = concentration moyenne selon les études × concentration maximale de Ti dans le produit Concentration moyenne selon les études : 0,393 mg/m^3 [i] Concentration : 3 % Ti (5 % TiO_2) (SCHEER, 2023) Durée de l'exposition : 45 min (SCHEER, 2023) Fréquence d'exposition : 1/jour[j] Concentration moyenne journalière dans l'air (mg/m^3) = Concentration dans l'air par exposition (mg/m^3) × [durée de l'exposition (min) × fréquence d'exposition (/jour) / 1 440 min/jour]	Concentration dans l'air par exposition : 0,012 mg/m^3 Concentration moyenne journalière dans l'air : $3,8 \times 10^{-4}$ mg/m^3

Abréviations : m.a., matière active; PSN, produit de santé naturel; INM, ingrédient non médicinal; MSO, médicament sans ordonnance; FPS, facteur de protection solaire

[a] Il a été supposé que la fréquence d'utilisation est quotidienne pour le produit de maquillage pour le corps (jugement professionnel).

[b] Quantité de produit (5,2 g) ajustée en fonction du rapport de la superficie des jambes (5 970 cm^2) sur la superficie totale du corps et de la tête (17 530 cm^2), car le produit est destiné à être appliqué sur les jambes (Santé Canada, 2020).

[c] Durée de pulvérisation par défaut ajustée pour tenir compte de la quantité de produit ajustée. Durée de la pulvérisation (min) = quantité totale de produit (g) / production massique (g/s) × (1 min/60 s).

[d] Fraction en suspension dans l'air, modifiée à 0,15 pour tenir compte du fait qu'on suppose que 85 % du déodorant retombe sur la peau (RIVM, 2006).

[e] La valeur par défaut de ConsExpo pour le diamètre limite des particules inhalées est de 15 µm; cette valeur a été affinée et ramenée à 10 µm pour les particules inhalables, ce qui est la valeur par défaut utilisée par le Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes (Santé Canada).

[f] Il a été supposé que le produit est pulvérisé loin de la personne, car il est destiné à être appliqué sur les jambes.

[g] Fraction en suspension dans l'air modifiée à 0,15 pour tenir compte du fait qu'on suppose que 85 % de la laque retombe sur la tête (RIVM, 2006).

[h] Le temps d'exposition pour le produit de maquillage en poudre est de 5 minutes, compte tenu de la durée de vie du nuage de particules, de la durée d'échantillonnage appliquée dans l'étude, de la formation de nuages d'exposition secondaires et du temps médian passé dans la salle de bain après une douche ou un bain (RIVM, 2007; US EPA, 2011; ECCC, SC, 2021).

[i] La concentration moyenne, découlant de l'utilisation de la craie, établie d'après les données d'études, est la concentration moyenne de PM_{10} dans l'air de 56 réplicats publiée dans des publications récentes indiquant la

concentration de PM dans l'air découlant de l'utilisation de la craie (Majumdar et coll., 2012; Lin et coll., 2015; Goel et coll., 2017; Sekar et coll., 2021).

[j] Il a été supposé que la fréquence d'utilisation est quotidienne, en ce qui concerne les jouets (jugement professionnel).

Annexe C. Modèle PBPK pour le titane et détermination de l'équivalent de biosurveillance

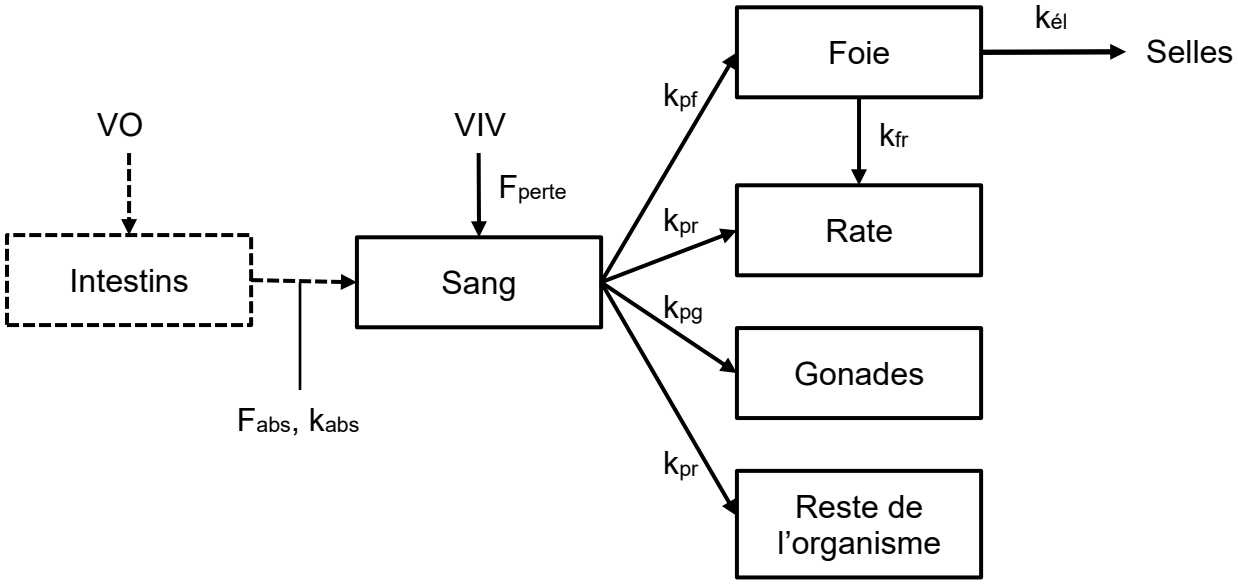

Figure C-1. Modèle PBPK pour le titane et le dioxyde de titane

Abréviations : VO, voie orale; VIV, voie intraveineuse; F_{abs}, fraction absorbée; F_{perte}, fraction perdue; k_{abs}, constante cinétique d'absorption; k_p, constantes cinétiques pour le passage du sang vers le foie (f), la rate (r), les gonades (g)

ou le reste de l'organisme (r), du foie vers la rate (fr) et du foie vers les selles (él = élimination) (d'après Ramoju et coll., 2020).

Tableau C-1. Détermination de l'équivalent de biosurveillance pour établir la DSENO d'après l'EETRUG (REACH [modifié en 2022]) à l'aide des paramètres cinétiques décrits dans le modèle PBPK de Ramoju et coll. (2020)

Étape de détermination de l'EB[a]	Rats mâles	Rats femelles
PD (DSENO), administration externe (mg Ti/kg p.c./j)	623	623
EB-PD (DSENO), concentration dans le sang à l'état d'équilibre (mg Ti/L sang)	2,15	1,61
FI (variations interspécifiques, toxicodynamique)	2,5	2,5
EB-PD (mg Ti/L sang)	0,86	0,65
FI (variations intraspécifiques)	10	10
EB : concentration dans le sang (mg Ti/L sang)	0,0860	0,0646
EB : concentration dans le sang (µg Ti/L sang)[b]	86	65

Abréviations : EB, équivalent de biosurveillance; L, litre; mg, milligrammes; DSENO, dose sans effet nocif observé; PD, point de départ; FI, facteur d'incertitude.

[a] Le code du modèle relatif à la pharmacocinétique du titane chez le rat après administration orale (recodage dans la plateforme Berkeley Madonna; modèle original de Heringa et coll., 2016) a été obtenu à l'aide des données supplémentaires publiées par Ramoju et coll. (2020).

[b] Multipliée par 1 000, pour exprimer les mg/L en µg/L, et arrondie à deux chiffres significatifs.