

MONOGRAPHIE

**LES NANOPARTICULES DANS LES PRODUITS
COSMETIQUES : CAS DU TiO_2 ET DU ZnO**

Charline Vaudour

Présentée le 11/12/2014

Composition du Jury

LIONEL RIPOLL	Professeur invité	Rapporteur
ANDRE PICHETTE	Professeur	Examineur
JEAN LEGAULT	Professeur	Examineur

TABLE DES MATIERES

Introduction

Chapitre 1 : Les nanoparticules dans les produits cosmétiques.....	2
1. Généralités	5
1.1. Définitions et réglementation	6
1.1.1. Définitions	6
1.1.2. Réglementation : Les exigences	6
1.1.3. L'étiquetage.....	8
Chapitre 2 : Cas de l'oxyde de zinc et du dioxyde de titane.....	6
1. Généralités	9
1.1. Etat actuel du marché	9
1.2. Réglementation	10
2. Caractéristiques physico-chimiques.....	10
2.1. Formes Cristalline du TiO ₂	11
2.2. Formes cristallographiques du ZnO.....	11
2.2. Taille de NPs de TiO ₂ et de ZnO	11
3. Synthèse et mode d'obtention.....	12
3.1. L'approche descendante	12
3.2. L'approche ascendante	13
3.2.1. Procédé en phase gazeuse	13
3.2.2. Procédé Sol gel	14
3.2.3. Méthode par précipitation	15
3.2.4. Stabilisation des NPs : Dopage et enrobage des NPs	15
4. Caractérisation des NPs.....	16
4.1. Mesure de la taille, de la distribution de taille et de la morphologie :	16
4.1.1. Les méthodes microscopiques	16
4.1.2. La diffraction de rayon X	17
4.1.3. Les méthodes par diffusion de la lumière	18
4.2. Mesure de la surface spécifique.....	19
4.3. Etude de la stabilité : potentiel zêta.....	20
4.4. Nature chimique et coordination à la surface.....	21
4.5. Conclusion sur les méthodes de caractérisation des NPS	21
5. Efficacité / Toxicité	21
5.1. Avantages des NPs	21

5.1.1.	Bénéfices esthétiques.....	21
5.1.2.	Efficacité	22
5.2.	Etudes de Toxicité	22
5.2.1.	Généralités	22
5.2.2.	Durée et fréquence d'utilisation :	22
5.2.3.	Absorption cutanée des NPs de ZnO et de TiO ₂	23
5.2.4.	Génotoxicité	24
5.2.5.	Mécanismes de génotoxicité des NPs	28
5.2.6.	Cancérogénicité et études de toxicité à long terme.....	31
6.	Les solutions apportées par l'industrie cosmétique pour contrer la toxicité des NPs	31
6.1.	Dopage des NPS	31
6.2.	Enrobage	32
6.3.	Ajout de systèmes anti oxydants.....	32
6.4.	Utilisation de la forme rutile	32
6.5.	Substitution	32
	Conclusion.....	31
	Bibliographie	34
	Résumé / Abstract.....	37

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Interface du site internet R-Nano.....	8
Figure 2 : Exemple d'étiquette réglementée d'un produit cosmétique	8
Figure 3: Exemple de légende que l'on peut retrouver sur un produit cosmétique	8
Figure 4: Les deux voies de fabrication des nanoparticules.....	12
Figure 5: Schéma général du procédé en phase gazeuse.....	13
Figure 6 : Pyrolyse laser.....	13
Figure 7: Chaîne de réactions du procédé sol-gel	14
Figure 8: Procédé général d'obtention d'oxyde métallique par voie "sol-gel"	15
Figure 9 : Exemple d'images de NPs de ZnO et TiO ₂ obtenues par MET (à gauche) et MEB (à droite)	17
Figure 10: Exemple de Spectre de Rayon X du TiO ₂ [30]	18
Figure 11: Exemple de spectre Rayon X du ZnO.....	18
Figure 12 : Exemple d'histogramme de la répartition de la taille des particules de TiO ₂ et ZnO dans des suspensions glucosées [34].....	19
Figure 13 : Représentations des phénomènes de répulsions stérique (à gauche) et électrostatique (à droite).....	20
Figure 14: Transparence d'une crème solaire en fonction de la taille des NPs.....	22
Figure 15 : Activité photocatalytique du TiO ₂	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification réglementaire des filtres minéraux	10
Tableau 2 : Principales caractéristiques physico-chimiques du TiO ₂ et du ZnO	10
Tableau 3 : Les formes cristallines du TiO ₂	11
Tableau 4: Formes cristallographiques du ZnO	11
Tableau 5 : Résumé des études sur le potentiel mutagène:	25
Tableau 6: Résumé des études sur le potentiel photoclastogène	25
Tableau 7: Résumé de l'étude de Landsiel et al. (2010).....	27

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide desoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française Sécurité et Sanitaire des produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de la Santé du Médicament

ATG : Analyse thermogravimétrique

BET : Brunauer, Emmett et Teller

CSSC ou (SCCS) : Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs.

CHO : Ovaire d'Hamster Chinois

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

DLS: Dynamic Light Scattering

ERO : Espèces réactives à l'oxygène

IR : Infrarouge

MDA : Malondialdéhyde

MET : Microscopie électronique à Transmission

MEB : Microscopie électronique à Balayage

NPs : nanoparticules

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

RMN : Résonance magnétique nucléaire

SLS : Static Light Scattering

SOD : Super Oxyde Dismutase

TiO₂ : Dioxyde de titane

UV : Ultraviolet

ZnO : Oxyde de Zinc

INTRODUCTION

Les nanoparticules, petites mais **toxiques** ?

Nanoparticules dans les cosmétiques, **toxique** ?

Crèmes solaires : Les nanoparticules sont-elles **dangereuses** ?

Nanoparticules et cosmétiques : attention **danger** ?!

Des nanoparticules sur la peau : danger ?

Voici le genre d'interrogations [1] sur lesquelles on peut tomber lorsqu'on tape les mots clés **nanoparticules** et **cosmétique** dans Google.

En effet, depuis quelques années, les nanoparticules inquiètent et font polémique. Bien que ce soit une avancée majeure au niveau des progrès technologiques, les nanomatériaux suscitent des interrogations de la part de la communauté scientifique et des autorités mais aussi de la population générale.

On les retrouve dans de nombreux domaines tels que l'alimentation, le textile, les produits chimiques, les cosmétiques et bien d'autre encore.

Longtemps présentée comme une solution miracle, la présence de nanoparticules dans les produits cosmétiques est aujourd'hui largement contestée en raison des risques pour la santé, pouvant pénétrer dans l'organisme et induire des effets toxiques.

Contrairement à beaucoup d'autres molécules qui font aussi polémiques à l'heure actuelle, ce n'est pas l'oxyde de zinc ou le dioxyde de titane en tant que tels qui sont critiqués, mais leurs taille nanométrique. La modification de la taille et de la forme des matériaux confère de nouvelles propriétés non observées avec des matériaux de taille conventionnelle.

Chapitre 1 :

Les nanoparticules dans les produits cosmétiques

1. Généralités

Dans le domaine cosmétique, ce sont principalement les nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc que l'on retrouve, et tout particulièrement dans les produits solaires dans le but de faciliter leur pénétration et ainsi améliorer les propriétés d'étalement et de confort d'utilisation des produits. On en retrouve aussi dans les crèmes et émulsions pour la peau, les produits de maquillage et les dentifrices.

Ils sont utilisés comme colorants, filtres UV, épaississant ou dispersant. On peut les retrouver enrobés ou non.

1.1. Définitions et réglementation

1.1.1. Définitions

1.1.1.1. Définition ad hoc de nanomatériau de Santé Canada

Santé Canada estime que toute substance ou tout produit fabriqué et toute matière constitutive ou structure ou tout ingrédient ou dispositif constitue un nanomatériau [2]:

- s'il est à l'échelle nanométrique, ou dans les limites de celle-ci, dans au moins une dimension externe ou présente une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique, ou
- s'il est plus petit ou plus grand que l'échelle nanométrique dans toutes les dimensions et affiche un ou plusieurs phénomènes ou propriétés à l'échelle nanométrique.

Aux fins de la présente définition :

- le terme « à l'échelle nanométrique » signifie 1 à 100 nanomètres (nm) inclusivement,
- le terme « propriétés ou phénomènes à l'échelle nanométrique » signifie des propriétés qui sont attribuables à la taille et à aux effets; ces propriétés sont faciles à distinguer des propriétés chimiques ou physiques des atomes, molécules et matériaux particuliers et les matériaux en vrac,
- le terme « fabriqué » comprend les processus techniques et les contrôles de la matière.

1.1.1.2. Définition de nanomatériau selon l'ANSM

Un nanomatériau est un matériau insoluble ou biopersistant fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm (définition en cours de révision). [3]

1.1.1.3. Autres définitions

Récemment, l'ICCR (International Cooperation on cosmetic Regulation), le CSSC (Comité scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateur) ainsi que le SCENIHR (Comité scientifique européen pour les nouveaux risques émergeant) ont aussi publié des définitions des nanomatériaux qui sont semblables à celles énoncées par Santé Canada ou l'ANSM.

Toutes ces définitions restent vastes et il n'y a actuellement aucune harmonisation au niveau international, quel que soit le domaine d'application.

1.1.2. Réglementation : Les exigences

1.1.2.1. Au Canada

Conformément à la section 7 - Orientation générale, afin de déterminer et d'évaluer les risques et les avantages (le cas échéant) éventuels des nanomatériaux, il se peut que le Ministère requière les renseignements suivants, lorsqu'ils sont pertinents [2]:

- L'utilisation, la fonction et le but prévus du nanomatériau, ainsi que les renseignements liés à tout produit fini pour lequel il sera utilisé
- Les méthodes de fabrication

- Les caractéristiques et les propriétés physiques et chimiques, telles que les suivantes :
 - sa composition,
 - son identité,
 - sa pureté,
 - sa morphologie,
 - son intégrité structurelle,
 - l'activité catalytique ou photocatalytique,
 - la taille des particules et la distribution de la taille,
 - les propriétés électriques, mécaniques et optiques,
 - la surface par rapport au volume,
 - la réactivité chimique,
 - l'aire de la surface, la chimie, la charge, la structure et la forme,
 - la solubilité et la dispersabilité de l'eau,
 - l'agglomération et l'agrégation,
 - Les descriptions des méthodes utilisées pour l'attribution de ces déterminations,
- Les données toxicologiques, écotoxicologiques, sur le métabolisme et sur l'évolution dans l'environnement du nanomatériau, tant génériques que particulières, le cas échéant,
- L'évaluation des risques et les stratégies de gestion du risque, si prises en considération ou adoptées.

Cependant, aucune déclaration de présence de nanomatériaux dans les produits cosmétiques n'est obligatoire au Canada.

1.1.2.2. En Europe

L'article 16 du Règlement prévoit que les produits cosmétiques contenant des nanomatériaux doivent être notifiés par les industriels à la Commission six mois avant leur mise sur le marché. Dans le cas où la Commission émet des doutes sur la sécurité d'un nanomatériau, elle pourra demander, sans délai, au Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) de donner son avis sur la sécurité dudit nanomatériau.

Les données qui peuvent être demandées sont les suivantes :

- Distribution en taille
- Morphologie
- Etat d'agglomération/agrégation et tailles
- Impuretés > 0,1 %
- Etat cristallin : nature et proportion des phases cristallographiques
- Surface spécifique : surface spécifique moyenne,
- Charge de surface : potentiel zêta

1.1.2.3. En France

La France est le premier pays à avoir instauré une déclaration obligatoire des nanomatériaux. La déclaration concerne les entreprises et laboratoires de recherche publics et privés ayant une activité impliquant une quantité minimale de 100 grammes d'un nanomatériau.

Chaque année avant le 1er mai, ces entreprises et laboratoires doivent déclarer les quantités et les usages de nanomatériaux qu'ils produisent, distribuent ou importent via le site R-Nano.fr [4].



Figure 1: Interface du site internet R-Nano

1.1.3. L'étiquetage

Alors que le Canada ne demande pas aux fabricants de divulguer la présence de nanoparticules dans leurs produits, l'union européenne exige via le Règlement cosmétique, une mention « nano » pour chacun de ces ingrédients sur l'étiquette [5] :

La règle d'étiquetage prévoit que soit indiqué le terme nano entre crochets après le nom de l'ingrédient concerné.

Ex du TiO₂ : Titanium dioxyde [nano] (Figure 1)

Bien qu'obligatoire depuis juillet 2013, l'étiquetage n'est pas encore généralisé. On retrouve aussi des étiquettes qui comportent des mentions « sans nano ». (Figure 2)

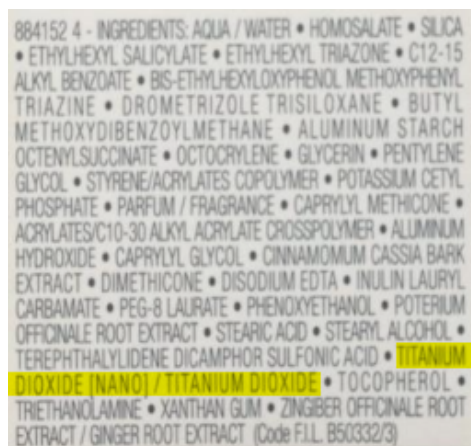


Figure 2 : Exemple d'étiquette réglementée d'un produit cosmétique



Figure 3 : Exemple de légende que l'on peut retrouver sur un produit cosmétique

Dans la mesure où l'industrie cosmétique utilise des nanomatériaux qui excèdent souvent le seuil des 100 nm et/ou forment des agrégats ou agglomérats, beaucoup de nanomatériaux pourraient donc échapper aux dispositions prévues par le Règlement.

Chapitre 2 :

Cas de l'oxyde de zinc et du dioxyde de titane

1. Généralités

Dans le domaine de la cosmétique, le TiO_2 et le ZnO , quelle que soit leur taille, sont principalement utilisés comme filtres UV. En effet, ils constituent une barrière efficace contre les UVA et les UVB du soleil.

Il existe 2 types de filtres solaires :

- **Chimiques** : C'est un composé chimique organique qui absorbe la lumière ultraviolette. Il existe un grand nombre de filtres chimiques. Chacun protège dans une gamme donnée de longueurs d'onde. Pour une protection contre tous les ultraviolets, il faut associer plusieurs filtres différents.
- **Minéraux** : On parle aussi parfois d'écrans ou de filtres physiques. Les filtres minéraux sont des poudres inertes et opaques qui reflètent la lumière.

Le TiO_2 et le ZnO font parties de la deuxième catégorie. Ces pigments blancs reflètent et diffusent les radiations UV (UVA et UVB), mais aussi une partie de la lumière visible, en agissant comme un miroir.

Les filtres minéraux ne provoquent pas d'allergies. On les retrouve donc dans les produits solaires destinés aux peaux sensibles et aux enfants.

Les écrans minéraux ne pénètrent pas dans la peau mais restent à la surface. Par rapport aux filtres chimiques, ils sont plus difficiles à étaler. Les produits de protection solaires peuvent contenir du TiO_2 et du ZnO sous formes « nano » ou « micro » cristallines, seules ou en mélange, enrobées ou non.

1.1. Etat actuel du marché

Le site Internet américain « Skin Deep Cosmetic Safety database » répertoriait 234 produits cosmétiques contenant des nanoparticules de ZnO et 521 produits cosmétiques contenant des nanoparticules de TiO_2 [6] en 2011 selon le rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques.

Aujourd'hui, il ressort de ce même site 1041 produits cosmétiques contenant des particules de TiO_2 dont le grade nano n'est pas précisé, ainsi que 928 produits cosmétiques contenant du ZnO dont 4 produits pour lesquels il est précisé (sunscreen grade < 100 nm) [7]

De plus, l'inventaire du Project on Emerging Nanotechnologies est l'inventaire le plus connu et le plus fourni : l'inventaire "Consumer Products" du think tank américain Project on Emerging Nanotechnologies (PEN) du Woodrow Wilson Institute. C'est le premier organisme à avoir entrepris d'inventorier des nanoproducts, dès 2005.

Les produits répertoriés sont accessibles par les consommateurs, identifiés comme contenant des nanos par le producteur ou par une autre source de données jugée relativement fiable.

Dans sa dernière mise à jour d'octobre 2013, l'inventaire recensait 1628 produits sur le marché mondial, dont 440 au niveau européen : une nette majorité concernait les domaines des produits de beauté / parapharmacie, de l'habillement et des cosmétiques. [8]

1.2. Réglementation

La réglementation n'est pas la même au Canada et en Europe. En effet, les filtres solaires physiques au Canada font parties des Produits de Santé Naturels et ne suivent donc pas la même réglementation que les cosmétiques.

En Europe, ils sont classés dans les produits cosmétiques.

Europe [6]	Canada [9]
Le TiO ₂ et le ZnO figurent à l'annexe VII de la directive cosmétique 76/768/CEE. Ils sont donc sur la liste des filtres UV que peuvent contenir les produits cosmétiques, avec une restriction d'utilisation à un maximum de 25%.	Le TiO ₂ et le ZnO figurent dans la Monographie sur les écrans solaires Version 2.0. Ils appartiennent aux ingrédients médicinaux du PSN, avec une restriction d'utilisation à un maximum de 25%.

Tableau 1: Classification réglementaire des filtres minéraux

Il n'y a en revanche pas de restriction concernant les tailles des particules de TiO₂ et de ZnO, que ce soit dans la réglementation européenne ou canadienne.

2. Caractéristiques physico-chimiques

	DIOXYDE DE TITANE [10] [11]	OXYDE DE ZINC [12] [13]
	O = Ti = O	Zn-O
FORMULE BRUTE	TiO ₂	OZn
NOM INCI	Titanium dioxyde	Zinc oxyde
NOMS CHIMIQUES	Titanium dioxide CI 77891 CI pigment white 6	Zinc oxide CI 77947 CI pigment white 4
N°CAS	13463-67-7	1314-13-2
N°EC	236-675-5	215-222-5
ASPECT	Poudre blanche, inodore	Poudre blanche, inodore
FORMES CRISTALLINES	Anatase Rutile Brookite	Wurtzite (hexagonale) Blende Rocksalt (cubique)
POIDS MOLECULAIRE	79.9	81.4
POINT DE FUSION (°C)	1.843	1.975
POINT D'EBULLITION (°C)	2972	-
SOLUBILITE DANS L'EAU A TA (MG/L)	insoluble	20 à 47
MASSE VOLUMIQUE (G·CM⁻³)	3,9 - 4,3	5.6

Tableau 2 : Principales caractéristiques physico-chimiques du TiO₂ et du ZnO

2.1. Formes Cristalline du TiO₂


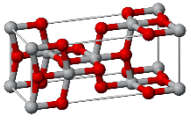
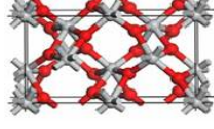
Rutile	Anatase	Brookite
Quadratique	Quadratique	Orthorhombique
		

Tableau 3 : Les formes cristallines du TiO₂

Le TiO₂ existe sous ces 3 formes cristallines. Les propriétés d'absorption des UV ne sont effectives qu'avec les formes anatase et rutile car ils sont capables d'absorber à des longueurs d'onde aux alentours de 400 nm.

La stabilité des trois formes du TiO₂ dépend de la taille [14]. Il a été récemment montré que le rutile est la phase la plus stable thermodynamiquement pour des particules supérieures à 35 nm, l'anatase pour des tailles inférieures à 11 nm, alors que la brookite se trouve être la plus stable dans la gamme de taille intermédiaire.

2.2. Formes cristallographiques du ZnO

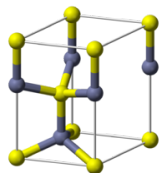
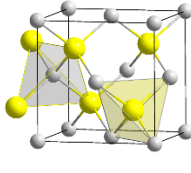
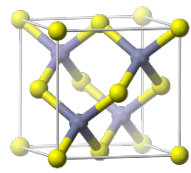
Wurtzite	Blende	Rocksalt
hexagonal	cubique	cubique
		

Tableau 4: Formes cristallographiques du ZnO

La forme la plus stable thermodynamiquement est la structure hexagonale de type Wurtzite. Son aptitude à réfléchir la lumière UV explique son utilisation en tant que filtre UV dans les produits de protection solaire.

2.2. Taille de NPs de TiO₂ et de ZnO

La taille des NPs de TiO₂ utilisées dans les produits cosmétiques est comprise entre 15 et 30 nm en moyenne et celle des NPs se situe dans une gamme inférieure à 100 nm.

Les particules peuvent cependant former des agrégats et des agglomérats :

L'**agglomération** d'une suspension est la collision-agrégation suivie d'un collage entre particules solides dans le fluide suspensé. Une agglomération est le fruit d'une collision entre particules, suivie d'une non-dissociation par le champ des vitesses ou les chocs divers.

L'**agrégation** (ou coagulation) est le phénomène de base : l'objet issu de la collision de particules primaires (germes ayant grossi) est un assemblage de ces dernières, qui gardent donc leur individualité. L'agrégat est par conséquent fragile. A l'inverse, on parlera de désagrégation pour la rupture d'un agrégat. [15]

La taille des NPs de TiO₂ (taille primaire des particules et taille des agrégats et agglomérats de particule dans la formulation finale) détermine le degré de protection vis-à-vis des UVA et UVB,

l'opacité de la formulation mais également la stabilité de la dispersion des particules dans la formulation [16]

3. Synthèse et mode d'obtention

Les nanoparticules peuvent être d'origine naturelle ou anthropique.

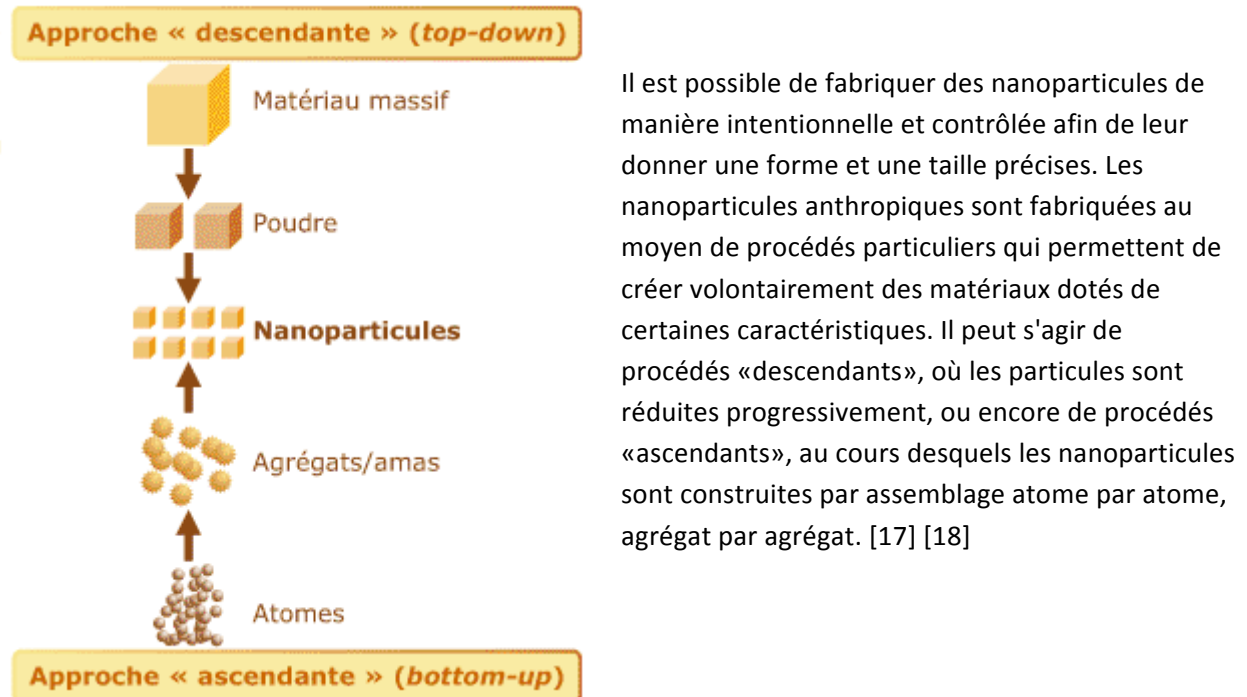


Figure 4: Les deux voies de fabrication des nanoparticules

3.1. L'approche descendante

L'approche « descendante » consiste à miniaturiser, c'est-à-dire à réduire l'objet. En effet, il s'agit de fabriquer des nanoparticules grâce à la réduction de taille d'un matériau existant jusqu'à atteindre l'échelle nanométrique. Ceci permet d'obtenir de grandes quantités de matière mais le contrôle de l'état nanométrique est délicat. Les nanoparticules retrouvées dans les produits cosmétiques ne sont pas obtenues par ces procédés. Cette approche conserve les différentes propriétés de l'objet initial. [19]

Il existe 2 grands procédés pour produire du TiO_2 à partir du minerai [20] :

- **Procédé sulfurique** : Egalement appelé procédé au sulfate, il utilise des ilménites pauvres (moins de 60% en TiO_2) et des slags¹. L'attaque de l'ilménite par l'acide sulfurique se fait à chaud et conduit à la forme anatase du dioxyde de titane.

¹ Slags : Minerai d'ilménite en provenance du Canada ou d'Afrique du Sud, utilisés par les usines métallurgiques qui en extraient le fer par réduction par le carbone à 1200 – 1600°C. Ces minerais sont alors enrichis en titane (80%) et contiennent environ 15% de fer.

- **Procédé chlorure** : Procédé moins polluant mis au point dans les années 1960 qui permet d'utiliser directement le rutile naturel. La carbochloration du rutile conduit à la formation du tétrachlorure de titane qui est ensuite traité par de l'oxygène à 1400°C. On obtient une forme rutile du TiO_2 avec une teneur en TiO_2 comprise entre 90 et 98%.

Les poudres obtenues sont alors composés d' 1/3 de particules nanométriques et de 2/3 de particules micrométriques.

Après obtention de poudre à une échelle majoritairement micrométrique, le broyage des particules s'effectue le plus souvent avec des billes céramiques. Ainsi les particules broyées peuvent atteindre des tailles de l'ordre de 6 nm. Le principal avantage de cette méthode est l'obtention des particules composées d'éléments non miscibles. [21]

3.2. L'approche ascendante

3.2.1. Procédé en phase gazeuse

Il existe de nombreux procédés en phase gazeuse tels que la combustion, la pyrolyse, ou encore le plasma mais tous en commun leurs mécanismes fondamentaux de formation. Les NPs sont produites dans une zone puis immédiatement transférées par un flux gazeux dans une autre zone où elles sont collectées.

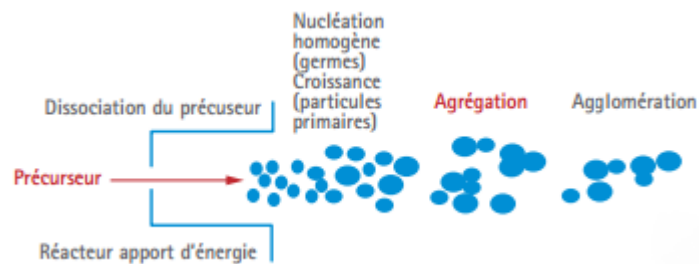


Figure 5: Schéma général du procédé en phase gazeuse

Cas de la pyrolyse laser [16] :

La pyrolyse laser est une méthode qui repose sur l'interaction en jets croisés entre l'émission d'un laser CO_2 et un flux de réactifs (précurseur à l'état de liquide ou de gaz). Le transfert d'énergie résonnant provoque une élévation rapide de température dans la zone de réaction. Les précurseurs sont dissociés, une flamme apparaît dans laquelle les nanoparticules se forment puis subissent un effet de trempage en sortie de flamme. Cette méthode permet de synthétiser des quantités significatives de produits.

Les étapes du processus sont :

- Excitation des états vibrationnels des molécules absorbant le rayonnement infrarouge
- Transfert de l'excitation par collision à toutes les molécules du milieu
- Dissociation des molécules donnant lieu à une vapeur

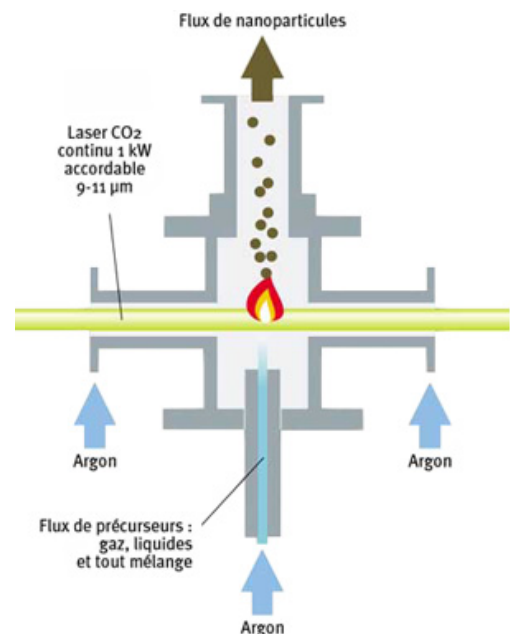


Figure 6 : Pyrolyse laser

saturée

- Nucléation homogène
- Croissance des nanoparticules

Le rendement chimique peut être supérieur à 90% pour les précurseurs gazeux.

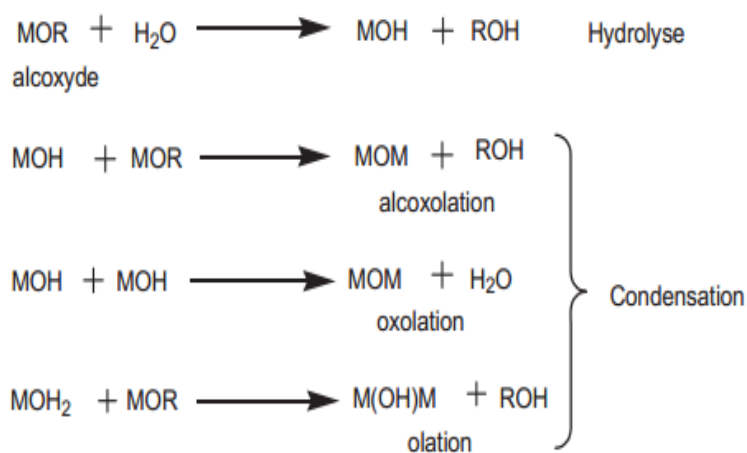
Les particules obtenues sont de faibles tailles (3 à 35 nm) et ont une distribution étroite (10 à 15% autour de la moyenne). La pureté chimique est limitée essentiellement par la pureté des réactifs. [22]

Pour l'obtention de NPs de dioxyde de titane, le précurseur est généralement un alcoxyde de titane comme par exemple le Tétraisopropoxyde de Titane.

3.2.2. Procédé Sol gel

Ce procédé s'effectue dans des conditions dites de chimie douce. Le principe du procédé sol-gel, abréviation de « solution-gélification », repose sur l'utilisation d'une succession de réactions d'hydrolyse-condensation, à température modérée, proche de l'ambiante, pour préparer des réseaux d'oxydes, qui peuvent être à leur tour traités thermiquement

C'est la méthode la plus utilisée pour générer des oxydes métalliques nanostructurés tels que l'oxyde de zinc et le dioxyde de titane.



Cette polymérisation se déroule en deux étapes : l'hydrolyse et la condensation. La réaction est initiée par hydrolyse (ajout d'eau pour la voie alcoxy et changement de pH pour former des hydroxydes pour la voie inorganique) permettant la formation de groupes M-OH puis intervient la condensation permettant la formation de liaisons M-O-M, formant ainsi un gel polymérisé.

Figure 7: Chaîne de réactions du procédé sol-gel

La réaction qui entraîne la gélification ne s'arrête pas au point de gel, elle se poursuit. L'ensemble de ce processus d'évolution du gel au cours du temps est appelé vieillissement. Il se traduit par des modifications physico-chimiques qui ont lieu après la gélification. Trois processus peuvent se produire:

- la polymérisation (étape de renforcement du réseau grâce à de nouvelles liaisons)
- le mûrissement (processus de dissolution et de reprécipitation)
- la transformation de phase ou synérèse

Lorsque le gel vieillit, le phénomène de réticulation conduit au rétrécissement du matériau avec expulsion du solvant : on parle alors de « synérèse ». Indépendamment de la synérèse, il est possible de sécher le gel, soit en conditions atmosphériques, soit en conditions supercritiques. On obtient alors soit un xérogel, dont le volume peut diminuer de 5 à 10% que l'on peut le chauffer pour densifier, soit un aérogel qui sera alors moins dense.

La voie sol-gel donne des résultats reproductibles et autorise un certain contrôle de morphologie dès lors que tous les paramètres sont fixés de manière judicieuse. L'ajout de surfactants permet un contrôle efficace de la morphologie des nanoparticules. [23]

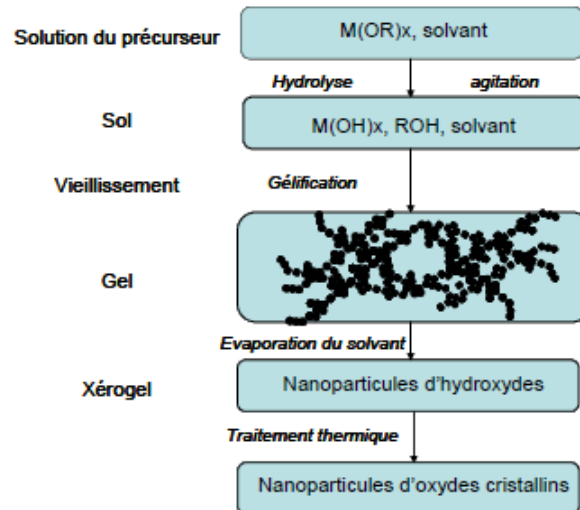
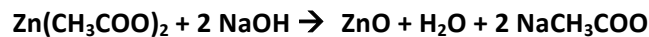


Figure 8: Procédé général d'obtention d'oxyde métallique par voie "sol-gel"

3.2.3. Méthode par précipitation

De nombreuses publications font état de la synthèse de NPs de ZnO de 2 à 3 nm par précipitation. Par exemple, à une solution contenant comme précurseur l'acétate de zinc et du 2-propanol est ajoutée une solution de soude. La température est ensuite maintenue à 65°C. La réaction produit de l'oxyde de zinc, sous forme de petites particules, et de l'acétate de sodium. [24]



3.2.4. Stabilisation des NPs : Dopage et enrobage des NPs

Dans les cosmétiques, on retrouve les nanoparticules sous forme agrégées, agglomérées. Afin de lutter contre ces phénomènes les NPs sont souvent stabilisées.

La modification chimique de surface (fonctionnalisation) est réalisée par différents procédés de couchage ou autre procédé physique ou chimique pour rechercher des propriétés de surface différente de celle de la particule.

Par exemple, particule de TiO_2 recouverte d'une fine pellicule de SiO_2 elle-même traitée chimiquement ensuite avec un alkylsilane (fonctionnalisation organique de surface)

Les nanoparticules de TiO_2 souvent enrobées dans une «coquille» de silice ou d'alumine pour inhiber la photocatalyse, puis fonctionnalisées chimiquement par le greffage de molécules organiques assurant la stabilité de leur dispersion dans les formulations.

Les propriétés de ce type de particule sont déterminées par le cœur et la pellicule de surface : la pellicule est une partie de ce nanomatériau et ne peut être considérée séparément [25]

4. Caractérisation des NPs

Il n'existe pas de méthode officielle harmonisée à l'heure actuelle pour caractériser les NPs. Cependant, la commission Européenne a publié un pré-requis pour les mesures à effectuer sur les NPs basé sur la définition de ces dernières [26]. Ce rapport passe en revue les techniques actuellement disponibles et les illustre par des exemples concrets.

De plus, le EFSA a publié un document «Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain» dans lequel on peut retrouver un tableau résumant les techniques de caractérisation des NPs.

Afin de répondre au mieux aux exigences de la Réglementation du pays concerné, une caractérisation complète doit être mise en œuvre :

- La structure, la nature chimique, la taille et la distribution de taille ainsi que la morphologie des NPs
- La nature chimique de l'agent de fonctionnalisation et sa coordination à la surface
- Le comportement des NPs dans le milieu : Stabilité et dispersion

4.1. Mesure de la taille, de la distribution de taille et de la morphologie :

La mesure des tailles et de la répartition des tailles dans le cas des nanomatériaux pose fréquemment des difficultés et il n'est pas garanti que des mesures effectuées selon différentes méthodes produisent des résultats comparables. Il est nécessaire d'élaborer des méthodes de mesure harmonisées afin de faire en sorte que l'application de la définition produise des résultats cohérents à tout moment et pour tous les matériaux. En attendant de pouvoir disposer de méthodes de mesure harmonisées, il convient d'utiliser à défaut les meilleures méthodes disponibles [27];

Les méthodes les plus utilisées [28] sont alors les méthodes de microscopie électronique, la diffraction de rayon X ou encore le DLS (dynamic light scattering).

4.1.1. Les méthodes microscopiques

La microscopie électronique consiste à utiliser un faisceau d'électron pour visualiser les structures non visibles à l'œil nu ou en microscopie optique. Deux méthodes de microscopie électronique sont principalement utilisées :

- Microscopie électronique à balayage (MEB)
- Microscopie électronique à transmission (MET)

À la différence du MET, où le faisceau d'électrons à haute tension porte l'image de l'échantillon, le faisceau d'électrons du microscope électronique à balayage ne peut donner à aucun moment une image complète de l'échantillon. Le MEB produit des images par sondage de l'échantillon avec un faisceau d'électrons qui, concentré, est analysé sur une zone rectangulaire de l'échantillon.

La microscopie électronique permet de voir la taille, la forme des particules, leur nombre ainsi que leur état (libres, agglomérées, agrégées).

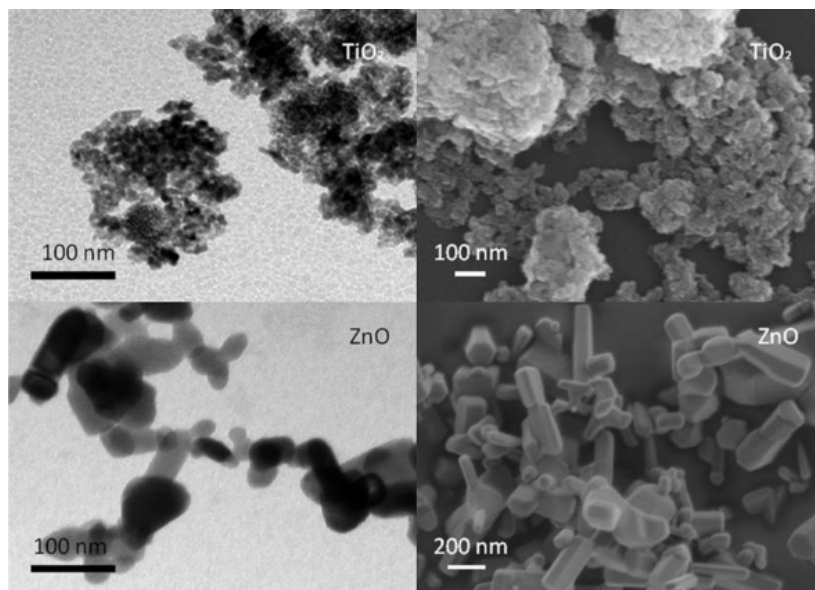


Figure 9 : Exemple d'images de NPs de ZnO et TiO₂ obtenues par MET (à gauche) et MEB (à droite)

Ce sont des méthodes onéreuses, non automatisées et qui demandent la présence d'un opérateur. Il n'existe pas d'échantillon standardisé dans le cas des NPs. Cette méthode est en générale couplée à une autre méthode comme le DLS par exemple.

4.1.2. La diffraction de rayon X

La cristallographie aux rayons X [29] ou diffractométrie de rayons X (X-ray diffraction) est une technique d'analyse fondée sur la diffraction des rayons X sur la matière. La diffraction n'ayant lieu que sur la matière cristalline, on parle aussi de radiocristallographie. La diffraction fait partie des méthodes de diffusion élastique.

Cette méthode utilise un faisceau de rayons X incident, de longueur d'onde connue, qui rencontre le cristal provoquant la dispersion du faisceau lumineux dans des directions spécifiques. Par la mesure des angles et de l'intensité des rayons réfractés, il est possible d'obtenir une image tridimensionnelle de la densité électronique dans le cristal. À partir de cette densité, on obtient 2 types d'information :

- Informations structurales : Paramètres de maille, distribution des atomes,
- Informations « microstructurales » : Taille des grains

Pour qu'il y ait diffraction d'une onde dans une direction donnée, il faut que toutes les mailles d'un cristal diffusent un rayonnement en phase dans cette direction. Il existe plusieurs manières d'exprimer cette condition de diffraction, dont la condition de Bragg :

L'autre équation fondamentale dans la diffraction des rayons X est l'équation de sherrer qui met en lien la largeur des pics obtenus avec la taille des particules

Relation de Bragg :

$$2d(hkl) \sin\theta = n\lambda$$

N : entier, ordre de diffraction

D(hkl) équidistance des plans

$\theta = \frac{1}{2}$ angle de diffraction

λ = Longueur d'onde des rayons

Equation de sherrer :

$$H_l = \frac{k\lambda}{\tau \cdot \cos(\theta)}$$

Hl : élargissement du pic

τ : diamètre du cristallite

Préparation de l'échantillon : On effectue les mesures sur un échantillon en poudre, mais on peut aussi faire les mesures sur une suspension. La concentration devra alors être suffisante.

Cette méthode est simple et permet de déterminer la taille moyenne des nanomatériaux mais elle ne donne pas la distribution. Elle ne donne pas non plus d'information sur la forme des particules. Elle est limitée pour les structures cristallines et est donc adaptée à la caractérisation de nanoparticules de ZnO et de TiO₂. [26]

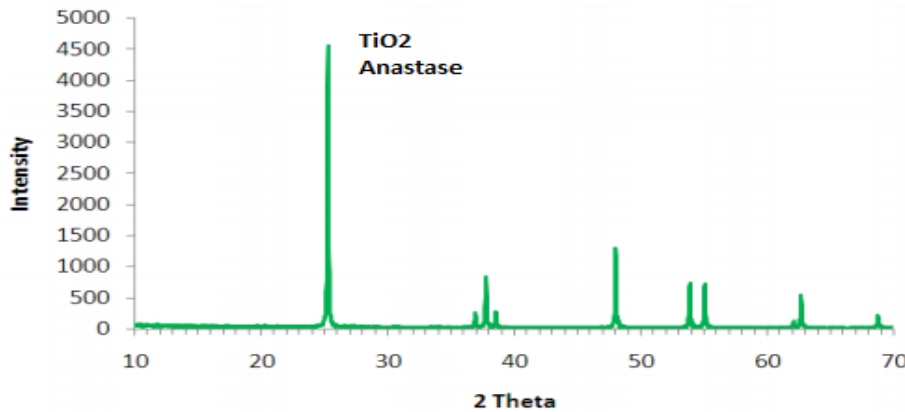


Figure 10: Exemple de Spectre de Rayon X du TiO₂ [30]

La taille moyenne des particules obtenues est de 74 nm

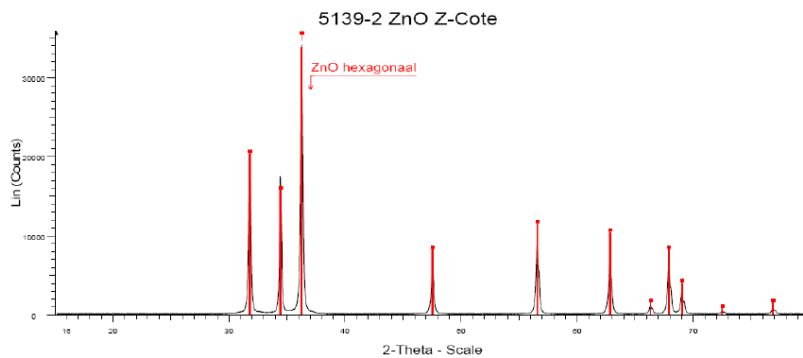


Figure 11: Exemple de spectre Rayon X du ZnO

La taille moyenne des particules est de 67 nm

4.1.3. Les méthodes par diffusion de la lumière

On observe 2 principales méthodes de diffusion de la lumière :

- La **méthode statique** (SLS) : La diffusion statique de la lumière est une technique permettant de mesurer la masse molaire absolue à partir de la relation entre l'intensité de la lumière diffusée par une molécule et sa taille et sa masse molaire, tel que décrit par la théorie de Rayleigh. En d'autres termes, selon la théorie de Rayleigh, pour une source de lumière donnée, les grosses molécules diffusent plus de lumière que les petites, et l'intensité diffusée est proportionnelle à la masse molaire de la molécule [31].
- La **méthode dynamique** (DLS) : Le DLS consiste à mesurer le diamètre hydrodynamique de la particule. La diffusion de la lumière par les particules de l'échantillon est soumise à des mouvements thermiques aléatoires. Le rayon hydrodynamique, encore appelé rayon de Stokes est déterminé à partir du coefficient de diffusion [32] :

$$D_h = \frac{k_B T}{3\pi\eta D_t}$$

Relation de Stokes-Einstein

- D_h représente le **diamètre hydrodynamique** (c'est la taille de la particule)
- D_t est le **coefficient de diffusion transversal** (qui est mesuré par diffusion dynamique de la lumière)
- k_B est la **constante de Boltzmann** (qui est connue)
- T est la **température thermodynamique** (qui est contrôlée)
- η est la **viscosité dynamique** (qui est connue)

Préparation de l'échantillon : On utilise une solution dont on connaît la viscosité et la température. La dilution de l'échantillon doit être adéquate et identique d'une mesure à l'autre.

Cette méthode est relativement simple à mettre en place. Le DLS permet de donner une estimation de la taille des particules, mais les valeurs peuvent être biaisées (une particule de 50 nm diffuse 10^6 fois plus la lumière qu'une particule de 5 nm). De plus, cette technique ne permet pas de voir si les particules sont agrégées ou agglomérées.

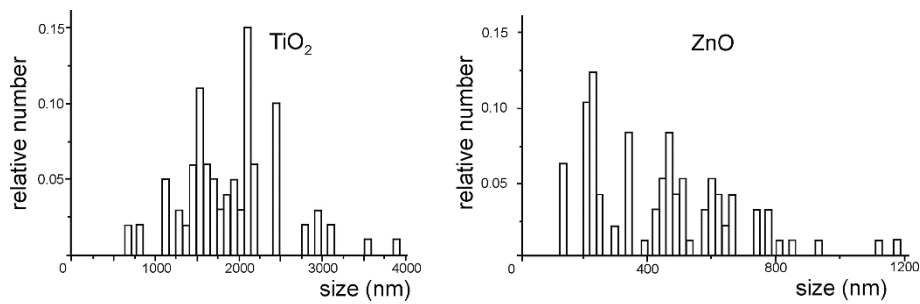


Figure 12 : Exemple d'histogramme de la répartition de la taille des particules de TiO₂ et ZnO dans des suspensions glucosées [33]

4.2. Mesure de la surface spécifique

La surface spécifique des nanoparticules est un paramètre important à mesurer. En effet, tout comme la taille, la surface spécifique des particules est en partie responsable de leurs propriétés.

La réglementation exige de connaître la surface spécifique des particules dans les produits cosmétiques. Un matériau devrait être considéré comme rentrant dans cette définition, dès lors qu'il présente une surface spécifique en volume supérieure à $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$. (Cependant, tout matériau qui, sur la base de sa répartition numérique par taille, constitue un nanomatériau est à considérer comme correspondant à la définition même s'il présente une surface spécifique en volume inférieure à $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$.)

La méthode par absorption de l'azote (dite « méthode BET ») permet de mesurer la surface spécifique en volume pour les matériaux solides secs ou les poudres. La surface spécifique peut alors être utilisée aux fins de l'identification d'un nanomatériau potentiel.

Le principe physique utilisé est basé sur l'adsorption de gaz à basse température. Il a été mis en évidence par les travaux de Brunauer, Emmett et Teller en 1938, d'où le nom de la méthode BET. La formation d'une mono-couche sur la surface de la particule est utilisée pour déterminer la surface spécifique. Cette dernière est estimée à partir de la quantité d'azote adsorbée en relation avec sa pression à la température d'ébullition de l'azote liquide et sous pression atmosphérique normale.

Préparation de l'échantillon : Seules les poudres peuvent être analysées.

Le résultat obtenu sera donné m^2/g . Dans la réglementation, la surface spécifique des nanoparticules doit être exprimée en m^2/cm^3 ou en m^2/m^3 . Pour convertir le résultat obtenu avec la méthode BET il faut donc connaître la densité des particules.

La densité des poudres « ultra-fines » n'est pas forcément la même que celle des mêmes matériaux à l'échelle non nanométrique. La vraie densité des nanomatériaux est difficile à déterminer. Le résultat devra donc être donné en prenant en compte la marge d'incertitude.

La surface spécifique des nanoparticules de TiO_2 et de ZnO est variable et elle est fonction de leur procédé d'obtention mais aussi de l'état dans lequel elle se trouve. (Enrobage, agrégation, agglomérats).

4.3. Etude de la stabilité : potentiel zêta

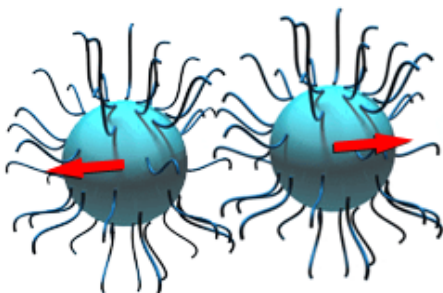
C'est la charge qu'une particule acquiert grâce aux ions qui l'entourent quand elle est en solution. Il correspond au potentiel d'un plan mal défini au-delà duquel les ions ne sont pas liés de manière permanente à la particule, c'est-à-dire la limite entre la couche rigide et la couche diffuse. Il est donc positionné près de la face externe de la couche de Stern. On le calcul à partir de la mobilité électrophorétique ou acoustophorétique des particules en suspension [34]. C'est un bon indicateur des interactions entre particules et donc de la stabilité des colloïdes selon la théorie DLVO. Le potentiel zêta permet de prévoir le comportement des émulsions et suspensions et donne une indication sur la stabilité de ces dernières.

Un léger changement de pH ou de concentration en ions dans le milieu peut entraîner des variations importantes de potentiel zêta.

La stabilité des dispersions colloïdales est déterminée par la somme des forces attractives (Van der Waals et liaisons hydrogène) et répulsives qu'il existe entre les particules. De nombreux mécanismes peuvent mener à de phénomènes d'instabilité tels que la floculation, la coagulation, la sédimentation ou encore le crémage. Il est impossible de lutter contre les forces attractives, mais pour maintenir la stabilité d'une dispersion, on peut jouer sur les forces de répulsions.

Répulsion stérique

- Encombrement ou gêne stérique
- Augmente avec la taille des atomes et des chaînes de polymères
- Facilité d'attaque
- Phénomène irréversible



Répulsion électrostatique

- Peut être contrôlé en mesurant le potentiel zêta
- Peut être corrigé par changement de pH ou ajustement de la concentration en ion
- Phénomène réversible

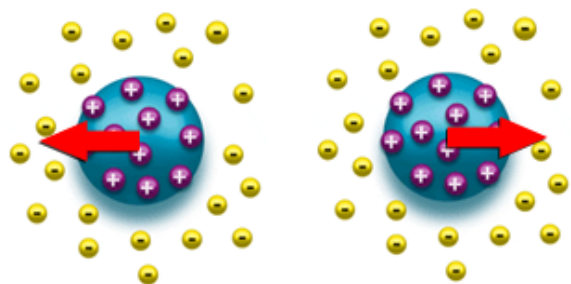


Figure 13 : Représentations des phénomènes de répulsions stérique (à gauche) et électrostatique (à droite)

On admet que les valeurs absolues de potentiel zêta des poudres doivent être supérieures à 30meV pour avoir une suspension stable.

L'ionisation de la surface des particules d'oxydes dans l'eau modifie la distribution des ions dans le liquide. Les groupements $M-OH_2^+$ et $M-O^-$ sont localisés dans un plan moyen, assimilé à la surface de la particule, où ils développent une charge moyenne. Certains ions présentent une affinité particulière pour la surface et développent des interactions spécifiques avec les groupements hydroxyles [35]. Cette adsorption spécifique des ions va alors affecter la charge de surface de l'oxyde et conduire potentiellement à des phénomènes d'instabilité comme la floculation ou la coalescence. Dans le cas des NPs de TiO_2 et de ZnO on pourra alors observer des agrégats ou des agglomérats.

4.4. Nature chimique et coordination à la surface

La plupart des NPs dans les produits solaires sont enrobées.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour évaluer la nature chimique et la coordination à la surface de la particule mais aucune d'entre elles n'est répertoriée dans le guide « Requierement on measurements for the implementation of the Europe commission definition of the term "nanomaterial" »

Les méthodes que l'on retrouve classiquement dans la littérature sont :

- ATG : Analyse thermogravimétrique
- IR : Infrarouge
- RMN : Résonance magnétique nucléaire

4.5. Conclusion sur les méthodes de caractérisation des NPS

L'utilisation de différentes techniques est nécessaire pour caractériser les NPs.

Malgré les guides de recommandations sur la caractérisation des NPs et les exigences requises au niveau réglementaire, aucune méthode aujourd'hui n'est harmonisée et aucune méthode n'est officielle. C'est en fait plus la préparation des échantillons qui devraient être standardisée à cause des agglomérations, des agrégations et des phénomènes de dissolution. Les NPs mesurées au sein d'un échantillon ne sont pas forcément représentatives de ce qu'elles sont réellement dans l'échantillon.

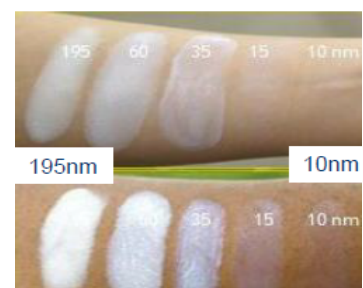
5. Efficacité / Toxicité

5.1. Avantages des NPs

Sous la forme microcristalline, les filtres solaires à base de TiO_2 et de ZnO sont difficiles à appliquer sur la peau : Ces pigments laissent une couleur blanche visible. L'utilisation de la forme nanocristalline présente alors 2 avantages :

- L'amélioration du spectre d'absorption des filtres
- L'obtention de la transparence des produits de protection solaire, à condition que les particules aient une taille inférieure à 30nm.

5.1.1. Bénéfices esthétiques



Des études montrent que plus les NPs sont petites, plus la crème est transparente. Il est possible d'obtenir des produits transparents lorsque les particules de TiO₂ et/ou de ZnO ont une taille inférieure à 30 nm. La figure 13 montre la différence de couleur obtenue sur deux types de peaux selon la taille des particules contenues dans la crème solaire. Il apparaît alors flagrant le bénéfice esthétique acquis grâce aux NPs [36].

5.1.2. Efficacité

Pour le cas du TiO₂, la taille nano permet une meilleure efficacité d'absorption des rayonnements UV. Les nanoparticules primaires utilisées, cristallites de tailles typiquement comprises entre 10 et 30 nm, s'agglomèrent entre elles pour former des NPs généralement de plusieurs microns, tout en conservant leurs propriétés optiques. La présence de NPs dans les produits solaires favorise également leur adhérence sur la peau [37].

Figure 14: Transparence d'une crème solaire en fonction de la taille des NPs

5.2. Etudes de Toxicité

5.2.1. Généralités

Dans le cas de l'utilisation d'une crème solaire à application manuelle, la voie d'exposition principale est la voie cutanée. L'intégralité des nanoparticules contenues dans la crème solaire appliquée est en contact avec la peau. En d'autres termes, la disponibilité des nanoparticules contenues dans la crème solaire appliquée sur la peau est considérée à 100 % pour l'exposition cutanée.

Le risque d'aérosolisation de nanoparticules contenues dans un liquide est considéré comme négligeable. Les voies d'exposition pulmonaire (aérosolisation de nanoparticules contenues dans un liquide) et la voie orale (voie d'exposition accidentelle chez les enfants) ne sont donc pas détaillées dans la monographie.

5.2.2. Durée et fréquence d'utilisation :

La quantité de NPs que l'on étale sur notre corps lorsqu'on applique de la crème solaire peut être calculée ainsi :

- Selon SCCP : étalement de 18g de crème solaire / jour lors d'exposition
- Selon réglementation : 25% max de TiO₂ ou ZnO
- Surface moyenne du corps humain [38]: 17 000 cm²
- $\frac{0,25 * 18}{17000} = 0,26 \text{ mg/cm}^2/\text{jour de NPs}$

Ce calcul donne ainsi une idée sur l'ordre de grandeur quant aux doses utilisées dans les tests d'absorption cutanée. On peut voir que les quantités utilisées pour réalisées ces tests sont souvent largement supérieure.

Afin de procéder à des pratiques d'absorption cutanée *in vitro* ou *in vivo*, les méthodes utilisées doivent être reconnue par l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) ou le CSSC (Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs). Pour que les résultats soient valables et reproductibles, les méthodes utilisées doivent être standardisées et validées.

L'OCDE a élaboré des lignes directrices pour fournir une information sur l'absorption d'une substance d'essai appliquée sur une peau excisée, ou encore sur de nombreux tests utilisés pour évaluer le caractère génotoxique, mutagène, cancérigène etc. Elles ont été préparées pour faciliter la sélection des procédures appropriées, utilisées selon les circonstances spécifiques, et dans le but de garantir la fiabilité des résultats obtenus avec ces méthodes [39].

5.2.3. Absorption cutanée des NPs de ZnO et de TiO₂

Le rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques publié en juin 2011 fait état des études réalisées depuis 1999 sur l'absorption cutanée des NPs de TiO₂ et de ZnO.

5.2.3.1. Absorption in vitro

Six études sur des modèles de peaux animales (porcs et souris) ainsi que 5 études sur des modèles de peaux humaines sont répertoriées. Quatre de ces études concernent l'absorption des NPs de ZnO et 8 concernent l'absorption du TiO₂.

Les paramètres qui diffèrent entre les études sont :

- La forme sous laquelle se présentent les NPs (forme cristalline, enrobage, dopage)
- La taille des NPs (de moins de 1 nm dans l'étude de Van der Merwel *et al* en 2009 jusqu'à 1µm dans l'étude de Gamer *et al* en 2006)
- La forme galénique dans laquelle les NPs se trouvent
- La concentration des NPs (jusqu'à 60% de ZnO dans l'étude de Cross *et al* de 2007)
- La dose mise en contact avec la peau (jusqu'à 50 mg/cm² dans l'étude de Van der Merwel *et al* en 2009)
- Le temps de contact avec la peau (jusqu'à 48h sous occlusion dans l'étude de Szikszai en 2010)
- Les méthodes de contrôle et de dosage

Ces études indiquent que les NPs sont détectables dans le *stratum corneum* au niveau des couches les plus externes, quel que soit le type de NPs utilisé et que l'on retrouve des NPs dans la partie des follicules pileux située dans le *stratum corneum* au niveau de l'infundibulum pilo sébacé mais que ces dernières n'atteignent pas les profondeurs de l'épiderme.

Il a été montré par dans l'étude de Wu *et al* (2009) le rôle favorisant de certains excipients dans l'absorption cutanée des NPs.

Les résultats, quel que soit le modèle de peau, sont semblables.

En revanche, la plupart de ces études n'utilisent pas des protocoles standardisés et validés par le CSSC ou l'OCDE.

5.2.3.2. Absorption cutanée in vivo

Les études concernant l'absorption cutanée in vivo ont aussi été répertoriées. Trois de ces études ont été faites sur les animaux et les conclusions qui ressortent de ces études sont les suivantes :

- Les NPs franchissent le *stratum corneum*, *granulosum*, et *spinosum* ainsi que la couche de cellules basales mais n'atteignent jamais le derme,
- L'absorption des NPs dans la peau après des temps d'exposition longs (1 mois) est dépendante de la taille des NPs,

- Dans l'étude de Sadrieh *et al* (2010) les doses et les formulations choisies sont similaires à celles utilisées par l'homme dans l'utilisation des produits de protection solaire (4 fois/jour, 5 jours/semaine pendant 22 jours). Les auteurs de cette étude concluent à la présence des NPs dans l'épiderme et dans les parties hautes des follicules pileux. Il n'y a pas d'absorption des NPs dans le derme. En revanche, il y a présence de TiO₂ dans les ganglions inguinaux ce qui signifierait que la pénétration cutanée est avérée. Cependant, les auteurs concluent en combinant les résultats de tous les ganglions prélevés en disant que la concentration en TiO₂ retrouvée n'est pas significative.

Concernant les études de pénétration cutanée des NPs de TiO₂ et de ZnO chez l'homme, sept études sont répertoriées. Les temps d'exposition restent limités à quelques heures.

Les études montrent que le TiO₂ et le ZnO s'accumulent dans les zones de dépression et les rides.

Le TiO₂ est retrouvé dans le *stratum corneum* mais jamais dans l'épiderme. Quant au ZnO, il n'est pas d'avantage absorbé.

L'étude de Gulson *et al* (2010) étudie via des NPs de ZnO radiomarquées, l'absorption du Zn dans la peau. Les auteurs reportent que le Zn contenu dans les formulations de protection solaire est absorbé par la peau, les follicules pileux, les glandes sudoripares ou une combinaison des trois. Le Zn marqué est retrouvé dans les urines ainsi que dans la circulation sanguine, mais cela correspondrait à 1/1000 du total du taux en zinc présent dans le sang.

5.2.3.3. Cas des peaux lésées

Six études sont répertoriées afin d'étudier le passage des NPs à travers la peau sur des modèles de peaux lésées volontairement (mécaniquement ou chimiquement), ou sur des volontaires atteints de psoriasis. Il en ressort les mêmes conclusions que pour les peaux non lésées concernant l'absorption cutanée de NPs.

L'étude de Pinheiro *et al* (2007) montre en plus que le TiO₂ atteint des régions plus profondes dans le *stratum corneum* chez les personnes atteintes de psoriasis, ce qui est probablement dû au manque de cohésion entre les cornéocytes. Cependant, les NPs n'atteignent pas la couche granuleuse.

A ce jour, les modèles sur peaux lésées ne sont pas valides. Les solaires, lorsqu'ils sont appliqués dans des conditions raisonnables d'utilisation peuvent tout à fait être appliqués sur un erythème.

5.2.4. Génotoxicité

5.2.4.1. Evaluation du potentiel génotoxique des NPs

De nombreuses études de génotoxicité des NPs sont présentes dans la littérature scientifique.

La plupart des résultats de ces travaux suggèrent un potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo* direct et/ou indirect des NPs de TiO₂ et de ZnO [6]. Un rapport sur la génotoxicité a été publié par l'ANSM en juin 2011 et fait état de toutes les études qui ont été publiées à ce sujet ces dernières années.

Les études montrent des résultats contradictoires.

Afin d'évaluer le potentiel génotoxique des NPs, différents paramètres peuvent être étudiés grâce à des tests spécifiques :

- Potentiel mutagène : Test d'Ames, essai de mutation génique
- Potentiel photoclastogène : Essais d'aberration chromosomique, test de photoclastogénicité
- Potentiel génotoxique : Test des micronoyaux *in vitro* et *in vivo*
- Présence de lésions primaires de l'ADN : Test des comètes

5.2.4.1.1. Potentiel mutagène

Deux études sont décrites pour évaluer le potentiel mutagène des NPs :

Références	Test utilisé	Caractéristique NPs	Conclusion du test
Wahreit et al. (2007)	Test d'Ames selon l'OCDE 471	TiO ₂ de rutile enrobées TiO ₂ antase/rutile [] = 50 mg/mL Taille : 140 nm	Absence de potentiel mutagène → Test inapproprié (NPs incapables de procéder à l'endocytose) → particules de taille > 100 nm
Wang et al. (2007)	Essai de mutation génique sur cellules de lymphoblaste humain	TiO ₂ [] = 2.5µg/mL Taille : 6.5 nm	Potentiel mutagène des NPs

Tableau 5 : Résumé des études sur le potentiel mutagène:

Concernant le potentiel mutagène, nous avons deux études dont la conclusion est en contradiction : L'une conclue à une absence de potentiel mutagène des NPs tandis que l'autre conclue à un potentiel mutagène des NPs étudiées.

5.2.4.1.2. Potentiel photoclastogène

Deux études sont décrites pour évaluer le potentiel photoclastogène des NPs, c'est-à-dire la capacité à engendrer des cassures chromosomiques sous UV, ainsi qu'une étude pour évaluer la présence d'aberration chromosomique :

Références	Test utilisé	Caractéristique NPs	Conclusion du test
Wahreit et al. (2007)	Essai d'aberration chromosomique sur CHO selon l'OCDE 471	TiO ₂ de rutile enrobées TiO ₂ antase/rutile [] = 50 mg/mL Taille : 140 nm	Absence d'aberration chromosomique → particules de taille > 100 nm
Theogaraj et al. (2007)	Test d'aberration chromosomique en présence et absence d'UV-B et UV-A sur CHO	TiO ₂ enrobées avec des particules organique et inorganique des formes anatase, rutile ou en mélange [] = 800 à 5000 µg/mL Taille : 14 à 60 nm	Pas d'aberration chromosomique indiquant l'absence de potentiel photoclastogène
Dufour et al. (2006)	Test de photoclastogénicité sur CHO avec simulation de rayonnement solaire	NPs de ZnO Taille < 200 nm	Résultats positifs

Tableau 6: Résumé des études sur le potentiel photoclastogène

Sur les 3 tests, 2 concluent à une absence d'aberration chromosomique tandis qu'un des tests est positif. Cette fois encore, les études montrent des résultats contradictoires

5.2.4.1.3. Potentiel génotoxique

Six études qui évaluent le potentiel génotoxique des NPs à l'aide d'un **test des micronoyaux** sont répertoriées dans le rapport de l'ANSM et toutes concluent à une augmentation du nombre de micronoyaux.

Deux de ces tests comparent des NPs de TiO₂ à des particules de taille submicroniques de TiO₂. Il en ressort pour ces 2 tests une augmentation du nombre de micronoyaux dans le cas des NPs alors qu'aucune augmentation du nombre de micronoyaux n'est observée dans le cas des particules qui ont une taille supérieure à 200 nm.

5.2.4.1.4. Présence de lésions primaires de l'ADN

Les six études répertoriées dans le rapport de l'ANSM qui utilisent un test des comètes démontrent la présence des dommages primaires à l'ADN. Que ce soit *in vivo* ou *in vitro*, avec des NPs de ZnO ou de TiO₂, toutes concluent en ce sens.

5.2.4.1.5. Etude de Landsiedel *et al* (2010)

En 2010, Landsiedel *et al.* [40] publient une étude qui regroupe 3 tests :

- Test de Ames
- Test des micronoyaux
- Test des comètes

C'est l'étude jugée la plus pertinente à ce jour puisqu'elle utilise des NPs qui correspondent à celles commercialisée pour un usage cosmétique et qu'elle comprend des tests réalisés *in vivo* et *in vitro* de génotoxicité menés selon les BPL et les lignes directrices de l'OCDE : (Cf tableau 7)

Bien que l'étude soit jugée la plus pertinente à ce jour, elle reste critiquable. Cependant, les résultats des tests vont à l'encontre de la plupart des études faites auparavant. Cette étude montre l'importance du choix des NPs pour la réalisation des tests.

		TiO ₂		ZnO	
Propriétés des NPs	Nom	T lite SF	T lite Max	Z Cote HP1	Z Cote max
	Forme	Rutile	Rutile		
	Enrobage	hydroxyde d'Aluminium et de diméthicone/copolimère méthicone (78 à 89% de TiO ₂)	Diméthoxydiméthylsilane/ polymère de triéthoxycaprylsilane de silice hydraté et d'hydroxyde d'aluminium (69 à 73% de TiO ₂)	Triéthoxycaprylsilane (96 à 99% de ZnO)	diméthoxydiphénylsilane/ polymère de triéthoxycaprylsilane
Test d'Ames	Système d'activation métabolique (+)	Faible effet bactériotoxique Pas d'augmentation de mutation	Pas d'effet bactériotoxique Pas d'augmentation de mutation		Pas d'effet bactériotoxique Pas d'augmentation de mutation
	Système d'activation métabolique (-)	Pas d'effet bactériotoxique Pas d'augmentation de mutation	Pas d'effet bactériotoxique Pas d'augmentation de mutation		Pas d'effet bactériotoxique Pas d'augmentation de mutation
	Conclusion	Pas d'activité mutagène des NPs, Test qui semble inadapté pour l'évaluation du potentiel mutagène des NPs car les cellules eucaryotes sont incapables de procéder à l'endocytose			
Test des micronoyaux	In vitro OCDE 487	Aucune augmentation du nombre de micronoyau après 4 et 24h pour des doses allant de 18,8 à 300 µg/mL			
	In vivo OCDE 474			Pas de formation de micronoyaux dans la moelle osseuse des souris	
		Pas de dommages chromosomiques			
Test des comètes sur cellules pulmonaires		dose d'exposition : 0 à 10 mg/m ³ Test des comètes 3 semaines après la dernière exposition Absence de dommage à l'ADN dans les poumons des rats traités			
		Le test des comètes doit être réalisé dans les 4 heures après le dernier traitement, sans quoi les lésions peuvent avoir été réparées ou les cellules tuées par nécrose ou apoptose			

Tableau 7: Résumé de l'étude de Landsiel et al. (2010)

5.2.5. Mécanismes de génotoxicité des NPs

5.2.5.1. Mécanismes indirects de génotoxicité du TiO₂

Le TiO₂, présente une activité photocatalytique ayant des applications environnementales comme l'élimination de polluants organiques dans l'eau et dans l'air, ou l'auto nettoyage des surfaces.

Lorsque TiO₂ est soumis à une illumination UV, se produit la formation de paires électron-trou. Les porteurs de charge ainsi créés peuvent, s'ils ne se recombinent pas, être piégés par le titane ou les groupements hydroxyles de surface. En présence d'oxygène et d'eau, les porteurs piégés forment alors des radicaux libres qui sont des espèces très oxydantes susceptibles de minéraliser les polluants organiques [41].

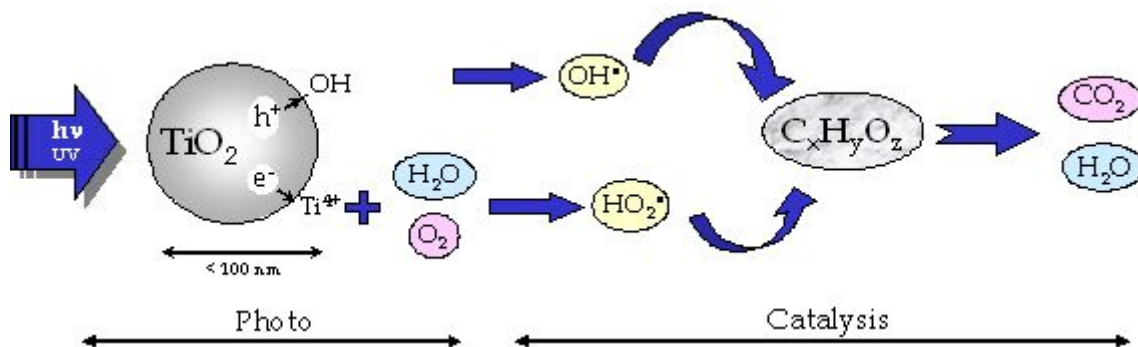


Figure 15 : Activité photocatalytique du TiO₂

Ces propriétés ne sont pas recherchées et sont même évitées dans les produits de protection solaire car ils génèrent des espèces réactives à l'oxygène pouvant ainsi léser l'ADN ou endommager des molécules biologiques telles que les lipides insaturés, les protéines. Il peut alors y avoir formation d'un radical hydroxyle •OH très réactif et aussi de l'oxygène singulet, une espèce réactive de l'oxygène non radicalaire. Le radical hydroxyle fortement réactif est capable de réagir efficacement avec le 2-désoxyribose de l'ADN pour engendrer des cassures simple brin et avec les bases nucléiques de l'ADN et de produire ainsi des bases modifiées. Une des lésions prédominantes engendrées par le radical hydroxyle dans l'organisme, correspond à la 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) par oxydation de la guanine.

Les lésions 8-oxoG peuvent être mises en évidence par un test des comètes modifié ou par CLHP couplée à une détection électrochimique ou une spectrométrie de masse.

On peut aussi mettre en évidence les effets moléculaires du stress oxydant en mesurant :

- L'activité d'enzymes oxydantes telles que la superoxyde dismutase ou la catalase
- Les piègeurs des espèces réactives à l'oxygène (ERO)
- Le taux en glutathion
- Les marqueurs de la peroxydation lipidique

De nombreuses études ont tenté de démontrer le mécanisme de génotoxicité des NPs de ZnO et de TiO₂ en utilisant ces tests.

5.2.5.1.1. Etude in vitro sur le stress oxydant :

Dans le rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques, trois études utilisant le test de comètes modifié dans le but de mettre en évidence le mécanisme génotoxique des NPs sont répertoriées. Ces études sont réalisées en l'absence de rayonnement UV.

Références	Type de cellule	Caractéristiques des NPs	Conclusion sur le test
Gurr et al (2005)	Cellules BEAS-2B	TiO ₂ anatase Taille : 10 et 20 nm	- dommages oxydatif à l'ADN - Peroxydation lipidique - Augmentation de H ₂ O ₂ et NO - Effets non retrouvés avec particule de taille > 200 nm et NPs de TiO ₂ rutile (sauf pour l'augmentation de H ₂ O ₂)
Reeves et al (2008)	Cellules de poisson GFSk-S1	TiO ₂ anatase Taille : 5 nm	- induction de dommages à l'ADN - présence du radical [•] OH
Shulka et al (2001)	Cellules épidermiques humaines A431	TiO ₂ anatase Dose de 8 à 80µg/mL	- dommage oxydatif à l'ADN - Augmentation de la production d'ERO - Diminution du taux de glutathion - Augmentation dose-dépendante du taux de H ₂ O ₂

Les NPs de TiO₂ forme anatase sont capables de générer des espèces radicalaires en absence d'activation par les UV.

Les 3 études concluent que les NPs de TiO₂ anatase entraînent des dommages oxydatif à l'ADN.

5.2.5.1.2. Relation entre les propriétés photocatalytiques des NPs de TiO₂ et leur phototoxicité :

Sayes et al (2006) grâce à une méthode de chimioluminescence, montrent que les NPs sous la forme anatase ont des propriétés photocatalytiques plus importantes que celles du mélange anatase/rutile ou rutile seule. La forme rutile seule n'entraîne la génération d'un stress photooxydant qu'à des concentrations élevées (1.5 et 3 mg/mL)

5.2.5.1.3. Etudes in vivo sur le stress oxydant :

Deux études sont réalisées sur des souris en 2009 :

Références	Test	Caractéristiques des NPs	Conclusion sur le test
Wu et al (2009)	Mesure de la SOD et de la MDA chez souris hairless	-TiO ₂ : anatase (4 et 10 nm) rutile (25,60 et 90 nm) mixte (21 nm)	Diminution de l'activité de la SOD et augmentation des taux de MDA dans la peau et le foie des souris (plus important pour la forme anatase)
Trouillet et al (2009)	Mesure de la 8oxoG par CLHP	TiO ₂ mixte 21 nm	Augmentation du taux de 8 oxoG dans le foie à forte dose (500mg/Kg)

Ces 2 études in vivo confirment les données préalablement observées in vitro.

5.2.5.1.4. Relation taille activité :

L'étude de Jiang *et al.* (2008) a pour but d'évaluer la relation entre les propriétés physicochimiques (taille, surface d'activité, forme cristalline) des NPs de TiO₂ et le potentiel de génération d'un stress oxydant (évalué en utilisant la sonde fluorescente carboxyH₂DCFDA).

Les résultats indiquent :

- Les particules d'une taille de 30 nm montrent la plus forte activité en matière de génération d'ERO. Les auteurs précisent que cette forte activité semblerait être corrélée aux propriétés photocatalytiques du TiO₂ qui ont été montrées comme étant plus importantes à une taille comprise entre 25 et 40 nm.
- Il y a une relation entre la taille et la génération d'ERO : pour les tailles inférieures à 10 nm et supérieures à 30 nm, l'activité des particules générant des ERO reste relativement constante alors que pour des tailles de 10 à 30 nm, les auteurs observent une augmentation de l'activité en termes de génération d'ERO.

5.2.5.2. Mécanisme indirect de génotoxicité du ZnO

Dans la littérature, on retrouve peu d'études concernant les mécanismes de génotoxicité des NPs de ZnO.

Sharma *et al* (2008) étudient la génération d'un stress oxydant des NPs de ZnO d'une taille de 30 nm sur une lignée cellulaire épidermique humaine (A431). Les conclusions de l'étude sont :

- Diminution de l'activité de la catalase et de la SOD pour des concentrations de 0.08 et 8 µg/mL
- Diminution du taux de glutathion pour des concentrations de 0.08 et 8 µg/mL
- Augmentation de H₂O₂ pour une concentration de 0.008µg/mL

Huang *et al* (2010) montrent la production d'ERO par des NPs de ZnO in vitro dans des cellules épithéliales bronchiques humaines (BEAS-2B) ainsi que l'augmentation des taux de calcium intracellulaire.

5.2.5.3. Mécanisme direct de génotoxicité des NPs

En 2010, Li *et al* montrent la présence de dommages directs à l'ADN dans le foie de souris CD1, après traitement quotidien sur 14 jours avec des NPs de TiO₂ sous forme anatase (taille : 5 nm) à différentes doses allant de 5 à 150 mg/Kg).

Les résultats de l'étude sont les suivants :

- Une liaison du métal titane (Ti⁴⁺) avec les nucléotides est présente dans le foie.
- Le Ti⁴⁺ se lie à trois atomes d'oxygène ou d'azote et deux atomes de phosphore.
- Les NPs TiO₂ sous forme anatase (taille de 5 nm) causent des changements dans la conformation de l'ADN dans le foie de souris traitées aux doses de 50, 100 et 150 mg/kg pc.

5.2.5.4. Conclusion sur les mécanismes de génotoxicité

Malgré le nombre d'études, il n'est pas possible de conclure de manière générale sur le potentiel génotoxique des NPs de TiO₂ et de ZnO. L'évaluation doit être réalisée au cas par cas.

L'induction de dommages à l'ADN par les NPs de TiO₂ est expliquée par les auteurs des études comme résultant d'un mécanisme indirect de génotoxicité : la formation d'un stress oxydant

généralant la formation d'ERO dont des espèces radicalaires (en particulier le radical hydroxyle •OH) susceptibles de causer des dommages à l'ADN et notamment l'oxydation des bases de l'ADN et des cassures des brins d'ADN.

Les NPs de TiO₂ possèderaient également un potentiel génotoxique direct.

5.2.6. Cancérogénicité et études de toxicité à long terme

Concernant le potentiel cancérogène des NPs de TiO₂, différentes études révèlent des résultats contradictoires.

En février 2006, un groupe consultatif du CIRC a réévalué la classification du dioxyde de titane qui était considéré comme inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3). L'organisme l'a re-classifié comme « agent cancérogène possible pour l'homme (groupe 2B) ».

Le CIRC a analysé les données épidémiologiques disponibles, soit trois études de cohorte (Europe et États-Unis) et une étude cas-témoins d'une population (Montréal). Ces études n'ont pas permis de mettre en évidence une association entre l'exposition au TiO₂, telle qu'elle était susceptible de se produire au cours des dernières décennies en Europe et en Amérique du Nord, et le risque de cancer. Cependant, le CIRC mentionne que les études étaient limitées méthodologiquement en ce qui concerne la classification des expositions, la dimension des particules et l'enrobage.

La cancérogénicité des NPs de TiO₂ a été testée par diverses voies d'exposition (inhalation, orale, intra-trachéale, injections) chez plusieurs espèces animales (rat, souris). Une augmentation des tumeurs bénignes et malignes a été constatée chez le rat femelle (inhalation) ainsi qu'une augmentation des adénomes pulmonaires à forte dose chez les rats femelle et mâle. Deux autres études par inhalation chez le rat et une chez la souris se sont avérées négatives. Aucune augmentation de la fréquence de tumeur cancéreuse n'a été observée par les autres voies chez le rat et la souris.

6. Les solutions apportées par l'industrie cosmétique pour contrer la toxicité des NPs

L'idée est de contrôler les paramètres des NPs ou de les fixer a minima. Il s'agit par exemple de faire en sorte que les NPs s'agrègent plutôt qu'ils ne s'agglomèrent ou de les produire en solution liquide plutôt qu'en poudre. On peut contrôler l'effet photocatalytique du TiO₂ dans les produits solaires en les enrobant, doper les nanoparticules qui ont tendance à se dissoudre très vite.

6.1. Dopage des NPS

Afin d'optimiser l'absorption de l'énergie solaire, on cherche à modifier l'activité optique en rapprochant ces seuils de la partie visible du spectre. On peut alors doper le TiO₂ par des hétéroéléments (N, Fe, C, S,...). Le dopage au manganèse est largement utilisé par les industriels en cosmétologie.

Pour des applications de protection solaire, le facteur d'atténuation optique mesuré, qui permet d'évaluer l'efficacité du composé, est très supérieur à celui des matériaux utilisés dans les produits commerciaux. Les nanoparticules devront être recouvertes d'une couche de passivation minérale bloquant leur réactivité, déjà couramment utilisée chez les industries cosmétiques [42].

Le dopage des NPs aurait aussi un rôle dans l'atténuation du stress photo-oxydant.

6.2. Enrobage

Pour prévenir des effets génotoxiques, les industriels enrobent les NPs avec :

- Des substances organiques : alcoxytitane, silane, méthyl polysiloxanes
- Des substances inorganiques : Alumine, silice, zircon, diméthicone

Ces enrobages empêchent et réduisent la formation d'ERO avant qu'elles puissent réagir avec les autres substances de la formule et les molécules viables de la peau.

Certains enrobages semblent plus efficaces que d'autre vis-à-vis l'activité photocatalytique. Tiano *et al* en 2010 démontrent que l'enrobage d'alumine est un des plus efficaces.

Aujourd'hui, il est estimé que 80 % des NPs dans les produits solaires sont enrobés.

6.3. Ajout de systèmes anti oxydants

Pour lutter contre les ERO, les industriels utilisent aussi des antioxydants tels que la vitamine E, l'acide ascorbique ou encore la bêta-carotène.

6.4. Utilisation de la forme rutile

La forme rutile est plus dense et plus stable thermodynamiquement que l'anatase. Les études de génotoxicité ont montré que la forme anatase des NPs de TiO₂ possède un potentiel photocatalytique plus important que la forme rutile. De même, la cytotoxicité de l'anatase est plus importante que celle du rutile.

Afin de minimiser les risques de génotoxicité et de cytotoxicité, les industriels utilisent donc plus souvent la forme rutile dans les produits solaires.

6.5. Substitution

Les produits solaires n'utilisent pas tous des filtres minéraux. En effet, l'utilisation des filtres organiques est une alternative. Ceux-ci présentent toutefois une protection limitée (SPF de 30 au maximum), se dégradent à la lumière et peuvent être des « perturbateurs endocriniens ».

CONCLUSION

Les dangers des nanoparticules sont essentiellement liés aux mêmes raisons qui en font l'intérêt : faible taille, propriétés de surface, état quantique, migration, agrégation, mutation, création des radicaux libres.... Ces nouvelles technologies sont sujettes à controverse en raison des problèmes de santé ou d'environnement qu'elles peuvent présenter.

Depuis déjà quelques années, certains fabricants utilisent des NPs de ZnO et de TiO₂ dans les crèmes solaires dans un but esthétique et afin d'augmenter l'indice de protection. Ces NPs semi-conductrices atténuent les rayonnements UV par une combinaison d'absorption, de déflexion et de diffusion de la lumière. La taille nanométrique (< 30 nm) est indispensable pour que la crème reste transparente. En Europe, l'utilisation des nanomatériaux en cosmétique est couverte par le Règlement des produits cosmétiques (CE) n°1223/2009. La partie qui concerne les NPs est plutôt aboutie, en comparaison aux réglementations d'autres secteurs (pharmaceutique, alimentaire, technologies...), mais elle reste cependant très « floue ».

Malgré les guides de recommandations sur la caractérisation des NPs et les exigences requises au niveau réglementaire sur le contrôle des NPs, aucune méthode aujourd'hui n'est harmonisée et aucune méthode n'est officielle.

On reproche aujourd'hui aux NPs d'être si petites qu'elles pourraient traverser la barrière cutanée (par voie intra, intercellulaire ou via les follicules pileux) et donc potentiellement avoir une activité systémique (interagir avec les molécules de l'organisme et modifier le métabolisme naturel).

Les mécanismes proposés dans la littérature seraient probablement communs aux différentes NPs. On peut ajouter que les NPs de TiO₂ présentent des propriétés photocatalytiques (propriétés susceptibles de générer un stress oxydant après exposition aux rayonnements ultra-violet) qui seraient aussi impliquées dans la génotoxicité des NPs de TiO₂. Par ailleurs, des effets génotoxiques directs ont également été rapportés sans que le mécanisme d'action mis en jeu et la nature des produits de modification de l'ADN ainsi formés soient clairement explicités par les auteurs.

Les NPs de TiO₂ utilisées dans les produits cosmétiques sont la plupart du temps enrobées et peuvent être également dopées, afin de diminuer les effets du stress oxydant et des systèmes antioxydants sont ajoutés dans les formulations. De plus, la forme anatase du TiO₂ étant considérée comme susceptible de produire plus de stress photo-oxydant, les produits cosmétiques ne contiennent généralement que le TiO₂ sous la forme rutil ou d'un mélange anatase/rutil. Toutefois, une étude a montré une réactivité plus importante pour le mélange anatase/rutil par rapport aux formes anatase et rutil seules (Van der Meulen *et al.*, 2007).

L'étude récente de Landsiedel *et al.* (2010) [40] est intéressante puisque les NPs utilisées sont représentatives de celles pouvant se trouver dans les crèmes solaires. Cette étude montre des résultats de génotoxicité négatifs. Dans cette étude, à la différence de nombreux travaux issus de la littérature scientifique, les particules étudiées sont caractérisées précisément.

La plupart des études disponibles actuellement ne prennent pas en compte l'ensemble des paramètres suscités et pouvant être impliqués dans la modulation des réponses.

Dans son rapport relatif aux nanoparticules dans les produits cosmétiques, l'ANSM conclut qu'au stade des connaissances actuelles, il n'est pas possible de statuer de manière générale sur le potentiel génotoxique des NPs de TiO₂ enrobées et/ou dopées utilisées dans le cas particulier des produits cosmétiques et qu'il convient de disposer d'études appropriées au cas par cas. [6]

BIBLIOGRAPHIE

- [1] «consoglobe,» [En ligne]. Available: <http://www.consoglobe.com/nanoparticules-cosmetiques-danger-3857-cgde> .
- [2] s. canada, «www.sc-hc.gc.ca,» [En ligne].
- [3] ANSM, «règlement cosmétique, Chapitre I, Article 2, point k».
- [4] «VeilleNano,» [En ligne]. Available: <http://veillenanos.fr/wakka.php?wiki=DeclarationObligatoireNanoFrance>.
- [5] A. Duchesne, Analyse des stratégies de positionnement vert dans le secteur de produits cosmétiques au Québec : Cas des shampoings, 2013.
- [6] AFSSAPS, «Rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétique,» Juin 2011.
- [7] «Skindeep,» [En ligne]. Available: <http://www.ewg.org/skindeep/>. [Accès le décembre 2014].
- [8] «VeilleNanos,» [En ligne]. Available: <http://www.veillenanos.fr>.
- [9] Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments, «Document de référence Monographie sur les écrans solaires, Version 2.0,» juillet 2013.
- [10] «Opinion on Titanium Dioxide (nano form) SCCS/1516/13,» 22 April 2014.
- [11] «http://fr.wikipedia.org/wiki/Dioxyde_de_titane,» [En ligne]. Available: http://fr.wikipedia.org/wiki/Dioxyde_de_titane.
- [12] «Opinion on Zinc oxide (nano form) SCCS/1489/12,» 11 December 2012.
- [13] «http://fr.wikipedia.org/wiki/Oxyde_de_zinc,» [En ligne]. Available: http://fr.wikipedia.org/wiki/Oxyde_de_zinc .
- [14] M. Finnegan, H. Zhang et a. B. J.F., «Phase stability and transformation in titania nanoparticles in aqueous solutions dominated by surface energy.,» *Phys. Chem*, 2007.
- [15] «Les Fondamentaux de la Cristallisation et de la Précipitation - Version 1.7 -,» 2011.
- [16] IRAMIS, «Nanoparticules par pyrolyse laser,» 2006.
- [17] Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, «Nanotechnologie,» [En ligne]. Available: <http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/nanotechnology.html>. [Accès le décembre 2014].
- [18] N. Herlin-Boime, I. Michaud-Soret, C. Fauquant, L. Armand et M. Carrière, «De la synthèse des nanoparticules de TiO₂ à l'étude de leur comportement,» octobre 2013.
- [19] «les nanotechnologies une technologie de pointe /la-fabrication-des-nanotechnologie,» [En ligne]. Available: <http://nanotechnologie-medecine.webnode.fr/les-nanotechnologie-une-technologie-de-pointe-/la-fabrication-des-nanotechnologie/>.

- [20] INRS, «Fiche dioxyde de titane,» [En ligne].
- [21] D. H. Kim, H. S. Park, S.-J. Kim et K. S. Lee, «Synthesis of Novel TiO₂ by Mechanical Alloying and Heat Treatment-derived Nanocomposite of TiO₂ and NiTiO₃,» vol. 106, n° 11 - 2, p. 29.
- [22] D. D, «Nanofluides, l'efficacité à la hausse,» 2008.
- [23] technologique, Rescoll centre, «Dossier Technique : Le Procédé Sol-Gel,» 2009.
- [24] N. Pesika, Z. Hu, K. Stebe, P. Searson, J. Phys et C. B, «BINDING AGENT AFFECT ON THE STRUCTURAL AND OPTICAL PROPERTIES OF ZnO NANOPARTICLES,» 2002.
- [25] Intertek, «Nanomatériaux et réglementation européenne - De nouveaux défis».
- [26] L. Thomas, R. Gert, G. Douglas, C. LUIGI, R. Francois, G. Peter et K. Christophe, «Requiere ment on measurements for the implementation of the Europe commission definition of the term "nanomaterial",» 2012.
- [27] INERIS, «Recommandation n° 2011/696/UE du 18/10/11 relative à la définition des nanomatériaux,» 2011.
- [28] «Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain,» *EFSA Journal*, vol. 1, 2011.
- [29] «Diffraction des rayons X,» [En ligne]. Available: http://cristallographie.free.fr/?title=Diffraction_des_rayons_X . [Accès le Décembre 2014].
- [30] T. Theivasanthi, «Titanium dioxide (TiO₂) Nanoparticles - XRD Analyses».
- [31] Malvern, «Light Scattering Techniques For The Characterisation of Nanoparticles and Molecules,» 2014.
- [32] Horiba scientifique, «Produits pour la caractérisation des particules,» [En ligne]. Available: <http://www.horiba.com/fr/scientific/products/particle-characterization/technology/dynamic-light-scattering/>. [Accès le Décembre 2014].
- [33] Š. e. al, «Effect of engineered TiO₂ and ZnO nanoparticles on erythrocytes, platelet-rich plasma and giant unilamellar phospholipid vesicles,» *BMC Veterinary Research*, 2013.
- [34] J.-M. Haussonne, «Céramiques et verres: principes et techniques d'élaboration,» *Presses Polytechniques et Universitaires Romandes*, 2005.
- [35] S. LEBRETTE, «Influence de l'éthanol sur la dispersion du rutile en milieu aqueux, Elaboration de couches céramiques par électrophorèse,» 2002.
- [36] N. PROUST, «Produits solaires et nanoparticules. ATC. Conférence CNanoS.,» 2014.
- [37] Afsset, «« Nanomatériaux et exposition du consommateur » Saisine n°2008/005 - Version finale,» 2010.
- [38] «Surface corporelle,» [En ligne]. Available: Site internet :

http://fr.wikipedia.org/wiki/Surface_corporelle.

[39] OCDE, «OECD/OCDE 428 LIGNE DIRECTRICE DE L'OCDE POUR LES ESSAIS DE PRODUITS CHIMIQUES Absorption cutanée : méthode in vitro,» 2004.

[40] L. R, L. M.H, V. R. B, S. M, W. K et C. S., «Gene toxicity studies on titanium dioxide and zinc oxide nanomaterials used for UV-protection in cosmetic,» 2010.

[41] Laboratoire de Chimie Physique d'Orsay, Université de Paris-Sud, «Photocatalyse : Dioxyde de Titane modifié -».

[42] P. Simon, B. Pignon, B. Miao, S. Coste, B. Bouchet-Fabre, P. Jegou, S. Marguet, Y. Leconte, C. Reynaud et N. Herlin-Boime, «Un nouveau composé aux propriétés intéressantes d'absorption optique dans le domaine visible : TiO».

[43] M. Z. H. a. B. J. Finnegan, «Phase stability and transformation in titania nanoparticles in aqueous solutions dominated by surface energy,» *J. Phys. Chem*, 2007.

Résumé

L'utilisation de NPs dans les produits cosmétiques est de plus en plus fréquente, notamment dans les produits solaires. En effet le TiO_2 et le ZnO constituent de très bons filtres minéraux et permettent d'obtenir une bonne protection solaire.

Dans un souci d'esthétique mais aussi d'efficacité, les industriels les utilisent aujourd'hui à l'échelle nanométrique. Mais depuis quelques années, leur utilisation massive fait polémique. Après une première saisie de l'AFSSAPS (aujourd'hui ANSM) en 2005, puis une seconde en 2008 par la direction générale de la santé, un rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques a été publié en juin 2011.

Une analyse des données scientifiques relatives à la pénétration cutanée, la génotoxicité et la cancérogénèse des NPs de TiO_2 et de ZnO a été effectuée.

Les études scientifiques ne montrent pas de pénétration cutanée du TiO_2 pour les peaux saines mais ne permettent pas de tirer de conclusion pour les peaux lésées, par exemples par des coups de soleil. Les études de génotoxicité et de cancérogénèse issues de la littérature scientifique donnent également des résultats contradictoires. Enfin, en l'absence de conclusion claire, l'ANSM déconseille d'utiliser sur le visage ou dans des locaux fermés les cosmétiques contenant des nanoparticules et se présentant sous forme de spray.

En attendant d'en connaître plus sur la toxicité des NPs, la réglementation évolue. A compter de 2014, les crèmes solaires contenant des NPs doivent le signaler sur la liste de leurs ingrédients. De plus, les produits cosmétiques contenant des nanomatériaux doivent être notifiés par les industriels à la Commission six mois avant leur mise sur le marché. Enfin, la réglementation prévoit de sortir un catalogue e tous les nanomatériaux utilisés dans les produits cosmétiques mis sur le marché.

Abstract

NPs use in cosmetic products is more and more regular, especially when it comes to solar substances. Indeed, TiO_2 and ZnO are very natural good mineral filters allowing a great solar protection.

In a matter of esthetic as well as efficiency, industrials use them nowadays in a nanometric scale. However, for few years now, their massive use has been a controversial subject. Two seizure later (the first in 2005 by AFSSAPS, the second in 2008 made by the general direction of health), a report about nanomaterials in cosmetics has been published in June 2011.

An analysis of scientist data concerning NPs dermal, genotoxicity and carcinogenesis has been performed. Scientist studies don't show TiO_2 dermal on healthy skins but it doesn't allow to advance conclusion about injured skins, for exemple by sunburns.

Genotoxicity and carcinogenesis studies form scientist literature resulted on a contradictory way. Considering this lack of real conclusion, the ANSM encourage not to use spray NPs directly on face or in shut room. Waiting for more results on Nps toxicity, regulation is still evolving

From 2014, solar cream containing NPs have to notify it on ingredients list. Moreover, cosmetic products containing nano materials have to be notified by industrials to the Commission 6 months before their market arrivals. Finally, regulation planifies to edit a catalog composed by all nanomaterials used in cosmetic goods on the market.