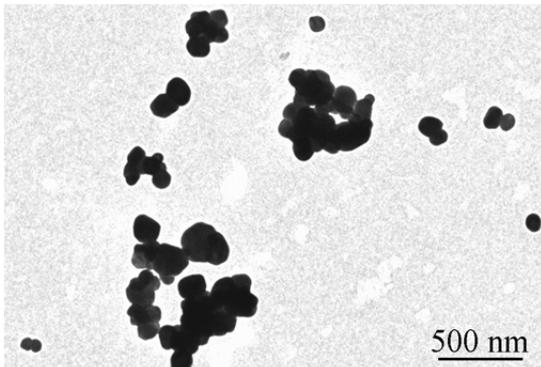


Communiqué de presse – 20 janvier 2017

SOUS EMBARGO JUSQU'AU 20 JANVIER 2017 A 11h (heure française)

Additif alimentaire E171 : les premiers résultats de l'exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane

Des chercheurs de l'Inra et leurs partenaires¹ ont étudié les effets d'une exposition orale au dioxyde de titane, un additif alimentaire (E171) utilisé de façon courante, en confiserie notamment. Ils montrent pour la première fois chez l'animal que le E171 pénètre la paroi de l'intestin et se retrouve dans l'organisme. Des troubles du système immunitaire liés à l'absorption de la fraction nanoparticulaire de l'additif ont été observés. Par ailleurs, les chercheurs montrent qu'une exposition orale chronique au E171 induit de façon spontanée des lésions prénéoplasiques dans le côlon, un stade non malin de la cancérogenèse, chez 40% des animaux exposés. De plus, le E171 accélère le développement de lésions induites expérimentalement avant exposition. Ces résultats témoignent d'un effet initiateur et promoteur des stades précoces de la cancérogenèse colorectale, sans toutefois permettre d'extrapoler ces conclusions à l'Homme et pour des stades plus avancés de la pathologie. Ces résultats sont publiés dans *Scientific Reports* le 20 janvier 2017.



Micro et nanoparticules de dioxyde de titane (E171). © Inra-Toxalim

Utilisé dans divers domaines (cosmétique, crèmes solaires, peintures et matériaux de construction), le dioxyde de titane (ou TiO₂) est aussi un additif très courant dans l'industrie agroalimentaire (connu sous le nom E171 en Europe) pour ses propriétés de colorant blanc et d'opacifiant. Il est utilisé dans des bonbons, des produits chocolatés, biscuits et chewing-gums, ainsi que dans des compléments alimentaires. Il est également présent dans des dentifrices et des produits pharmaceutiques. Composé de micro- et de nanoparticules, le E171 n'est cependant pas soumis à l'étiquetage « nanomatériau » puisqu'il n'est pas composé à

plus de 50% de nanoparticules (en général 10 à 40%). Une évaluation du risque a été réalisée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) pour une exposition par inhalation au dioxyde de titane (exposition professionnelle) ; elle a conduit au classement dans le groupe 2B, c'est-à-dire cancérogène possible pour l'Homme.

Aujourd'hui, une préoccupation de la société concerne l'exposition orale au E171, en particulier chez l'enfant dont l'exposition est importante en raison d'une forte consommation de confiseries. Les chercheurs de l'Inra ont étudié le produit dans son ensemble (c'est-à-dire un mélange de micro- et

¹ Les partenaires de l'Inra pour ces travaux : Anses, CEA-Université Grenoble-Alpes, Synchrotron SOLEIL, Luxembourg Institute of Science and Technology.

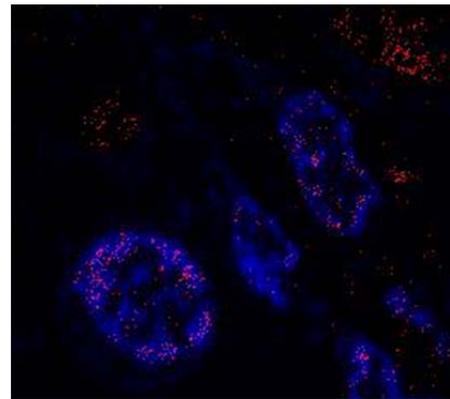
de nanoparticules) et ont aussi évalué l'effet de la seule fraction nanométrique par comparaison avec une nanoparticule modèle.

Le dioxyde de titane franchit la barrière intestinale et passe dans le sang

Les chercheurs ont exposé des rats au E171 (exposition orale) à une dose de 10 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, proche de l'exposition alimentaire humaine (données *European Food Safety Agency*, septembre 2016²). Ils montrent pour la première fois *in vivo* que le dioxyde de titane est absorbé par l'intestin et passe dans la circulation sanguine. Les chercheurs ont en effet retrouvé des particules de dioxyde de titane dans le foie des animaux.

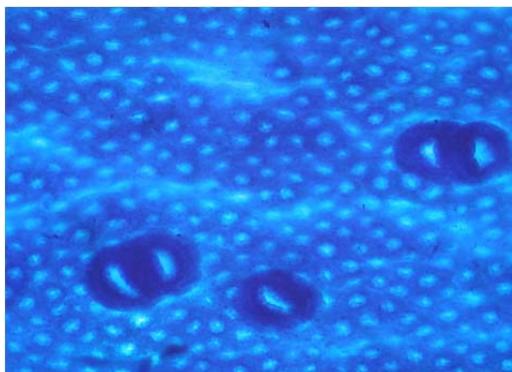
Le dioxyde de titane altère la réponse immunitaire intestinale et systémique

Des nanoparticules de dioxyde de titane sont présentes dans la paroi de l'intestin grêle et du côlon, et se logent dans le noyau des cellules immunitaires des plaques de Peyer, un site inducteur des réponses immunitaires dans l'intestin. Les chercheurs montrent un déséquilibre des réponses immunitaires, allant d'un défaut de production de cytokines dans les plaques de Peyer au développement d'un terrain micro-inflammatoire dans la muqueuse du côlon. Dans la rate, représentative de l'immunité systémique, l'exposition au E171 augmente la capacité des cellules immunitaires à produire des cytokines pro-inflammatoires lorsqu'elles sont activées *in vitro*.



Éléments de titane (points rouges) dans les cellules immunitaires de l'intestin grêle de rat. © LIST

L'exposition orale chronique au dioxyde de titane a des effets initiateur et promoteur des stades précoces de la cancérogenèse colorectale



Trois lésions préneoplasiques sur l'épithélium du côlon de rat. © Inra-Toxalim

Les chercheurs ont soumis les rats à une exposition orale chronique au dioxyde de titane, dans l'eau de boisson et pendant cent jours. Dans un groupe de rats préalablement traités avec un cancérigène expérimental, l'exposition a conduit à l'augmentation de la taille des lésions préneoplasiques. Dans un groupe de rats sains exposés à l'additif E171, 4 animaux sur 11 ont spontanément développé des lésions préneoplasiques sur l'épithélium intestinal dans le côlon. Les animaux non exposés n'ont présenté aucune anomalie à la fin des cents jours de l'étude. Ces résultats indiquent un effet initiateur et aussi promoteur du E171 sur les stades précoces de la cancérogenèse colorectale chez l'animal.

Ces études démontrent pour la première fois que l'additif E171 est une source de nanoparticules de dioxyde de titane pour l'intestin et le reste de l'organisme, avec des effets sur les fonctions immunitaires et sur le développement de lésions préneoplasiques dans le côlon. Ces premiers résultats justifient une étude de cancérogenèse selon les lignes directrices de l'OCDE, afin de compléter ces observations à un stade plus avancé de la pathologie. Ils fournissent de nouvelles données pour l'évaluation du risque de l'additif E171 pour l'Homme.

² Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal* 2016;14(9):4545.

Ces travaux ont été menés dans le cadre du projet NANOGUT, financé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre du Programme national de recherche en environnement-santé-travail (PNR EST) et coordonné par l'Inra.

Le contrat de thèse d'Université de Sarah Bettini a été financé par le Labex SERENADE.

Référence :

Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Sarah Bettini, Elisa Boutet-Robinet, Christel Cartier, Christine Coméra, Eric Gaultier, Jacques Dupuy, Nathalie Naud, Sylviane Taché, Patrick Grysan, Solenn Reguer, Nathalie Thieriet, Matthieu Réfrégiers, Dominique Thiaudière, Jean-Pierre Cravedi, Marie Carrière, Jean-Nicolas Audinot, Fabrice H. Pierre, Laurence Guzylack-Piriou et Eric Houdeau. *Scientific Reports*. 20 janvier 2017. DOI: 10.1038/srep40373

Contacts scientifiques :

Eric HOUDEAU

Coordonnateur du projet NANOGUT
eric.houdeau@inra.fr

Fabrice PIERRE

fabrice.pierre@inra.fr

Unité mixte de recherche Toxalim (Centre de recherche en toxicologie alimentaire)
Département scientifique « Alimentation humaine »
Centre Inra Toulouse- Midi Pyrénées

Contact presse :

Inra service de presse : presse@inra.fr – T. 01 42 75 91 86