



Nanoparticules dans l'alimentation - Interactions avec le microbiote intestinal, impacts sur la fonction barrière de l'intestin et devenir systémique.

Eric Houdeau, Bruno Lamas

► To cite this version:

Eric Houdeau, Bruno Lamas. Nanoparticules dans l'alimentation - Interactions avec le microbiote intestinal, impacts sur la fonction barrière de l'intestin et devenir systémique.. Innovations Agronomiques, INRA, 2019, 73, pp.81-90. 10.15454/AIH06G . hal-02282311

HAL Id: hal-02282311

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02282311>

Submitted on 9 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Nanoparticules dans l'alimentation - Interactions avec le microbiote intestinal, impacts sur la fonction barrière de l'intestin et devenir systémique

Houdeau E.¹, Lamas B.¹

¹INRA Toxalim UMR 1331, Equipe Endocrinologie et Toxicologie de la Barrière Intestinale (ENTeRisk), Université de Toulouse, INRA, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France.

Correspondance : eric.houdeau@inra.fr

Résumé

Les nanotechnologies dans l'alimentation recouvrent l'utilisation de nanoparticules (NPs, <100 nm) ajoutées directement à des denrées (additifs, encapsulation d'ingrédients), incorporées dans leurs emballages pour leur conférer des propriétés de barrière aux intrants (e.g., biocide) ou comme capteurs d'indésirables (pathogènes ou toxines). Qu'elles soient intentionnellement ajoutées dans les aliments ou au contact via leur emballage, les NPs sont soupçonnées de risques pour la santé. La nanodimension facilite le passage des barrières biologiques comme l'intestin. Des NPs s'accumulent dans le foie, la rate et le cerveau où leur forte réactivité chimique est source d'effets potentiellement toxiques. Dans l'intestin, les conséquences chroniques sur l'écologie et/ou l'activité métabolique du microbiote sont méconnues. A l'exemple du nano-Argent, leurs propriétés bactéricides sont susceptibles de fragiliser la santé de l'hôte compte tenu de l'importance du microbiote intestinal dans le développement et l'équilibre des fonctions digestives, immunitaires, métaboliques, cérébrales. Face aux applications actuelles ou promises des NPs dans des produits ultra-transformés, il est nécessaire d'évaluer les risques liés à leur ingestion. Cette démarche passe par l'évaluation des effets à long terme sur le microbiote et la fonction de barrière intestinale, les voies d'absorption et la caractérisation du potentiel de danger(s) lié à leur bioaccumulation dans l'organisme.

Mots-clés : Nanotechnologies, Additifs alimentaires, Risque sanitaire

Abstract: Nanoparticles in food - Interactions with the gut microbiota, impacts on gut barrier function and systemic fate

Nanotechnologies in food refer to the use of nanoparticles (NPs, <100 nm) added directly to foodstuffs (food additives, encapsulation of ingredients), incorporated into their packaging to gain in barrier properties (e.g., biocidal) or as sensors for unwanted substances (pathogens or toxins). Whether intentionally added in food or in contact via their packaging, oral NPs are suspected of being at risk for health. Nanodimension facilitates the passage of biological barriers like the intestine. NPs accumulate in the liver, spleen and brain where their high chemical reactivity is a source of potentially toxic effects. In the intestine, the chronic consequences on the ecology and/or the metabolic activity of the microbiota are unknown. Like the nano-silver, their bactericidal properties are likely to weaken the host health given the importance of the gut microbiota in the development and balance of digestive, immune, metabolic, and brain functions. In view of the current or promised applications of NPs in ultra-processed foodstuffs, it is necessary to evaluate the risks associated with their ingestion. This involves assessing the long-term effects on the gut microbiota and intestinal barrier function, the absorption pathways and the characterization of the danger potential(s) related to their bioaccumulation in the body.

Keywords: Nanotechnology, Food additives, Health risk

Introduction

De la production agricole et son environnement (produits phytosanitaires, préparation de semences, traitement des eaux usées), à la transformation des produits alimentaires et leur distribution (additifs alimentaires et emballages, indicateurs de fraîcheur, détecteurs de pathogènes), les nanotechnologies dans le secteur agro-alimentaire connaissent un essor considérable. En 2011, la commission européenne (CE) a défini un nanomatériau comme étant « un matériau naturel ou manufacturé ou formé accidentellement, contenant des particules libres, sous forme d'agrégats ou d'agglomérats, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm »¹. Leur intérêt technologique repose essentiellement sur la taille « nano » qui induit un rapport surface/volume élevé (dite surface spécifique) responsable de propriétés mécaniques, physico-chimiques et biologiques décuplées par rapport aux matériaux classiques de même nature. Ces nanomatériaux peuvent prendre une forme métrologique différente selon les propriétés recherchées (nanoparticules, nano-feuillets, nano-tubes et nano-fibres). En agrochimie, le principe repose sur une augmentation de l'absorption systémique par les plantes, la dispersion de plus faibles doses, une libération contrôlée de l'ingrédient actif (Parisi *et al.*, 2015 ; Kah *et al.* 2018). Cette utilisation à large échelle soulève cependant des inquiétudes, comme source diffuse et intentionnelle de NPs manufacturées dans l'environnement (pollution des sols, des eaux phréatiques) et une contamination en amont de la chaîne alimentaire (Kah *et al.*, 2018). Plus en aval, des additifs d'usages courants dans les produits alimentaires transformés exposent l'organisme de façon chronique à des NPs dont le potentiel de nocivité (impacts sur le microbiote, immunotoxicité, génotoxicité, cancérogenèse, distribution et effets systémiques) est au cœur d'un débat sur les risques potentiels pour la santé (revue dans Houdeau *et al.*, 2018). A l'échelle européenne, une obligation d'étiquetage des nanomatériaux dans l'alimentation a été imposée par le règlement INCO (information des consommateurs sur les denrées alimentaires²), modifié en 2015 par le règlement relatif aux nouveaux aliments (Novel Food³). Ce règlement mentionne que toute substance « nano » ajoutée aux aliments (et sans notion de seuil limite comme dans la définition de la CE) apparaisse clairement dans la liste des ingrédients.

1. Nanotechnologies dans l'alimentation : à quelles fins ?

Les additifs alimentaires sont des substances (organiques ou inorganiques) ajoutées intentionnellement aux aliments, solides ou liquides, pour exercer certaines fonctions technologiques spécifiques, qu'il s'agisse de colorer, de renforcer un arôme, de texturer ou de contribuer à la conservation des denrées, par exemple par des actions anti-oxydantes (revue dans Houdeau *et al.*, 2018). Parmi ces additifs, des NPs se retrouvent dans des agents de texture (agents anti-mottants) pour améliorer la fluidité de poudres alimentaires (e.g., sucre, sels, chocolat en poudre, soupes lyophilisées...), comme les oxydes de silicium (SiO₂, ou E551), les silicates d'aluminium (E559). On retrouve également des particules « nano » dans des colorants alimentaires, le plus connu étant le pigment blanc dioxyde de titane (TiO₂ ou E171) ou encore les oxydes de fer (FeO ou E172), noir, rouge ou jaune selon l'état d'oxydation, et l'argent (E174). En parallèle à ces particules minérales, obtenues par extraction et broyage de poudres jusqu'à la taille souhaitée (principe top-down de fabrication), l'innovation la plus importante apportée par les nanotechnologies concerne des nanomicelles de phospholipides (Pathakoti *et al.*, 2017). De

¹ RECOMMANDATION DE LA COMMISSION du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:FR:PDF>

² RÈGLEMENT (UE) No1169/2011 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:fr:PDF>

³ RÈGLEMENT (UE) 2015/2283 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015R2283&from=FR>

quelques dizaines de nanomètres de diamètre, elles sont utilisées pour incorporer des substances lipophiles/hydrophobes directement dans des produits alimentaires, à l'exemple de conservateurs naturels (coenzyme Q10) ou de substances à allégations santé (oméga-3, phytostérols, bêta-carotène, isoflavones, vitamines diverses). Passé ces additifs et ingrédients à valeur ajoutée, une autre utilisation des nanomatériaux concerne les matériaux au contact des denrées alimentaires (MCDA), notamment dans le développement de nouvelles matières pour le packaging alimentaire, issues de sources renouvelables et biodégradables (Youssef *et al.*, 2017). Les nanotechnologies apportent des propriétés « barrières » à ces nouveaux matériaux plus fragiles et moins protecteurs envers l'aliment que les matières plastiques traditionnelles d'origine pétrochimique. Des matériaux nanocomposites permettent un gain en résistance (nanotubes de carbone) ou en étanchéité (barrière aux gaz, à l'eau, aux UV). Des nano-argiles sont par exemple incorporées dans l'épaisseur du matériau support pour créer une « tortuosité » limitant le passage d'oxygène vers l'aliment. L'incorporation ou le revêtement avec des agents biocides (du nano-argent ou encore du TiO₂, anti-bactérien par photocatalyse) trouve des applications pour des sachets et barquettes « fraîcheur ». On retrouve enfin cette même démarche dans l'étiquetage « intelligent », quand des nano-senseurs renseignent sur l'état de conservation des denrées par la détection de contaminations microbiennes, d'un pourrissement ou d'arômes représentatifs de l'état de maturité du produit emballé (Houdeau *et al.*, 2018). Quel que soit le domaine d'application, une large déclinaison de propriétés mécaniques, physiques et biochimiques est ainsi rendue possible par la nanodimension.

2. Le microbiote intestinal comme première cible ?

Pour la voie orale, c'est dans la notion d'une exposition chronique aux faibles doses que les études les plus récentes témoignent d'un potentiel de toxicité des NPs pour l'organisme. Le challenge porte sur des cibles « santé » encore peu étudiées, à l'exemple du microbiote intestinal pour lequel les propriétés biocides de certaines NPs sont suspectées d'altérer la composition et/ou l'activité métabolique des bactéries colonisant notre intestin (Figure 1).

Le microbiote intestinal (auparavant appelé flore intestinale) est un écosystème complexe composé principalement de bactéries, mais également d'archées, de virus, de champignons et de protozoaires. Cette communauté joue un rôle important dans plusieurs fonctions de l'organisme, d'abord localement dans le développement et la différenciation de l'épithélium et du système immunitaire (deux acteurs essentiels de la fonction de barrière intestinale), tout en facilitant la digestion et la fermentation des polysaccharides, mais aussi au-delà en contribuant au maintien de fonctions hépatiques et cérébrales normales (Natividad *et al.*, 2013 ; Tomas *et al.*, 2013 ; Minemura *et al.*, 2015 ; Rooks *et al.*, 2016 ; Dinan *et al.*, 2017) (Figure 1). L'environnement intestinal, en particulier les cellules immunitaires du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), façonne le microbiote de la naissance à l'âge adulte, et permet à ces micro-organismes d'être tolérés par l'hôte. La majorité de ces bactéries appartiennent aux phyla Firmicutes et Bacteroidetes, qui représentent environ 90% de la population microbienne, tandis que d'autres espèces sont membres des phyla Protéobactéries, Verrumicrobies, Actinobactéries, Fusobactéries et Cyanobactéries (Qin *et al.*, 2010 ; Huttenhower *et al.*, 2012). Le génome entier des microorganismes intestinaux (appelé microbiome intestinal) est 150 fois plus volumineux que le génome humain (Qin *et al.*, 2010), fournissant un large éventail d'activités biochimiques et métaboliques du microbiote nécessaire à la physiologie de l'hôte. Une altération du microbiote intestinal (appelée dysbiose) (Figure 1), dans son écologie (population microbienne) et/ou ses fonctions métaboliques (production de métabolites bactériens) est ainsi connue pour favoriser un certain nombre de maladies digestives et métaboliques chroniques (Rosenfeld *et al.*, 2015 ; Verdu *et al.*, 2015 ; Ni *et al.*, 2017 ; Meijnikman *et al.*, 2018 ; Richard *et al.*, 2018).

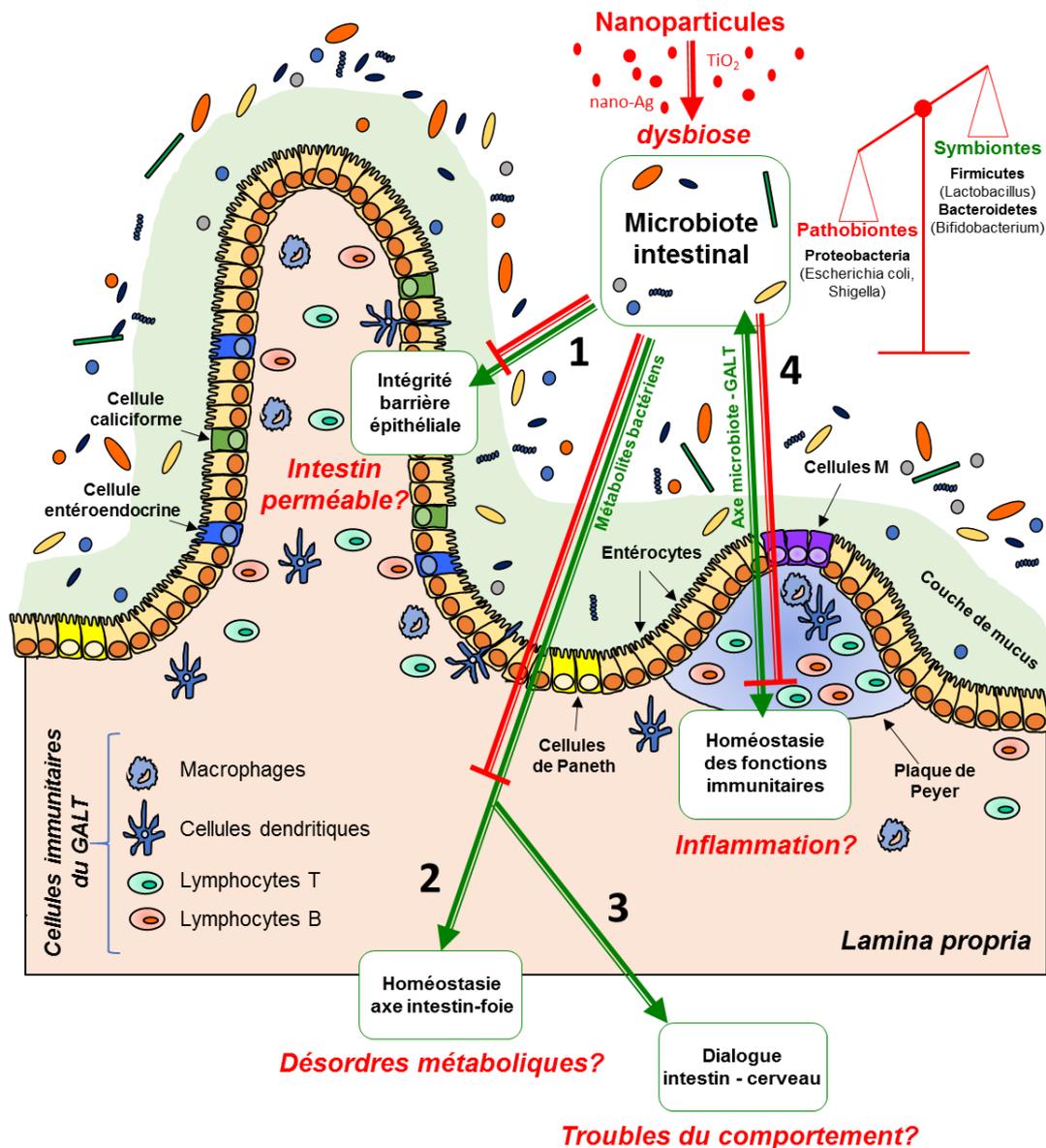


Figure 1 : Rôles et déséquilibres du microbiote intestinal dans la santé de l'hôte. Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans diverses fonctions de l'organisme, allant de la digestion des aliments complexes (e.g., fibres végétales des fruits, légumes et céréales) jusqu'à la production de métabolites (e.g., acides gras à chaîne courte (AGCC), dérivés du tryptophane, polyamines, acide rétinolique) nécessaire au maintien de l'homéostasie de la fonction de barrière intestinale (1), des fonctions métaboliques de l'hôte (2) et jusqu'au dialogue intestin-cerveau (3) en participant à la régulation du développement cérébral (neurogenèse, synaptogenèse), la mise en place des réponses neuroendocriniennes et émotionnelles au stress ; le microbiote intestinal est aussi un acteur essentiel du développement et de la maturation du système immunitaire de l'hôte (4), lequel en retour va tolérer ces microorganismes pour les distinguer des agents pathogènes. En réponse à une exposition chronique à des NPs bactéricides (e.g., nano-Ag, TiO₂), un déséquilibre du microbiote intestinal (**dysbiose**), dans son écologie (altération du rapport F/B et augmentation de protéobactéries) et/ou son activité métabolique (voir texte), est susceptible de perturber l'ensemble de ces fonctions (**en rouge**). GALT : tissu lymphoïde associé à l'intestin.

Malgré plusieurs études mettant en évidence le caractère bactéricide du TiO₂ et du nano-Ag sur des communautés bactériennes présentes dans les sols (McGee *et al.*, 2017 ; Timmusk *et al.*, 2018), l'impact éventuel de telles NPs par voie orale est encore peu documenté. Dans l'exemple du nano-Ag (bactéricide par libération de l'argent ionique Ag⁺), des travaux menés chez le rat ou la souris

rappellent des résultats contradictoires, entre l'absence d'effet sur l'écologie et l'activité du microbiote tandis que d'autres concluent en de profondes modifications. Des différences en termes de dose, de durée d'exposition et de région explorée le long de l'intestin (iléon, cæcum, côlon) sont probablement à mettre au compte de ces contradictions. Par exemple, deux études menées aux doses fortes chez le rat et la souris (respectivement 9 et 10mg/kg de poids corporel et par jour, contre 0,31µg/kg/j en moyenne chez l'homme) ont conclu à l'absence d'effet sur la composition du microbiote cæcal après 28 jours d'exposition orale (Hadrup *et al.*, 2012 ; Wilding *et al.*, 2016). En revanche, chez des rats exposés de façon chronique (13 semaines) au nano-Ag, un impact significatif sur la communauté microbienne dans l'iléon a été observé, vers des proportions plus élevées de Bacteroidetes et de bactéries pathogènes à Gram négatif (protéobactéries), et une diminution des proportions de Firmicutes, de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* (Figure 1). De plus, ces effets sont apparus dépendants de la taille et de la dose de NPs (10, 75 et 110 nm à 9, 18 et 36 mg/kg/j) (Williams *et al.*, 2015). L'altération du rapport Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) a été confirmée dans le microbiote fécal (côlon) de rats et de souris traitées pendant 1 ou 2 semaines à 2,5 et 3,6 mg/kg/j, respectivement (Chen *et al.*, 2017 ; Javurek *et al.*, 2017). Une fois encore la taille des NPs d'Ag semble influencer les effets (Javurek *et al.*, 2017), ce qui suggère que la structure même des NPs (qui affecte le rapport surface/volume et le potentiel de ionisation) est un facteur déterminant dans le potentiel d'interaction avec les bactéries intestinales. Enfin, une modification du rapport F/B dans le microbiote fécal a été retrouvée chez des souris exposées *per os* pendant 28 jours à un aliment enrichi en nano-Ag, à des doses pertinentes pour l'homme (van den Brule *et al.*, 2016). Toutes ces données chez l'animal suggèrent que l'ingestion de nano-Ag est sans effet sur la composition du microbiote cæcal quelle que soit la dose et la durée de traitement, alors qu'un changement du rapport F/B est systématiquement observé dans l'iléon et le côlon à des doses compatibles avec l'exposition humaine. Le rapport F/B est souvent considéré comme un paramètre clef de l'homéostasie du microbiote intestinal. De plus, des bactéries comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* produisent des substances essentielles pour la santé de l'hôte, comme les acides gras à chaîne courte (AGCC) et des métabolites du tryptophane dont les effets protecteurs sont ubiquitaires (Zelante *et al.*, 2013 ; Lamas *et al.*, 2016, 2018 ; Rothhammer *et al.*, 2016 ; LeBlanc *et al.*, 2017 ; Beaumont *et al.*, 2018 ; Natividad *et al.*, 2018), tandis que les protéobactéries sont souvent surreprésentées dans plusieurs maladies intestinales et extra-intestinales à phénotype inflammatoire (Rizzati *et al.*, 2017). Une seule étude a déterminé, *in vitro*, les effets à court terme des nano-Ag sur une communauté bactérienne humaine (MET-1), composée de 33 souches bactériennes établies à partir des selles d'un donneur sain (Pranab *et al.*, 2014). Les auteurs ont constaté une modification dans l'activité métabolique des bactéries ainsi que dans leur composition, en faveur de la croissance de bactéries pathogènes. Concernant le TiO₂, la même communauté bactérienne MET-1 a été utilisée dans des digesteurs artificiels représentatifs du côlon humain afin de comparer l'effet de NPs modèles (100% nano) à celui d'un lot commercial de l'additif alimentaire E171 (composition mixte de nano- et de microparticules, en proportion variable selon les lots). Un effet mineur est apparu sur la composition du microbiote après 48 heures de traitement (Dudefoi *et al.*, 2017), mais significatif sur l'activité métabolique du microbiote après 5 jours d'exposition, induisant une altération dans la production d'AGCC (Taylor *et al.*, 2015), des métabolites bactériens essentiels au maintien d'un côlon sain et protecteurs dans la cancérogenèse colorectale. Ces observations suggèrent un effet sur le long terme quand l'exposition devient chronique avec l'alimentation, ce qui reste à déterminer *in vivo* chez les rongeurs et *in vitro* dans les selles humaines. Tout en soulignant le besoin d'informations sur le long terme, l'ensemble de ces données montrent que l'ingestion quotidienne d'aliments contenant des NPs de TiO₂ (et/ou d'Ag) est susceptible de modifier tant l'écologie que l'activité métabolique du microbiote intestinal, un effet susceptible de fragiliser à terme la santé de l'hôte compte tenu de son importance dans diverses fonctions physiologiques (Figure 1).

3. Devenir et effets dans l'organisme : exemple du dioxyde de titane

Sur la question du bénéfice et des risques liés aux nanotechnologies dans l'agroalimentaire, le TiO₂ est souvent pris pour exemple. Le TiO₂ (E171) alimentaire est autorisé *ad quantum satis* dans l'Union Européenne, c'est-à-dire en quantité suffisante pour obtenir l'effet recherché. Cette autorisation (JECFA 1969) est basée sur une très faible absorption intestinale (moins de 1% de la dose ingérée, vérifiée depuis chez l'homme comme chez le rongeur (Jones *et al.*, 2015 ; Kreyling *et al.*, 2017), doublée d'une toxicocinétique (désignée ADME pour Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination) venant conforter l'idée d'une substance sans risque pour une utilisation en alimentation. Cependant les approches « ADME » portent sur la notion de « dose » et non sur le « nombre de particules » en présence dans la fraction absorbée par l'intestin et se retrouvant dans la circulation sanguine. Pour rappel le E171 est en effet produit en poudre, composée de particules variables en taille et contenant, dans la distribution en nombre, jusqu'à 55% de formes TiO₂ « nano » selon les sources commerciales (Weir *et al.*, 2012 ; Bettini *et al.*, 2017 ; Dorier *et al.*, 2017). Or l'homme peut être exposé par sa nourriture de 0,1 à 10 milligrammes de TiO₂ par kilogramme de poids corporel et par jour (30 mg/kg/jour dans le dernier percentile chez l'enfant) (rapport EFSA 2016), ce qui sous-entend une quantité élevée de NPs « en nombre » absorbées par l'intestin. Si les mécanismes de translocation des (nano)particules inorganiques au niveau intestinal sont encore largement discutés (Houdeau *et al.* 2012), des NPs de TiO₂ issues de l'additif E171 ont été localisées dans la paroi de l'intestin dès une semaine d'exposition chez le rat, jusqu'au noyau de cellules immunitaires des plaques de Peyer (Bettini *et al.*, 2017), une localisation déjà relevée chez l'homme sur des biopsies d'intestin grêle (Powell *et al.*, 1996, 2010 ; Hummel *et al.*, 2014). Plusieurs travaux *in vitro* et *in vivo* se sont intéressés aux effets immunotoxiques du TiO₂, partant de nano-modèles ou plus rarement de l'additif E171. Des effets variés selon la dose et la durée d'exposition, allant d'impacts plus ou moins prononcés sur les populations cellulaires du GALT (cellules dendritiques, lymphocytes T) et la réponse inflammatoire dans l'intestin (Bettini *et al.*, 2017 ; Ruiz *et al.*, 2017), à des propriétés d'adjuvant des réponses immunitaires au niveau systémique (rate, macrophages, cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC)) ont été mis en évidence chez l'animal et sur cellules humaines (Becker *et al.* 2014 ; Bettini *et al.* 2017). Une fois absorbées, des niveaux quantifiables de titane (Ti) sont détectés chez les rongeurs dans le foie, les poumons, le cerveau, les reins, l'utérus ou encore le squelette (Kreyling *et al.*, 2017), autant de sites d'accumulation systémique dans le temps accompagnée d'impacts variés depuis les fonctions hépatiques jusqu'aux fonctions cérébrales (Wu *et al.*, 2018 ; Grissa *et al.*, 2016 ; Shakeel *et al.*, 2016). Un passage transplacentaire a également été montré chez le rongeur exposé par voie orale, suivi d'une translocation de TiO₂ jusqu'au cerveau fœtal, en particulier dans l'hippocampe, suivie de troubles cognitifs dans la descendance (revue dans Rollerova *et al.*, 2015). Chez l'homme, des particules de TiO₂ sont également retrouvées dans le foie et la rate prélevés post-mortem, dont 24% sont à l'échelle « nano » (Heringa *et al.*, 2018). Bien que des données contradictoires existent selon la dose et la durée d'exposition, les impacts répertoriés chez l'animal ou sur cellules humaines en culture vont d'un effet adjuvant exacerbant les réponses inflammatoires à une cytotoxicité sur des lymphocytes, des lésions à l'ADN (effet génotoxique), des altérations dans la production d'hormones sexuelles ou d'hormones thyroïdiennes ou encore de la neurogenèse dans le cerveau. Pour revenir à l'intestin, la question de l'association entre exposition orale aux (nano) particules de TiO₂ et le risque de carcinogenèse dans le côlon a récemment été soulevée chez le rat et la souris (Urrutia-Ortega *et al.*, 2016 ; Bettini *et al.*, 2017), compte tenu du potentiel génotoxique de la substance ainsi que sa capacité à induire des tumeurs pulmonaires chez le rat (le TiO₂ est classé sur cette base comme cancérigène possible chez l'homme par inhalation). Dans cette espèce, une étude par voie orale a mis en évidence un effet « initiateur » (i.e., développement spontané) des premières étapes de la carcinogenèse colorectale chez près de 40% des animaux exposés 100 jours au E171, à une dose représentative de l'exposition humaine (Bettini *et al.*, 2017). Un effet « promoteur » de la carcinogenèse a également été mis en évidence chez des rats prétraités par un inducteur chimique du cancer du côlon, c'est-à-dire une augmentation de la surface lésionnelle et du nombre des lésions précancéreuses préexistantes (Bettini

et al., 2017). Un même effet promoteur, cette fois sur des tumeurs coliques formées, a été identifié chez la souris dans un autre modèle de carcinogenèse induite (Urrutia-Ortega *et al.*, 2016). Ces effets du E171 dans le côlon sont corrélés à des changements significatifs dans l'expression de gènes impliqués dans le stress oxydatif, l'activité du système immunitaire, entre autres gènes liés au cancer (Proquin *et al.*, 2018a,b). Si de telles études apportent de nouveaux éléments sur un potentiel effet pro-cancérigène du TiO₂ (E171) par voie orale, le caractère prédictif de la transition des lésions pré-néoplasiques vers le stade tumoral final n'est cependant pas absolu (Bettini *et al.*, 2017 ; Houdeau *et al.*, 2018). Ainsi les autorités sanitaires européennes (EFSA) recommandent que de telles études soient complétées selon les lignes directrices de l'OCDE, c'est-à-dire par une étude de deux ans chez le rat et jusqu'au stade tumoral pour être définitivement admises dans l'évaluation du risque pour l'homme.

Conclusion

Face aux nombreuses applications, actuelles ou futures, des nanotechnologies dans le secteur agro-alimentaire, multipliant les sources d'exposition orale à des NPs manufacturées, stabiliser les connaissances sur l'impact à long terme sur le microbiote intestinal, le système immunitaire jusqu'aux fonctions d'organes apparaît donc extrêmement complexe à maîtriser pour la communauté scientifique. L'identification des dangers potentiels, dès la vie *in utero*, passe par une analyse au « cas par cas » et la mise au point de tests de sécurité adaptés au risque « physique » lié à la nanodimension (forte réactivité biologique, passage facilité des barrières de l'organisme, bioaccumulation de particules minérales). L'exposition orale à ces produits représente donc un nouveau défi en toxicologie face à la diversité de formes, de composition chimique et de niveaux d'exposition selon les habitudes alimentaires. Le débat est ainsi ouvert sur la possible contribution de (nano)particules présentes dans des denrées alimentaires ultra-transformées dans l'étiologie de pathologies chroniques chez l'homme, dès l'intestin.

Références bibliographiques

- Becker K., Schroecksnadel S., Geisler S., Carriere M., Gostner J.M., Schennach H., Herlin N., Fuchs D., 2014. TiO₂ nanoparticles and bulk material stimulate human peripheral blood mononuclear cells. *Food Chem Toxicol* 65, 63-9.
- Bettini S., Boutet-Robinet E., Cartier C., Coméra C., Gaultier E., Dupuy J., Naud N., Taché S., Grysan P., Reguer S., Thieriet N., Réfrégiers M., Thiaudière D., Cravedi J.P., Carrière M., Audinot J.N., Pierre F.H., Guzylack-Piriou L., Houdeau E., 2017. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep* 7, 40373.
- Butler M., Boyle J.J., Powell J.J., Playford R.J., Ghosh S., 2007. Dietary microparticles implicated in Crohn's disease can impair macrophage phagocytic activity and act as adjuvants in the presence of bacterial stimuli. *Inflamm Res* 56(9), 353-61.
- Chen H., Zhao R., Wang B., Cai C., Zheng L., Wang H., Wang M., Ouyang H., Zhou X., Chai Z., Zhao Y., Feng W., 2017. The effects of orally administered Ag, TiO₂ and SiO₂ nanoparticles on gut microbiota composition and colitis induction in mice. *Nanoimpact* 8, 80-88.
- Dinan T.G., Cryan J.F., 2017. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol (Lond)*. 595, 489-503.
- Dorier M., Béal D., Marie-Desvergne C., Dubosson M., Barreau F., Houdeau E., Herlin-Boime N., Carriere M., 2017. Continuous *in vitro* exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress. *Nanotoxicology* 11(6), 751-761.
- Dudéfoi W., Moniz K., Allen-Vercoe E., Ropers M.H., Walker V.K., 2017. Impact of food grade and nano-TiO₂ particles on a human intestinal community. *Food Chem Toxicol* 106, 242-249.
- EFSA 2016. Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA J* 14, 1831-4732.

- Grissa I., Guezguez S., Ezzi L., Chakroun S., Sallem A., Kerkeni E., Elghoul J., El Mir L., Mehdi M., Cheikh H.B., Haouas Z., 2016. The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain. *Environ Sci Pollut Res Int* 23(20), 20205-20213.
- Hadrup N., Loeschner K., Bergström A., Wilcks A., Gao X., Vogel U., Frandsen H.L., Larsen E.H., Lam H.R., Mortensen A., 2012. Subacute oral toxicity investigation of nanoparticulate and ionic silver in rats. *Arch Toxicol* 86, 543–51.
- Hajipour M.J., Fromm K.M., Ashkarran A.A., Jimenez de Aberasturi D., de Larramendi I.R., Rojo T., Serpooshan V., Parak W.J., Mahmoudi M., 2012. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends Biotechnol* 30, 499–511.
- Heringa M.B., Peters R.J.B., Bleys R.L.A.W., van der Lee M.K., Tromp P.C., van Kesteren P.C., van Eijkeren J.C.H., Undas A.K., Oomen A.G., Bouwmeester H., 2018. Detection of titanium particles in human liver and spleen and possible health implications. *Part Fibre Toxicol* 15, 15.
- Houdeau E., 2012. Nanoparticles and intestinal barrier: understanding the crossing mechanisms. *Innovations Agronomiques* 24, 105-112.
- Houdeau E., Lamas B., Lison D., Pierre F., 2018. Nanoparticles and food: an emerging risk for human health ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 53, 312-321.
- Hummel T.Z., Kindermann A., Stokkers P.C., Benninga M.A., ten Kate F.J., 2014. Exogenous pigment in Peyer patches of children suspected of having IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58(4), 77-80.
- Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abubucker S., Badger J., Chinwalla A., et al., 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486, 207–214.
- Javurek A.B., Suresh D., Spollen W.G., Hart M.L., Hansen S.A., Ellersieck M.R., Bivens N.J., Givan S.A., Upendran A., Kannan R., Rosenfeld C.S., 2017. Gut Dysbiosis and Neurobehavioral Alterations in Rats Exposed to Silver Nanoparticles. *Sci Rep* 7, 2822.
- Kah M., Kookana R.S., Gogos A., Bucheli T.D., 2018. A critical evaluation of nanopesticides and nanofertilizers against their conventional analogues. *Nat Nanotechnol* 13(8), 677-684.
- Kreyling W.G., Holzwarth U., Schleh C., Kozempel J., Wenk A., Haberl N., Hirn S1, Schäffler M1, Lipka J., Semmler-Behnke M., Gibson N., 2017. Quantitative biokinetics of titanium dioxide nanoparticles after oral application in rats: part 2. *Nanotoxicology* 11, 443-53.
- LeBlanc J.G., Chain F., Martín R., Bermúdez-Humarán L.G., Courau S., Langella P., 2017. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact* 16, 79.
- Li J., Yang S., Lei R., Gu W., Qin Y., Ma S., Chen K., Chang Y., Bai X., Xia S., Wu C., Xing G., 2018. Oral administration of rutile and anatase TiO₂ nanoparticles shifts mouse gut microbiota structure. *Nanoscale* 10, 7736-7745.
- McGee C.F., Storey S., Clipson N., Doyle E., 2017. Soil microbial community responses to contamination with silver, aluminium oxide and silicon dioxide nanoparticles. *Ecotoxicology* 26, 449-458.
- Meijnikman A.S., Gerdes V.E., Nieuwdorp M., Herrema H., 2018. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocr Rev* 39, 133-153.
- Minemura M., Shimizu Y., 2015. Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol* 21, 1691-702.
- Natividad J.M., Agus A., Planchais J., Lamas B., Jarry A.C, Martin R., Michel M.L., Chong-Nguyen C., Roussel R., Straube M., Jegou S., McQuitty C., Le Gall M., da Costa G., Lecornet E., Michaudel C., Modoux M., Glodt J., Bridonneau C., Sovran B., Dupraz L., Bado A., Richard M.L., Langella P., Hansel B., Launay J.M., Xavier R.J., Duboc H., Sokol H., 2018. Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 28(5), 737-749.
- Natividad J.M.M., Verdu E.F., 2013. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res* 69, 42–51.
- Ni J., Wu G.D., Albenberg L., Tomov V.T., 2017. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 573-584.

- Parisi C., Viganì M., Rodríguez-Cerezo E., 2015. Agricultural nanotechnologies: what are the current possibilities? *Nano Today* 10, 124-7
- Pathakoti K., Manubolu M., Hwang H.-M., 2017. Nanostructures: current uses and future applications in food science. *J Food Drug Anal* 25, 245-53.
- Pessione E., 2012. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol* 2, 86.
- Powell J.J., Ainley C.C., Harvey R.S., Mason I.M., Kendall M.D., Sankey E.A., Dhillon A.P., Thompson R.P., 1996. Characterisation of inorganic microparticles in pigment cells of human gut associated lymphoid tissue. *Gut* 38, 390-5.
- Powell J.J., Faria N., Thomas-McKay E., Pele L.C., 2010. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract. *J Autoimmun* 34(3), J226-33.
- Pranab D., Julie A., Elaine O., Emma A.-V., Virginia K., 2014. Nanosilver-Mediated Change in Human Intestinal Microbiota. *J Nanomed Nanotechnol* 5, 5.
- Proquin H., Jetten M.J., Jonkhout M.C.M.C., Garduno-Balderas L.G., Briedé J.J., de Kok T.M., Chirino Y.I., van Loveren H., 2018. van Loveren H., Chirino Y.I., 2018. Transcriptomics analysis reveals new insights in E171-induced molecular alterations in a mouse model of colon cancer. *Sci Rep* 8(1), 9738.
- Proquin H., Jetten M.J., Jonkhout M.C.M.C., Garduno-Balderas L.G., Briedé J.J., de Kok T.M., Chirino Y.I., van Loveren H., 2018. Gene expression profiling in colon of mice exposed to food additive titanium dioxide (E171). *Food Chem Toxicol* 111, 153-65.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., et al., 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59–65.
- Richard M.L., Liguori G., Lamas B., Brandi G. da Costa G., Hoffmann T.W., Pierluigi Di Simone M., Calabrese C., Poggioli G., Langella P., Campieri M., Sokol H., 2018. Mucosa-associated microbiota dysbiosis in colitis associated cancer. *Gut Microbes* 9, 131–142.
- Rizzatti G., Lopetuso L.R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A., 2017. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *Biomed Res Int* 2017, 9351507.
- Rollerova E., Tulinska J., Liskova A., Kuricova M., Kovriznych J., Mlynarcikova A., Kiss A., Scsukova S., 2015. Titanium dioxide nanoparticles: some aspects of toxicity/focus on the development. *Endocr Regul* 49, 97-112.
- Rooks M.G., Garrett W.S., 2016. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 16, 341–52.
- Rosenfeld C.S., 2015 Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metab Dispos* 43, 1557–71.
- Ruiz P.A., Morón B., Becker H.M., Lang S., Atrott K., Spalinger M.R., Scharl M., Wojtal K.A., Fischbeck-Terhalle A., Frey-Wagner I., Hausmann M., Kraemer T., Rogler G., 2017. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome. *Gut* 66(7), 1216-1224.
- Shakeel M., Jabeen F., Shabbir S., Asghar M.S., Khan M.S., Chaudhry A.S., 2016. Toxicity of Nano-Titanium Dioxide (TiO₂-NP) Through Various Routes of Exposure: a Review. *Biol Trace Elem Res* 172(1),1-36.
- Taylor A., Marcus I., Guysi R., Walker S., 2015. Metal Oxide Nanoparticles Induce Minimal Phenotypic Changes in a Model Colon Gut Microbiota. *Environmental Engineering Science* 32, 602–612.
- Timmusk S, Seisenbaeva G, Behers L., 2018. Titania (TiO₂) nanoparticles enhance the performance of growth-promoting rhizobacteria. *Sci Rep* 8, 617.
- Tomas J., Wrzosek L., Bouznad N., Bouet S., Mayeur C., Noordine M.-L., Honvo-Houeto E., Langella P., Thomas M., Cherbuy C., 2013. Primocolonization is associated with colonic epithelial maturation during conventionalization. *FASEB J* 27, 645–55.
- Urrutia-Ortega I.M., Garduno-Balderas L.G., Delgado-Buenrostro N.L., Freyre-Fonseca V., Flores-Flores J.O., González-Robles A., Pedraza-Chaverri J., Hernández-Pando R., Rodríguez-Sosa M., León-Cabrera S., Terrazas L.I., van Loveren H., Chirino Y.I., 2016. Food-grade titanium dioxide

exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model. *Food Chem Toxicol* 93, 20-31.

van den Brule S., Ambroise J., Lecloux H., Levard C., Soulas R., De Temmerman P.J., Palmari-Pallag M., Marbaix E., Lison D., 2016. Dietary silver nanoparticles can disturb the gut microbiota in mice. *Part Fibre Toxicol* 13, 38.

Verdu E.F., Galipeau H.J., Jabri B., 2015. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12, 497–506.

Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., Hristovski K., Von Goetz N., 2012. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol* 46, 2242-50.

Wilding L.A., Bassis C.M., Walacavage K., Hashway S., Leroueil P.R., Morishita M., Morishita M., Maynard A.D., Philbert M.A., Bergin I.L., 2016. Repeated dose (28-day) administration of silver nanoparticles of varied size and coating does not significantly alter the indigenous murine gut microbiome. *Nanotoxicology* 10, 513-20.

Williams K., Milner J., Boudreau M.D., Gokulan K., Cerniglia C.E., Khare S., 2015. Effects of subchronic exposure of silver nanoparticles on intestinal microbiota and gut-associated immune responses in the ileum of Sprague-Dawley rats. *Nanotoxicology* 9, 279–89.

Wu T., Tang M., 2018. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs. *J Appl Toxicol* 38(1), 25-40.

Youssef A.M., El-Sayed S.M., 2018. Bionanocomposites materials for food packaging applications: concepts and future outlook. *Carbohydr Polym* 193, 19-27.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « *Innovations Agronomiques* », la date de sa publication, et son URL ou DOI).