

ÉTAT DES LIEUX DE LA PRÉSENCE DES NANOMATÉRIAUX DANS L'ALIMENTATION EN FRANCE ET ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES

Paul Tossa

EDF, Paris, France
paul.tossa@edf.fr

Dans de nombreux domaines, y compris celui de l'agro-alimentaire, les nanomatériaux manufacturés sont utilisés pour leurs propriétés propres à la nano-échelle (propriétés optiques, mécaniques...) et/ou pour leur surface spécifique importante. Dans un contexte d'inquiétude vis-à-vis des risques sanitaires liés à l'exposition à des nanomatériaux en général, les controverses publiques sur les nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation existent depuis le milieu des années 2000. S'il est peu probable qu'un grand nombre de nanomatériaux utilisés dans l'alimentation aient des effets néfastes sur la santé humaine, il existe des éléments en faveur de la nocivité de certains d'entre eux.

Nous présentons dans cette synthèse l'état des lieux de la présence des nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation sur le marché français, ainsi que les dangers potentiels associés à certains de ces matériaux. Dans l'ensemble, les données restent contradictoires pour conclure sur le réel danger des nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation, autant sur le déséquilibre du microbiote intestinal que sur d'autres effets tels que la maladie inflammatoire de l'intestin et le syndrome du côlon irritable. Les limites pour réaliser une évaluation des risques sanitaires sont également discutées.

Dans de nombreux domaines, y compris celui de l'agroalimentaire, les nanomatériaux manufacturés sont utilisés pour leurs propriétés propres à la nano-échelle (propriétés optiques, mécaniques...) et/ou pour leur surface spécifique importante. Dans un contexte d'inquiétude vis-à-vis des risques sanitaires liés à l'exposition à des nanomatériaux en général les controverses publiques sur les nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation existent depuis le milieu des années 2000. S'il est peu probable qu'un grand nombre de nanomatériaux utilisés dans l'alimentation aient des effets néfastes sur la santé humaine, il existe des éléments en faveur de la nocivité de certains d'entre eux [1]. Ces dernières années ont particulièrement été marquées par la polémique autour du dioxyde de titane (TiO₂) alimentaire, l'additif E171 contenant une fraction de particules de taille nanométrique. Cette polémique a fait suite, notamment, à une étude publiée en 2017 par Bettini et al [2] dont les résultats, sur lesquels l'Anses a recommandé de la prudence dans leur interprétation [3], montraient, entre autres, l'apparition de lésions précancéreuses. Cela a amené les autorités à décider de suspendre l'utilisation de cet additif dans l'alimentation [4]. Récemment, dans un rapport récent de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail (Anses), un état des lieux en France de la présence des nanomatériaux dans l'alimentation a été dressé [5].

Nous proposons ici une synthèse des connaissances sur les niveaux d'exposition des populations via l'alimentation, le danger des nanomatériaux contenus dans l'alimentation, et les difficultés à ce jour pour évaluer les risques qui leur sont potentiellement liés.

L'état des lieux de la présence des nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation en France

Difficultés réglementaires

Les nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation sont régis par diverses réglementations sectorielles, principalement les règlements en lien avec les matériaux au contact des denrées alimentaires (MCDA) [6-8], les additifs alimentaires [9], les « *novel food* » [10] et l'information du consommateur [11]. Plusieurs définitions des nanomatériaux manufacturés issues de chacune de ces réglementations coexistent et entretiennent des confusions. Dans ce contexte, afin de réaliser l'état des lieux, le groupe de travail de l'Anses a établi, dans le cadre de son expertise, une qualification du nanomatériau manufacturé : « *C'est un matériau [...] produit par l'Homme à des fins applicatives et composé en tout ou partie de particules constitutives présentant au moins une dimension comprise entre 1 et 100 nm (nano-échelle). Les dimensions des particules constitutives peuvent être supérieures à 100 nm si ces dernières présentent une surface spécifique importante ou des propriétés propres à la nano-échelle. [...] sous la forme d'agrégats ou d'agglomérats dont les dimensions peuvent être largement supérieures à la nano-échelle* » [5]. Ce qui permet de s'affranchir des notions d'intentionnalité (nanoparticules produites intentionnellement) et du seuil de 50 % en nombre de particules nanométriques, qui sont des notions qu'on retrouve dans la recommandation de la CE pour la définition d'un nanomatériau [12]. Cette définition va donc au-delà de certains textes réglementaires pour élargir le champ d'analyse aux ingrédients potentiellement concernés.

Sources de données et les applications des nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation humaine

Plusieurs sources de données ont permis d'établir cet état des lieux :

- la littérature scientifique ;
- la littérature grise incluant entre autres les sites internet d'associations ;
- des bases de données relatives aux nanomatériaux et aux produits de consommation les contenant, dont le registre R-Nano¹ qui montre que le secteur « Fabrication de produits alimentaires » représente le quatrième plus grand nombre de déclarations [5].

L'exploitation des différentes sources de données permet d'établir : (i) une liste de nanomatériaux dont la présence est avérée dans des produits alimentaires (présence confirmée par microscopie électronique) et (ii) une liste de nanomatériaux dont la présence est suspectée mais non confirmée. Les principaux usages sont : (i) additif pour améliorer l'aspect et l'appétence (modification de la structure, couleur, texture...), (ii) fonctions d'amélioration de la sécurité du conditionnement (fonction antimicrobienne) et (iii) ingrédients à vocation nutritive (ex. du carbonate de calcium utilisé dans les laits infantiles pour atteindre une teneur suffisante en calcium). Trente-sept substances ont ainsi été référencées dont la présence est avérée pour 7 d'entre elles.

Les produits alimentaires concernés et exposition de la population

D'après des bases de données de composition des produits de l'alimentation (Oqali², GNPD³), près de 900 produits alimentaires intègrent au moins un additif ou un ingrédient pour lequel la présence de nanomatériaux manufacturés est avérée. Les sous-secteurs alimentaires les plus concernés sont : le lait infantile (25,6 %), les confiseries (15,6 %), les céréales du petit-déjeuner (14,8 %), les barres céréalières (12,9 %), les viennoiseries et desserts surgelés (10,9 %). Ce qui montre une proportion d'enfants potentiellement plus exposés que les adultes.

Une évaluation de l'exposition de la population française n'a pas encore été réalisée par l'Agence. Selon une revue récente [13], à un niveau mondial, en 2015, sur 1 814 produits (dans 32 pays) contenant des nanomatériaux, 117 entraient dans la catégorie « aliments et boissons » et 37 % de ces derniers contenaient des « métaux et nanoparticules d'oxyde métallique » [14]. Dans une autre revue [13], on estime que les enfants consomment 1,6 à 3,5 µg/kg p.c/jour et les adultes 1,3 à 2,7 µg/kg p.c/jour de nano-Ag. L'homme consomme environ 1,8 mg/kg p.c/jour de nano-SiO₂ provenant de l'alimentation. On estime que l'exposition aux nano-TiO₂ est de 0,2 à 0,4 mg/kg p.c/jour pour les nourrissons et les personnes âgées, et de 5,5 à 10,4 mg/kg p.c/jour pour les enfants [13].

Les risques pour la santé

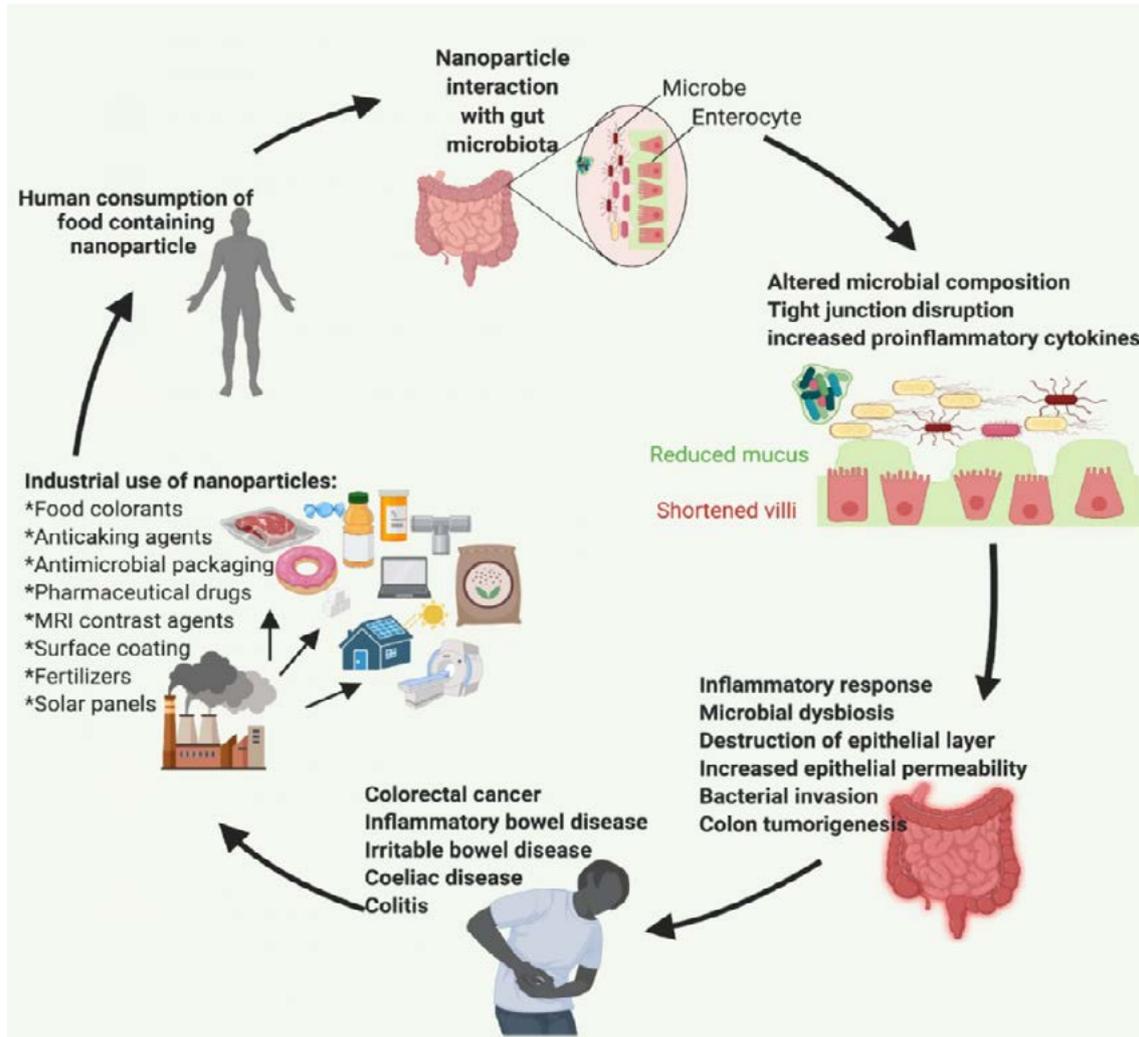
Les effets sanitaires des nanomatériaux dans l'alimentation pour les consommateurs sont intrinsèquement liés à leur composition, à leur nature physico-chimique et à la quantité ingérée. Les nanomatériaux présentent des surfaces spécifiques plus grandes et des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de leurs formes conventionnelles. Comparativement à la voie respiratoire, les effets potentiels des nanomatériaux par voie digestive demeurent encore peu connus. La *figure 1*, extraite de la revue ci-dessus [13], résume les effets suspectés par ingestion des nanomatériaux utilisés l'industrie alimentaire et autres industries.

1 <https://www.r-nano.fr/#>

2 <https://www.oqali.fr/>

3 https://www.gnprd.com/sinatra/anonymous_frontpage/?cookie_test=yes

Figure 1. Effets potentiels sur le tractus gastro-intestinal des nanomatériaux utilisés dans l'industrie agroalimentaire et autres industries [13].



La possibilité d'une absorption intestinale suite à l'ingestion des nanomatériaux a été montrée dans plusieurs études chez l'animal mais n'a pas encore été retrouvée chez l'homme. Les données expérimentales indiquent que les caractéristiques des nanomatériaux (taille, charge de surface, groupes fonctionnalisés...) sont susceptibles d'influencer l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'excrétion (ADME) des nanomatériaux présents dans les aliments. Cependant, les connaissances sur la relation entre ces caractéristiques physico-chimiques et le comportement des nanomatériaux dans l'organisme sont encore très limitées. L'absorption de nanomatériaux (ou de particules en général) dans le tractus gastro-intestinal dépend de la diffusion et de l'accessibilité à travers le mucus, du contact initial avec l'épithélium intestinal et de divers processus d'absorption et de translocation [15]. Plusieurs études ont ainsi indiqué un potentiel de translocation intestinale *in vitro* des nanomatériaux. Cependant, dans ces études, les nanomatériaux n'ont pas été testés dans les conditions « hostiles » du tube digestif humain, connues pour modifier leurs propriétés physicochimiques [16]. Parmi les caractéristiques, la taille et la charge de surface ont particulièrement été étudiées et différentes études ont mis en évidence que l'absorption est favorisée quand la taille des nanomatériaux diminue et lorsque la charge de surface est positive [16]. Les ingrédients et additifs alimentaires de

taille nanométrique sont dotés d'une plus grande capacité à traverser la paroi intestinale entraînant une exposition interne et des concentrations plasmatiques plus élevées du fait de leur absorption et de leur biodisponibilité améliorées [13]. Ainsi, une plus grande absorption de certains nano-ingrédients peut entraîner des conséquences sur la santé du fait d'une exposition interne et de concentrations plasmatiques plus élevées voire modifier le profil nutritionnel de l'organisme [13].

Certains nanomatériaux manufacturés, notamment inorganiques, sont connus pour leurs effets antimicrobiens, avec potentiellement un risque de déséquilibre du microbiote intestinal. À ce jour, les données sont encore contradictoires, rendant difficile la détermination de l'impact précis des nanomatériaux inorganiques sur le microbiote intestinal. La dose, la taille, le revêtement et la forme des nanomatériaux utilisés diffèrent considérablement d'une étude à l'autre et peuvent expliquer la variabilité des résultats. De plus, le modèle intestinal utilisé dans les études, le mode d'administration des nanomatériaux, l'origine des échantillons analysés et la méthode d'analyse sont différents d'une étude à l'autre. Une revue récente a porté sur les effets de 5 nanomatériaux inorganiques (argent, oxyde de fer, oxyde de zinc, dioxyde de titane et dioxyde de silicium) sur le microbiote intestinal et leur rôle dans le développement de certaines pathologies intestinales. Chez un adulte en bonne santé, 80 % du microbiote fécal peut être classé en trois phylums dominants : *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Actinobacteria* [17]. Des travaux ont montré que la dysbiose, déséquilibre du microbiote, est associée au développement d'anomalies telles que (i) la maladie inflammatoire de l'intestin (dont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont les formes les plus répandues) ; (ii) et le syndrome du côlon irritable (qui constituent avec la première, les troubles gastro-intestinaux les plus courants) ; (iii) le syndrome métabolique ; (iv) la maladie cœliaque et le cancer colorectal [13, 18, 19].

Pour le nano-Ag, alors que certains phylums connaissent une diminution, d'autres à l'inverse peuvent voir leur nombre augmenter, s'accompagnant parfois de la diminution de la motilité intestinale, de la translocation, du transport et de la dégradation des xénobiotiques, mais aussi d'une perte ou d'une prise du poids (selon le déséquilibre) des animaux [13]. Le nano-TiO₂ semble avoir moins d'effets sur la composition de la flore microbienne intestinale que le nano-Ag, mais dans l'ensemble, son impact sur le microbiote intestinal reste également controversé [13]. Les études sont beaucoup plus rares sur les autres types de nanomatériaux inorganiques (oxyde de fer, oxyde de zinc, dioxyde de silicium...) et ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'effets sur le microbiote intestinal.

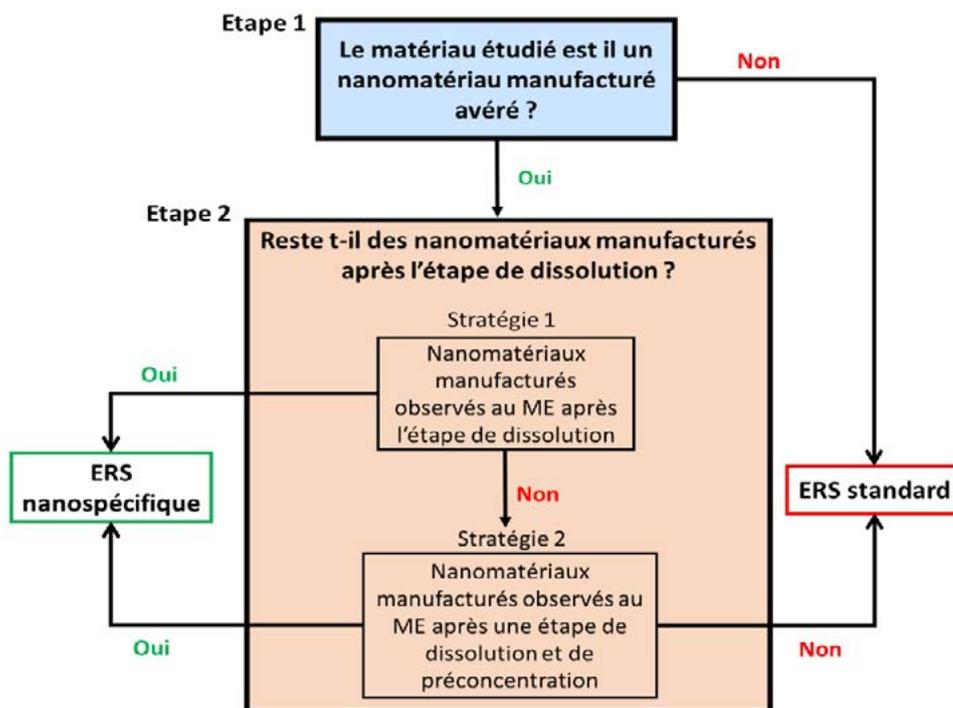
Concernant le nano-Ag, des effets négatifs sur la régulation de certains gènes codant pour la production de la mucine et la reconnaissance microbienne ont été rapportés [13]. Ces changements observés dans l'expression des gènes semblaient dépendre davantage des interactions avec le nano-Ag que de la libération d'ions Ag⁺. D'autres effets de type colite et augmentation des cytokines pro-inflammatoires chez la souris exposées à du nano-Ag ont été observés. Des effets « positifs » sur l'atténuation de lésions induites du côlon ont également été observés [13]. La situation semble quelque peu différente avec le nano-TiO₂ pour lequel des effets plus graves sont suspectés, allant d'une disposition irrégulière des cellules épithéliales (chez la souris exposées à de faibles doses) à un risque accru de maladies auto-immunes et de cancer colorectal chez le rat exposé à du nano-TiO₂ de qualité alimentaire [13]. Les données restent encore contradictoires pour le nano-SiO₂ (certaines études montrant une disparition totale des effets quelques jours après l'arrêt de l'exposition), l'oxyde de fer et l'oxyde de zinc [13].

Peut-on évaluer les risques sanitaires liés à ces nanomatériaux ?

Il n'existe pas à ce jour une méthode consensuelle d'évaluation des risques liés à l'exposition à des nanomatériaux dans l'alimentation. Sur la base d'un guide de l'EFSA⁴ relatif aux nanosciences ou nanotechnologies, l'Anses a proposé une approche séquentielle permettant d'opter pour une évaluation des risques adaptée et spécifique aux nanomatériaux le cas échéant. Cette approche permet de statuer s'il faut procéder à une évaluation de risques standard ou « nanospécifique ». La *figure 2* montre le logigramme d'aide à la décision d'orientation.

4 Autorité européenne de sécurité des aliments

Figure 2. Logigramme d'aide à la décision pour la mise en place d'une évaluation du risque sanitaire standard ou nanospécifique. ERS : évaluation du risque sanitaire ; ME : microscopie électronique (selon Anses, 2020).



Pour la solubilité, l'Anses propose un schéma, avec comme milieu de dissolution un stimulant du tractus gastro-intestinal. Le protocole d'évaluation de la solubilité est décrit dans le rapport [5].

L'ERS « nanospécifique » consiste ainsi à tenir compte de l'éventuelle toxicité spécifique de la forme nanoparticulaire (impliquant une stratégie globale de caractérisation des dangers et des protocoles adaptés) permettant, à condition que toutes les informations toxicocinétiques et toxicologiques soient disponibles, de proposer des valeurs-seuils qui protégeraient les consommateurs. Ces valeurs-seuils n'existent pas à ce jour.

Discussion et conclusion

La population française est quotidiennement exposée aux nanomatériaux *via* l'alimentation. Les enfants représenteraient la catégorie la plus exposée selon un rapport récent de l'Anses [5]. La littérature analysée dans le cadre de cette synthèse montre que plusieurs nanomatériaux utilisés dans l'alimentation ont potentiellement des effets sur la composition du microbiote intestinal ainsi que sur le tractus gastro-intestinal. Mais les résultats pour la plupart des nanomatériaux sont encore contradictoires ne permettant pas à ce jour de tirer des conclusions.

Toutefois, il se pose la question de la représentativité à la fois des doses élevées utilisées dans certaines études, mais également de celle du milieu d'exposition par rapport aux matrices alimentaires. Très peu d'études sont réalisées utilisant les milieux représentatifs de la matrice alimentaire dans lesquelles se trouvent les nanomatériaux. Dans plusieurs études (lorsqu'elles ne sont pas *in vitro*), l'exposition se fait par gavage avec des nanomatériaux « contrôlés » par rapport à un certain nombre de paramètres physico-chimiques. Il est peu probable que ces nanomatériaux restent sous une forme libre en raison de transformations dans le tube digestif ; comme par exemple, l'agglomération, l'agrégation, l'adsorption ou la liaison avec d'autres composants alimentaires, la réaction avec l'acide gastrique et les enzymes digestives, etc. Ceci rend difficile l'estimation du risque global pour le consommateur. Pour mieux approcher les risques réels pour les populations, il est indispensable d'améliorer également les connaissances sur l'exposition des consommateurs. Dans ce cadre, l'Anses recommande « ... Des protocoles d'extractions doivent être élaborés, optimisés et adaptés à la nature et à la complexité des matrices alimentaires. [...] nécessité de développer des méthodes d'analyses normalisées dans l'optique de générer des données de caractérisation robustes et exploitables notamment dans un contexte d'évaluation du risque sanitaire » [5]. L'évaluation des risques pourrait se faire dans un premier temps suivant le logigramme de décision proposé par l'Agence qui tient compte de la dissolution des nanomatériaux dans des conditions physiologiques. Ainsi, les substances nanoparticulaires totalement « solubles » suivant les techniques décrites dans le rapport [5] peuvent être évaluées par une méthode standard d'évaluation du risque chimique. Pour les autres substances, au regard des données de toxicologie exposées dans cette synthèse, le principe de précaution devrait être de mise en attendant d'avoir des données plus robustes sur la caractérisation des dangers permettant d'évaluer le risque spécifique. Dans ces conditions, et comme l'a recommandé l'Anses dans plusieurs rapports sur les nanomatériaux, il faudrait limiter l'exposition des populations (notamment les nourrissons et les enfants) à ces substances, en particulier lorsqu'elles sont présentes dans les aliments uniquement pour des besoins d'amélioration de l'aspect et l'appétence du produit alimentaire (modification de la structure, couleur, texture...).

Pour finir, dans un cadre de transparence et de renforcement de la confiance du public, les autorités doivent veiller au respect des obligations réglementaires d'étiquetage des nanomatériaux manufacturés dans la liste des ingrédients des produits alimentaires.

Références

- [1] McClements DJ, Xiao H. Is nano safe in foods? Establishing the factors impacting the gastrointestinal fate and toxicity of organic and inorganic food-grade nanoparticles. *NPJ Sci Food* 2017 ; 1 : 6.
- [2] Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, et al. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 40373.

- [3] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). *Avis de l'Anses relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane*. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), 2017.
- [4] Ministère de l'Économie des Finances et de la Relance. *Arrêté du 21 décembre 2020 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO₂)*. Paris, 2020.
- [5] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). *Nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation*. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), 2020.
- [6] Commission européenne. *Règlement (UE) Numéro 10/2011 de la Commission concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires*. Bruxelles, 2011.
- [7] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, *Règlement (CE) Numéro 1935/2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires*. Bruxelles, 2004.
- [8] Commission européenne. *Règlement (CE) Numéro 450/2009 de la Commission concernant les matériaux et objets actifs et intelligents destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires*. Bruxelles, 2009.
- [9] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. *Règlement (CE) Numéro 1333/2008 du Parlement européen et Conseil sur les additifs alimentaires*. Bruxelles, 2008.
- [10] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. *Règlement (UE) Numéro 2015/2283 du Parlement européen et Conseil relatif aux nouveaux aliments*. Bruxelles, 2015.
- [11] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. *Règlement (UE) Numéro 1169/2011 du Parlement européen et Conseil concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires*. Bruxelles, 2011.
- [12] Commission européenne. *Recommandation de la Commission relative à la définition des nanomatériaux*. Bruxelles, 2011.
- [13] Ghebretatios M, Schaly S, Prakash S. Nanoparticles in the Food Industry and Their Impact on Human Gut Microbiome and Diseases. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 1942.
- [14] Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J Nanotechnol* 2015 ; 6 : 1769-80.
- [15] Bouwmeester H, Dekkers S, Noordam MY, et al. Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009 : 53 : 52-62.
- [16] Bouwmeester H, Brandhoff P, Marvin HJP, Weigel S, Peters RJB. State of the safety assessment and current use of nanomaterials in food and food production. *Trends Food Sci Technol* 2014 ; 40 : 200-10.
- [17] Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009 ; 9 : 123.
- [18] Schulz MD, Atay C, Heringer J, et al. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature* 2014 ; 514 : 508-12.
- [19] Vich Vila A, Imhann F, Collij V, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med* 2018 ; 10 : 8914.