



Interdiction du Dioxyde de Titane (E171) comme additif alimentaire

Un appui aux politiques publiques de réglementation de
l'usage des nanomatériaux dans l'alimentation



Avril 2025
Eric Houdeau
Bruno Lamas
Christine Douchez

Etude de cas du [centre INRAE Occitanie-Toulouse, Département AlimH](#), réalisée selon la méthode ASIRPA (Analyse de l'impact sociétal de la recherche) mise au point par INRAE.

Résumé

L'utilisation croissante des nanomatériaux dans des produits de consommation courante, dont des produits alimentaires, pose la question des conséquences sur la santé humaine de l'exposition quotidienne à des faibles doses de nanoparticules.

Depuis un siècle, le dioxyde de titane (TiO_2) est utilisé dans l'industrie sous forme de particules micrométriques pour ses qualités blanchissantes, opacifiantes et de brillance. Incorporé dans des peintures, laques, enduits, papiers, plastiques, caoutchoucs, il est également utilisé dans l'industrie cosmétique et agroalimentaire ainsi que dans les médicaments.

Son utilisation dans les aliments a été approuvée pour la première fois en 1966 par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. En Europe, le TiO_2 en tant qu'additif alimentaire est autorisé depuis 1969 sur la base de l'évaluation du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA Joint experts Committee on Food Additives) du 4 juin 1969, et ce, sans limite réglementaire (i.e., *quantum satis*).

Depuis le début des années 1990, le TiO_2 est également utilisé sous forme nanométrique (une dimension au moins < 100 nm), une forme qui lui confère des propriétés spécifiques, notamment de brillance et de photoréactivité. Le TiO_2 nanométrique est ainsi utilisé pour ses propriétés photocatalytiques dans la fabrication de surfaces autonettoyantes (vitres ou ciment) ainsi que pour des dispositifs d'épuration de l'air et de traitement de l'eau. Il est également intégré dans des crèmes solaires pour ses capacités d'absorption des rayons ultra-violets, ou encore dans des cosmétiques pour un effet de brillance ou d'irisation.

En Europe, l'utilisation du TiO_2 dans l'alimentation est encadrée par le Règlement sur les additifs alimentaires (CE) n° 1333/2008 qui établit les exigences générales relatives à l'utilisation sûre des additifs alimentaires. Référéncé sous le code E171, le TiO_2 alimentaire se retrouve ainsi dans des chewing-gums, des confiseries, pâtisseries, sauces, fromages industriels. Du fait de son processus de fabrication, le TiO_2 alimentaire, bien que n'entrant pas dans la définition européenne des nanomatériaux du 18 octobre 2011, comporte une part plus ou moins importante de nanoparticules, exposant ainsi les consommateurs et plus particulièrement les enfants à des nanoparticules de TiO_2 par ingestion.

En Europe, au début des années 2000, le développement des nanotechnologies et des nanomatériaux ne faisait l'objet d'aucune réglementation particulière même si l'exposition humaine aux nanoparticules soulevait l'inquiétude des ONG.

En 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA, devenue ANSES en 2010) alertait sur le manque de données sur le devenir de nanoparticules absorbées par voie orale et leurs effets potentiels sur la santé. Du fait de leur petite taille, ces nanoparticules étaient suspectées de franchir plus facilement les barrières biologiques que les particules à l'échelle micrométrique, notamment la paroi intestinale.

Créée en 2013 au sein de l'Unité Toxalim, pour répondre aux besoins de recherche en nanotoxicologie et pallier le manque de données sur le devenir oral des nanoparticules, l'équipe DIXIT (devenue ENTeRISK en 2018) a identifié, au travers des recherches menées depuis 2013, des dangers potentiels liés à l'exposition quotidienne aux nanoparticules de TiO_2 (absorption intestinale, inflammation des muqueuses intestinales et lésions précancéreuses du côlon). Des résultats publiés en 2017 ont conduit le gouvernement français à suspendre, sur avis de l'ANSES, l'utilisation du E171 dans les produits alimentaires à compter du 1^{er} janvier 2020, suspension qui a été suivie en 2022 de l'interdiction du E171 dans l'alimentation par l'Union européenne.

Après 2017, les recherches de l'équipe ENTeRisk ont permis d'identifier d'autres dangers potentiels en lien avec l'absorption de TiO_2 alimentaire (accumulation des particules de TiO_2 dans le placenta et

passage materno-fœtal du E171, perturbation de la tolérance immunitaire aux antigènes alimentaires et risque allergique, transfert via la muqueuse buccale). Ces données confirment la nécessité de poursuivre l'évaluation des risques d'exposition chronique aux particules de TiO₂ sous toutes ses formes (exposition orale mais aussi inhalation et transfert cutané). D'autres recherches ont également été menées pour évaluer la toxicité d'autres additifs alimentaires contenant des nanoparticules, tels l'argent (E174), l'or (E175) et la silice (E551).

Summary

The increasing use of nanomaterials in everyday consumer products, including foodstuffs, raises the question of the consequences for human health of daily exposure to low doses of nanoparticles.

For a century, titanium dioxide (TiO₂) has been used in industry in the form of micrometric particles for its whitening, opacifying and gloss-enhancing qualities. Incorporated into paints, lacquers, coatings, paper, plastics and rubber, it is also used in the cosmetics and food industries, as well as in medicines.

Its use in food was first approved in 1966 by the US Food and Drug Administration (FDA). In Europe, TiO₂ has been authorised as a food additive since 1969, on the basis of the evaluation of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) of 4 June 1969, with no regulatory limits (i.e., *quantum satis*).

Since the early 1990s, TiO₂ has also been used in nanometric form (one dimension < 100 nm), a form that gives it specific properties, including brightness and photoreactivity. Nanometric TiO₂ is used for its photocatalytic properties in the manufacture of self-cleaning surfaces (windows or cement) as well as in air purification and water treatment devices. It is also used in sun creams for its ability to absorb ultra-violet rays, or in cosmetics for a shiny or iridescent effect.

In Europe, the use of TiO₂ in food is governed by Regulation (EC) No. 1333/2008 on food additives, which lays down general requirements for the safe use of food additives. Listed under the code E171, TiO₂ can be found in chewing gums, confectionery, pastries, sauces and industrial cheeses. Because of its manufacturing process, food-grade TiO₂, although not covered by the European definition of nanomaterials of 18 October 2011, contains a greater or lesser proportion of nanoparticles, exposing consumers, and children in particular, to TiO₂ nanoparticles through ingestion.

In Europe in the early 2000s, the development the use of nanotechnologies and nanomaterials was not subject to any specific regulations, even though human exposure to nanoparticles was raising concerns among NGOs.

In 2009, the French Food Safety Agency (AFFSA, which became ANSES in 2010) warned of the lack of data on the fate of nanoparticles absorbed orally and their potential effects on health. Because of their small size, these nanoparticles were suspected of crossing biological barriers more easily than micrometric particles, particularly the intestinal wall.

The DIXIT team (which became ENTeRISK in 2018) was set up in 2013 as part of the Toxalim Unit in response to research needs in nanotoxicology and the lack of data on the oral fate of nanoparticles. Through research carried out since 2013, the DIXIT team has identified potential hazards associated with daily exposure to TiO₂ nanoparticles (intestinal absorption, inflammation of the intestinal mucosa and precancerous lesions in the colon). Results published in 2017 led the French government, on the advice of ANSES, to suspend the use of E171 in food products from 1 January 2020, a suspension that was followed in 2022 by a ban on E171 in food by the European Union.

After 2017, the ENTeRisk team's research identified other potential dangers linked to the absorption of dietary TiO₂ (accumulation of TiO₂ particles in the placenta and maternal-fetal passage of E171, disruption of immune tolerance to food antigens and allergic risk, transfer via the oral mucosa). These data confirm the need to continue assessing the risks of chronic exposure to TiO₂ particles in all their forms (oral exposure as well as inhalation and skin transfer). Other research has also been carried out

to assess the toxicity of other food additives containing nanoparticles, such as silver (E174), gold (E175) and silica (E551).

Problématiques sociétales initiales et contexte externe initial

Le Dioxyde de Titane : le meilleur des pigments blanc aux utilisations multiples

Le TiO_2 est une substance inorganique qui se présente dans la nature sous différentes formes cristallines : rutile, anatase et brookite, le rutile et l'anatase étant les formes principalement utilisées dans les applications industrielles. Les plus gros gisements se trouvent en Australie, Afrique du Sud et Canada. Le TiO_2 est extrait de sables ou de roches d'ilménites par deux processus courants :

- le processus au sulfate : traitement de l'ilménite avec de l'acide sulfurique,
- le processus au chlorure : réaction du rutile avec du chlore.

Il est purifié pour donner le principal pigment blanc utilisé dans de nombreux secteurs industriels, tels les peintures, laques, enduits, papiers, plastiques et caoutchoucs. Sous cette forme pigmentaire, les particules de dioxyde de titane sont majoritairement de taille micrométrique, comprises entre 200 et 350 nm. Les procédés classiques d'extraction au chlore et au sulfate permettent d'obtenir du TiO_2 micrométrique mais aussi inévitablement une certaine proportion de particules nanométriques (< à 100 nm). Le TiO_2 nanométrique peut aussi être directement obtenu par divers procédés (chimique, physique ou mécanique).

Sous forme nanométrique, le TiO_2 possède notamment des propriétés photocatalytiques qui détruisent les matières organiques, inorganiques et les microorganismes et il est donc utilisé comme agent dépolluant de l'air, de l'eau ou pour rendre des surfaces autonettoyantes (vitres ou surfaces en ciment par exemple). Il est également intégré dans des crèmes solaires pour ses capacités d'absorption des UV, ainsi que dans divers produits cosmétiques pour ses qualités blanchissantes, opacifiantes et de brillance, et ce, jusqu'à un rendu « irisant » obtenu avec les particules de TiO_2 les plus fines (autour de 20 nm).

Autorisé dans le Monde et donc en Europe depuis 1969 comme additif alimentaire sans limite d'utilisation (i.e. *quantum satis*), le TiO_2 est encadré au niveau européen par le Règlement sur les additifs alimentaires (CE) n° 1333/2008 qui établit les exigences générales relatives à l'utilisation sûre des additifs alimentaires. Ce règlement contient également la liste dite « positive » des additifs autorisés par l'Union européenne ainsi que leurs conditions d'utilisation. Dans cette liste, le dioxyde de titane sous sa forme alimentaire est référencé sous le code E171.

Sans bénéfice sur le plan alimentaire, le TiO_2 (ou E171) se retrouve ainsi incorporé dans des pâtisseries, des confiseries, chewing-gums, fromages industriels, sauces et boissons. Il est également intégré à des compléments alimentaires, des médicaments, des dentifrices.

Au niveau européen, le TiO_2 alimentaire (ou E171) n'était pas considéré comme un nanomatériau car il ne répondait pas à la définition 2011/696/EU adoptée par la Commission européenne en 2011. En effet, la proportion de nanoparticules ayant une ou plusieurs dimensions externes comprises entre 1 et 100 nm représentait, selon cette définition, moins de 50% de la population totale de particules présentes dans la poudre utilisée comme additif alimentaire. D'autres études ont néanmoins montré que la part de nanoparticules dans le TiO_2 alimentaire est comprise entre 10 à 60% selon les lots présents dans le commerce (Weir *et al.*, 2012 ; Peters *et al.*, 2014 ; Yang *et al.*, 2014) jusqu'à atteindre 100% dans des poudres scintillantes largement utilisées pour obtenir un effet irisant en surface de comprimés (e.g., compléments alimentaires), de bonbons ou encore ajoutés à des sodas, des cocktails.

Le TiO_2 sous forme nanoparticulaire se retrouve donc dans les produits de grande consommation et son utilisation courante et quotidienne expose les consommateurs et en particulier les enfants à

l'ingestion de milliards de nanoparticules de TiO₂ par jour. Une analyse de l'exposition humaine au TiO₂ par l'intermédiaire des aliments a en effet identifié les enfants comme étant les plus exposés en raison d'une plus forte consommation de confiseries et du fait que la teneur en E171 des bonbons est plus élevée que celle des autres produits alimentaires. Aux Etats-Unis, l'exposition au E171 chez l'enfant de moins de 10 ans a été estimée en moyenne à 1 à 2 mg de TiO₂/kg de poids corporel/jour.

En 2022, la production mondiale de TiO₂, toutes tailles de particules confondues et utilisations, était de 6,8 millions de tonnes dont environ :

- 3,7 millions de tonnes en Chine,
- 1,3 million de tonnes aux Etats-Unis,
- 400 000 tonnes dans l'Union européenne dont 357 952 tonnes en Allemagne.

Suivent ensuite le Mexique, le Japon et le Royaume-Uni autour de 300 000 tonnes puis l'Arabie Saoudite (200 000 tonnes) et l'Ukraine (122 000 tonnes).

Le TiO₂ est utilisé à plus de 90% comme pigment blanc dans :

- les peintures : 49%
- les plastiques : 22%
- le secteur du papier : 6%
- le métal : 10%
- les encres : 3%
- les textiles : 3%
- la catalyse : 3%.

Les autres utilisations (sans distinction) représentent 4% du tonnage annuel produit : elles regroupent notamment l'alimentaire, les cosmétiques et les médicaments. (Source l'Elémentarium : <https://lelementarium.fr/product/dioxyde-de-titane/>).

Un manque de données flagrant ne permettant pas d'évaluer les risques potentiels.

En 2006, le TiO₂ a été classé par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme cancérigène possible pour l'homme (Groupe 2B) et ce, sans distinction de taille des particules. Cette classification repose sur des études à long terme menées sur des rongeurs exposés par inhalation à des particules ultra-fines de TiO₂. Le TiO₂ ultra-fin entraîne une inflammation pulmonaire persistante et, à des doses particulièrement élevées, une augmentation de la fréquence des tumeurs pulmonaires. Egalement source d'irritation oculaire, l'utilisation du TiO₂ est donc soumise à la mise en œuvre de dispositifs de protection pour les travailleurs exposés (masque et lunettes pour l'emploi du pigment en poudre, dans la préparation de peintures par exemple).

L'utilisation du E171 dans l'alimentation est encadrée par le Règlement sur les additifs alimentaires (CE) n° 1333/2008. Son autorisation d'usage lors de la fabrication d'aliments est assortie de la mention d'incorporation « *quantum satis* » (i.e., autorisation d'incorporation en « quantité suffisante »), ce qui signifie qu'aucune quantité maximale n'est fixée mais qu'il doit être employé conformément aux bonnes pratiques de fabrication, dans des quantités n'excédant pas celles nécessaires pour obtenir l'effet escompté, à savoir, la coloration de l'aliment.

En mars 2009, L'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, devenue en ANSES en 2010) avait rendu un premier avis¹ sur l'utilisation des nanoparticules dans l'alimentation. L'agence

¹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP-Ra-NanoAlimentation.pdf>

soulignait le manque de données sur le devenir oral de nanoparticules et sur les effets potentiels sur la santé du fait de leur taille facilitant le passage des barrières biologiques.

Dès 2010, plusieurs ONG européennes dont France Nature Environnement et les Amis de la Terre demandaient un moratoire sur les nanoparticules dans l'alimentation dans le cadre du Débat public national sur les nanotechnologies (2009-2010), afin de mieux protéger la santé humaine et l'environnement.

En novembre 2012, CIEL (The Center for International Environmental Law), ClientEarth et BUND (Bund für Umwelt und Naturschutz), avaient publié un rapport intitulé « High time to act on nanomaterials – Proposal for a nano patch for EU Regulation » dans lequel elles défendaient la mise en place d'une réglementation spécifique aux nanomatériaux.

Sur le plan réglementaire, en 2011, le développement rapide des nanotechnologies a conduit la Commission européenne à proposer une définition des « nanomatériaux » à des fins réglementaires (Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux (2011/696/UE)²) comprenant des recommandations liées à la santé et à l'environnement. Cependant les limites de cette définition ne permettaient pas d'encadrer l'utilisation des nanomatériaux dans le secteur de l'alimentation.

En 2012, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a installé **un groupe d'experts "Nanomatériaux et santé"** afin d'assurer une veille scientifique permanente et de produire annuellement un état des connaissances relatif aux dangers, aux expositions et aux risques (tant sanitaires qu'environnementaux) associés aux nanomatériaux, quels que soient leurs usages. En parallèle, l'ANSES a mis en place **un Comité de dialogue "Nanomatériaux et santé"** rassemblant une vingtaine de participants (associations, syndicats de salariés, entreprises et fédérations d'industriels) dont la mission est d'éclairer l'Agence sur les attentes de la société dans ce domaine en matière d'évaluation des risques et de recherche.

Cette même année (2012), la France a été le premier Etat à mettre en place la déclaration obligatoire annuelle des substances à l'état nanoparticulaire fabriquées, importées ou mises sur le marché dès 100 g au moins par an (Décret du 17 février 2012 n° 2012-232 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire pris en application de l'article L. 523-4 du code de l'environnement, JORF n°0043 du 19 février 2012). L'état nanoparticulaire est défini selon les critères de la recommandation de la Commission européenne du 18 octobre 2011 citée ci-dessus. Gérée par l'ANSES, l'objectif de ce registre appelé « R-Nano » est de mieux connaître les nanomatériaux et leurs usages, les volumes commercialisés et de disposer d'une traçabilité des filières d'utilisation. Elle est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2013.

Selon R-Nano, le TiO₂ fait partie des quatre nanomatériaux les plus utilisés en France, avec plus **10 000 tonnes de TiO₂ produites et importées chaque année dans le pays** tous secteurs confondus.

Au niveau européen et par conséquent en France, l'utilisation du TiO₂ dans les aliments, encadrée par le règlement sur les additifs alimentaires (CE) n° 1333/2008, a été ré-évaluée et confortée par **un avis scientifique de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) publié en septembre 2016** sur la base d'une revue détaillée des données de la littérature relative aux particules de TiO₂. Cet avis concluait alors, « *que les expositions des consommateurs au E171 dans ses utilisations alimentaires n'étaient pas de nature à entraîner un risque sanitaire* ». Néanmoins, des données manquantes avaient été identifiées et le panel d'experts de l'EFSA avait recommandé la mise en place d'études sur la toxicité pour la reproduction afin de pouvoir établir une dose journalière admissible pour le E171.

² <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:FR:PDF>

Contributions d'Inrae et de ses partenaires hors-INRAE (Inputs)

Mise en place d'une équipe spécialisée dans les recherches sur les nanotechnologies utilisées dans le secteur alimentaire : l'équipe DIXIT de l'Unité Toxalim devenue ENTeRISK en 2018

C'est dans ce contexte de manque de données toxicologiques sur l'utilisation des nanomatériaux dans l'alimentation qu'Eric Houdeau de l'Unité Toxalim du Centre INRAE de Toulouse, a été sollicité, début 2013, par la Directrice de l'alimentation INRAE de l'époque et par le Département AlimH pour initier des recherches dans ce domaine.

Toxalim est une Unité Mixte de Recherche (UMR 1331) INRAE, créée en janvier 2011, en partenariat avec l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT), l'École d'Ingénieurs de Purpan (EI-Purpan membre de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, INPT) et l'Université Paul Sabatier - Toulouse 3 - (UPS). Elle regroupe près de 150 personnes, dont environ 100 permanents (Chercheurs, Enseignants-Chercheurs et ITA), répartis dans 8 équipes de recherche, 3 plateaux technologiques et les services d'appui à la recherche. Sa mission générale est de développer des programmes de recherche sur les effets à long terme des contaminants chimiques présents à faible concentration dans l'alimentation sur la santé humaine et animale. Elle est rattachée aux départements Alimentation Humaine (AlimH) et Santé Animale (SA) d'INRAE.

En 2013, Eric Houdeau a ainsi créé au sein de Toxalim l'équipe DIXIT en intégrant la « nanotoxicologie » aux recherches qu'ils menaient déjà sur les effets dans l'intestin de substances chimiques présentes de façon non intentionnelle dans les aliments (additifs alimentaires, substances migrant des emballages, perturbateurs endocriniens). Directeur de recherche depuis 2011, Eric Houdeau est entré à l'INRA en 1997 au Département de Physiologie animale (Centre de Jouy en Josas) avant de rejoindre le Centre de Toulouse en 2003 dans le Département AlimH. De formation en physiologie, endocrinologie et neurosciences, il a étudié le contrôle hormonal de la fonction de barrière intestinale (régulation de la perméabilité épithéliale et de la réponse inflammatoire par les œstrogènes) avant de mettre en place plusieurs projets de recherche sur les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation, en particulier sur le Bisphénol A (BPA). Une publication scientifique majeure sur les effets toxiques du BPA dans l'intestin et le développement des fonctions immunitaires (Braniste *et al.* PNAS 2010) a servi d'appui scientifique aux politiques publiques en France pour interdire, progressivement entre 2010 et 2015, cette substance dans les biberons et autres contenants alimentaires.

Des nouvelles thématiques de recherche reposant sur une équipe multidisciplinaire et l'utilisation de nouvelles technologies

A partir de 2013, l'équipe DIXIT a fait évoluer ses thématiques de recherche vers les produits chimiques inorganiques et a élargi son expertise par des recrutements adaptés. Depuis 2013, l'équipe devenue ENTeRisk en 2018 rassemble ainsi des expertises en gastro-entérologie, immunologie, métabolisme, reproduction et génotoxicité.

Le recrutement en 2017 de Bruno Lamas, qui s'intéresse aux effets des xénobiotiques dans le dialogue microbiote-intestin et la réponse immunitaire intestinale de l'hôte, du nouveau-né à l'âge adulte, a notamment permis de développer des recherches sur le rôle du microbiote intestinal dans les effets " santé " des contaminants alimentaires et additifs chimiques, en particulier les nanoparticules de TiO₂ (E171) et de silice alimentaire (E551).

Les premières études sur le E171 ont débuté via le projet NanoGut coordonné par Eric Houdeau, projet soutenu par un financement issu du PNR EST 5 (Programme National de Recherche en Environnement Santé Travail) piloté par l'ANSES de 2013 à 2015 et par INRAE de 2013 à 2017 au travers des Actions Prioritaires (AP) du Département AlimH.

L'équipe DIXIT, a mené des études sur le E171 selon différents scénarios d'exposition (niveaux pertinents pour l'homme, durée d'exposition, âge et sexe). Les recherches de l'équipe se sont d'abord concentrées sur l'absorption du TiO₂ ainsi que sur ses impacts sur la barrière intestinale et la réponse immunitaire qu'elle induit. Elles se sont également intéressées au risque de développement du cancer du côlon en collaboration avec les chercheurs spécialistes de la question à Toxalim (Fabrice Pierre, équipe PPCA : Prévention et Promotion de la Cancérogenèse par l'Alimentation).

L'équipe a, dès lors, progressivement constitué un réseau collaboratif et multidisciplinaire de chercheurs à travers la coordination de plusieurs projets (ANR, H2020, ANSES) dédiés aux nanoparticules alimentaires en partenariat avec des organismes nationaux (CNRS, LNE, Synchrotron SOLEIL, INSERM, CEA) et internationaux (Belgique, Luxembourg, Suisse, Canada). Au travers de ces projets, les chercheurs ont assuré le développement de nouvelles technologies adaptées à l'étude des nanomatériaux de diverses formes et natures chimiques.

Les recherches ont d'abord été menées sur des rats, puis des souris exposées via leur nourriture à des doses de contaminants proches de celles auxquelles est exposé l'homme dans son alimentation, variable selon l'âge et le mode d'alimentation. Les doses administrées le sont selon des scénarios établis par l'EFSA qui détermine les niveaux de doses correspondant à chaque additif concerné. Outre l'étude des mécanismes d'absorption et de distribution dans l'organisme (jusqu'au fœtus), de tolérance de l'intestin (inflammation, impacts sur le microbiote), des cellules immunitaires sont également prélevées chez l'animal exposé au contaminant et restimulées en conditions in vitro pour analyser leur réponse. Depuis quelques années, l'équipe ENTeRISK travaille sur des organoïdes d'intestin de souris produits à partir de cellules souches pour étudier spécifiquement l'effet de ces substances chimiques sur l'épithélium intestinal sans avoir systématiquement recours à l'expérimentation animale en première intention.

Des partenariats diversifiés

1/ Au sein d'INRAE

Au travers de ses travaux, l'équipe ENTeRisk a fédéré plusieurs laboratoires INRAE du Département AlimH (chercheurs, ingénieurs, techniciens et étudiants) situés sur les centres de Toulouse (Toxalim), Jouy en Josas (MICALIS), Saclay (LIAA, Laboratoire d'Immuno-Allergie Alimentaire) et Bordeaux (UMR Nutrineuro).

2/ Avec d'autres organismes de recherche et laboratoires nationaux

Les partenariats avec des équipes nationales et internationales se sont développés au fil des projets menés par l'équipe ENTeRisk.

A l'origine des recherches sur le TiO₂ alimentaire, le projet **NanoGut** (2013-2017) reposait sur un partenariat avec :

- le CEA qui travaillait déjà sur les nanomatériaux et était donc en capacité de fournir le E171.
- le LNE (Laboratoire National de métrologie et d'Essai) pour le dosage du Titane dans les tissus/organes et les fluides (composants et ultra-traces) via la technique ICP-MS pour « Inductively Coupled Plasma – mass Spectrometry » (ou spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif).

- Le CNRS avec le Groupe de physique des matériaux (GPM) de l'Université de Rouen, pour tout ce qui relève de la microscopie électronique (MET) couplée à la spectrométrie aux rayons X (EDX) pour l'étude de la taille, de la nature élémentaire et de la distribution des particules trouvées dans les matrices biologiques (foie, placenta, méconium).
- Les lignes de lumière du Synchrotron Soleil de Gif sur Yvette pour évaluer la répartition du titane dans différents organes (intestin, foie).

D'autres partenariats ont été mis en place postérieurement dans le cadre du projet ANR **PAIPITO** pour « Particules Alimentaires : Inflammation, Pathologies Intestinales et Tolérance Orale ». Lancé le 6 janvier 2017 pour une durée de 36 mois et coordonné par le CEA, ce projet avait pour objectif d'étudier les « Effets d'additifs alimentaires contenant des nanoparticules sur la santé digestive », et plus particulièrement les effets du E171 (TiO₂) et du E551 (SiO₂), ce dernier utilisé dans l'alimentation pour ses propriétés anti-agglomérantes (agent fluidifiant dans les aliments commercialisés en poudre) et clarifiantes (agent de filtration dans la préparation de boissons). Les autres partenaires impliqués dans ce projet regroupaient : l'INSERM, (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), RHODIA OPERATIONS et le LCBM (Laboratoire de Chimie et Biologie des Métaux (UMR 5249 CEA-CNRS-UGA)).

En 2020, l'équipe ENTeRisk a mené un projet financé sur fonds propres pour étudier la possibilité du passage du TiO₂ dans le placenta humain amenant au développement de collaborations avec la maternité du CHU de Toulouse. Elle a aussi étudié la présence de TiO₂ dans les premières selles des nouveaux nés (méconium) grâce à une collaboration avec l'Université de Picardie Jules Verne, le Groupe Physique des Matériaux (CNRS Université de Rouen) et le Laboratoire d'Immuno-Allergie Alimentaire (LIAA INRAE, CEA de Saclay).

3/Collaborations internationales

Les principales collaborations internationales ont été menées avec :

- **Le LIST**, Luxembourg Institute of Science and Technology dans le cadre du **projet européen npSCOPE** « *The nanoparticle-scope, a new integrated instrument for accurate and reproducible physico-chemical characterization of nanoparticles* ».

Lancé en janvier 2017 pour une durée de 54 mois, ce projet coordonné par le LIST et financé dans le cadre du Programme européen H2020 regroupe 9 partenaires, instituts de recherche, universités et entreprises européennes d'Allemagne, Belgique, France, Luxembourg, Pays-Bas et Suisse.

L'objectif était de développer un microscope intégré à imagerie chimique à résolution spatiale élevée pour fournir une caractérisation physico-chimique complète des nanoparticules tant dans leur forme primitive qu'incorporé dans des matrices complexes (tels que les tissus biologiques), permettant ainsi une meilleure compréhension de leurs potentiels risques pour la santé humaine ou l'environnement.

En plus d'être coordinateur du projet, le LIST est responsable de la conception, de la fabrication et de l'évaluation de l'instrument npSCOPE en vue d'étudier la toxicité des nanoparticules absorbées par le corps humain par voies orale (nanoparticules contenues dans la nourriture), respiratoire et cutanée avec d'autres domaines d'applications possibles dans les domaines des semi-conducteurs, des batteries et des sciences de la vie.

Toxalim représentée par les trois équipes, ENTeRisk, GS (Génotoxicité et Signalisation intracellulaire) et PPCA (Prévention et Promotion de la Cancérogenèse par les Aliments) est le seul partenaire français de ce projet pour lequel Eric Houdeau, responsable de l'équipe ENTeRisk est Task leader et PI pour fournir des tissus animaux (intestin, foie, système

immunitaire) et cellules humaines en culture (cellules buccales) exposés aux nanoparticules et représentatives de l'exposition orale à ces substances.

- **Le VITO** : Institut flamand de recherche technologique. Le rôle de VITO est de démontrer les performances de l'instrument npSCOPE pour plusieurs cas d'interactions de nanoparticules avec des matrices biologiques pertinentes pour l'évaluation du risque sanitaire des nanoparticules par voie cutanée et aérienne.

Outputs des recherches

Les travaux de l'équipe ENTeRisk se sont concentrés sur le TiO₂ alimentaire, emblématique de la problématique car composé d'une fraction nanométrique allant de 10 à 60% de nanoparticules et jusqu'à 100% selon le fabricant et l'aliment concernés (généralement des confiseries, glaces, boissons, etc...).

1/ Effets initiateur et promoteur des premiers stades de la carcinogénèse colorectale.

2013 à Janvier 2017 : Dans le cadre du projet NanoGut, les chercheurs de l'équipe ENTeRisk ont exposé des rats au E171 (exposition orale via l'eau de boisson) à une dose de 10 mg par kilogramme de poids corporel et par jour, proche de l'exposition alimentaire humaine (selon les données de septembre 2016 de l'EFSA, European Food Safety Agency, qui élabore des scénarios et détermine les niveaux de doses correspondants).

Ils ont montré pour la première fois in vivo que le TiO₂ alimentaire (E171) est absorbé par l'intestin et passe dans la circulation sanguine. Les chercheurs ont en effet retrouvé des micro- et nanoparticules de TiO₂ dans le foie des animaux. De plus, en collaboration avec des collègues de l'équipe PPCA (Prévention et promotion de la cancérogénèse par les aliments), ils ont démontré une inflammation croissante des muqueuses digestives survenant de manière concomitante à des lésions prénéoplasiques dans le côlon (anomalies cellulaires ayant le potentiel de se développer en cancer au fil du temps). **Ils ont mis en évidence pour la première fois qu'une exposition orale chronique à la forme alimentaire du TiO₂ a un effet à la fois initiateur et promoteur de lésions précancéreuses.**

Le rapport scientifique final de ce projet « *Projet NanoGut : Devenir et toxicité de nanoparticules de dioxyde de titane après exposition orale chez le rat : impact de la taille des particules sur le franchissement de la barrière digestive et le risque de cancer colorectal, Eric Houdeau* » a été publié en janvier 2017.

Il a été accompagné d'une publication scientifique : « *Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Bettini et al. Sci Rep 2017* » qui faisait suite à la thèse de Sarah Bettini soutenue en décembre 2016 intitulée : « *Exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂) : du franchissement de l'épithélium buccal et intestinal au devenir et aux effets dans l'organisme* ».

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un communiqué de presse publié le 20 janvier 2017 sur le site d'INRAE intitulé « Additif alimentaire E171 : les premiers résultats de l'exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane » accessible à l'adresse suivante : <https://www.inrae.fr/actualites/additif-alimentaire-E171>.

Cette première étude a conduit l'équipe à collaborer sur d'autres sujets de recherche amenant à de nouveaux projets et à de nouveaux résultats objets de plusieurs publications sur :

- La présence de particules de TiO₂ de qualité alimentaire dans la couche de mucus tapissant le côlon : « *Food-grade TiO₂ is trapped by intestinal mucus in vitro but does not impair mucin O-*

glycosylation and short-chain fatty acid synthesis in vivo: implications for gut barrier protection. Talbot et al. 2018 » ;

- L'altération morphologique de bactéries intestinales en présence de E171 : « *Toxicity of Food-Grade TiO₂ to Commensal Intestinal and Transient Food-Borne Bacteria: New Insights Using Nano-SIMS and Synchrotron UV Fluorescence Imaging. Radziwill-Bienkowska et al. 2018* », ce qui a amené l'équipe à proposer le microbiote comme acteur potentiel clé dans les effets délétères induits par l'exposition chronique à des nanoparticules d'origine alimentaire, telles que le TiO₂ : « *Impacts of foodborne inorganic nanoparticles on the gut microbiota-immune axis: potential consequences for host health. Lamas et al. 2020* » ;
- La cinétique et les sites majeurs d'absorption des particules de E171 le long de l'intestin chez la souris : « *Jejunal villus absorption and paracellular tight junction permeability are major routes for early intestinal uptake of food-grade TiO₂ particles: an in vivo and ex vivo study in mice ; Coméra et al. 2020* ».

2/ Accumulation des nanoparticules de TiO₂ dans le placenta et passage materno-foetal

En 2020, grâce à un projet financé sur fonds propres, l'équipe ENTeRisk a mis en évidence pour la première fois une accumulation de Titane (confirmé comme du TiO₂ en microscopie électronique couplée à l'EDX) dans le placenta humain ainsi que dans les premières selles (méconium) des nouveaux nés, suggérant un transfert materno-foetal. Ce passage a été confirmé ex vivo sur placenta humain perfusés et concerne principalement la fraction nanométrique du TiO₂ alimentaire puisque 70 à 100% des particules récupérées coté foetal présentaient un diamètre inférieur à 100 nm.

- o « *Basal Ti level in the human placenta and meconium and evidence of a materno-foetal transfer of food-grade TiO₂ nanoparticles in an ex vivo placental perfusion model ; Guillard et al. 2020.*

Ces résultats ont fait l'objet d'un communiqué de presse publié le 7 octobre 2020 sur le site d'INRAE intitulé « Nanoparticules de dioxyde de titane : le E171 traverse la barrière placentaire » <https://www.inrae.fr/actualites/nanoparticules-dioxyde-titane-e171-traverse-barriere-placentaire>.

Cette mise en évidence d'une contamination foetale depuis l'alimentation maternelle a depuis été confirmée chez l'animal (souris) dans le cadre :

- d'une étude menée par Bruno Lamas dans un programme Jeune Chercheuse et Jeune chercheur (JCJC) de l'ANR : l'étude **TitADiet (mai 2020 à mai 2023)** sur : les « Effets des particules alimentaires de dioxyde de Titane sur les interactions microbiote-hôte : rôle du récepteur aryl hydrocarbure et impact sur le développement de désordres métaboliques et du cancer colorectal ».
- du projet ANR **DevADDiRisk (décembre 2020 à décembre 2025)** « Impacts d'une exposition chronique aux additifs alimentaires inorganiques de la vie in utero à l'âge adulte sur le développement de désordres neurodéveloppementaux et métaboliques : rôle du microbiote ».

Ces données, obtenues cette fois avec l'additif incorporé à l'aliment (un requis des Agences sanitaires pour être au plus proche de l'exposition alimentaire chez l'Homme), soulignent la nécessité d'évaluer les risques liés à l'exposition chronique aux nanoparticules de TiO₂ d'origine alimentaire pendant la grossesse, en plus d'autres expositions possibles (comme l'inhalation, le transfert transcutané) qui contribuent de manière concomitante à la charge systémique et placentaire jusqu'à contaminer le foetus.

3/ Transfert via la muqueuse buccale

Enfin, malgré un faible niveau d'absorption du TiO_2 en masse dans l'intestin (moins de 1% de la dose ingérée), l'équipe ENTeRisk a démontré pour la première fois, dans le cadre du projet **npSCOPE (2017-2022)** grâce à des modèles animaux que les nanoparticules de TiO_2 contenues dans l'additif alimentaire E171 pouvaient transiter dans l'organisme par la muqueuse buccale (Vignard et al. Nanotoxicology 2023). L'équipe ENTeRisk, en collaboration avec le GPM (Groupe Physique des Matériaux, CNRS Rouen), le LIST (Luxembourg Institute of Science and Technology) et les équipes de Toxalim impliquées dans le projet npSCOPE (GS « Génotoxicité et Signalisation et PPCA « Prévention et Promotion de la Cancérogénèse par les Aliments »), a étudié l'absorption du TiO_2 nanométrique par les muqueuses de la cavité buccale, d'abord dans la bouche de cochons (histologiquement très proche de celle de l'humain), puis l'effet du TiO_2 sur des cellules buccales humaines en culture. Les résultats *in vivo* et *in vitro* montrent que les nanoparticules de TiO_2 sont absorbées par les cellules buccales et provoquent un stress oxydatif qui induit des dommages à l'ADN affectant la survie des cellules en croissance, des effets génotoxiques et d'altération du cycle cellulaire susceptibles d'altérer le renouvellement de l'épithélium buccal.

Ces résultats démontrent pour la première fois, qu'avant l'ingestion vers l'intestin, certaines nanoparticules de TiO_2 peuvent atteindre la circulation sanguine via la bouche et affecter la régénération cellulaire des muqueuses orales.

Ces résultats ont été repris dans un communiqué de presse publié sur le site d'INRAE le 6 mai 2021, remis à jour le 17 mai 2023, intitulé : « Dioxyde de titane alimentaire interdit en Europe : retour sur la mise en évidence de ses effets toxiques ». <https://www.inrae.fr/actualites/dioxyde-titane-bouche-premiere-voie-passage-du-e171-sang> Il comprend une vidéo dans laquelle Eric Houdeau présente l'intérêt des recherches menées par l'équipe ENTeRisk pour l'appui aux politiques publiques.

4/ Perturbation de la tolérance orale aux antigènes alimentaires

Enfin dans la suite du projet **PAIPITO (2017-2019)**, l'équipe a étudié les mécanismes de dérégulation le long de l'axe microbiote intestinal-système immunitaire et a démontré chez la souris, comme danger supplémentaire d'exposition aux additifs TiO_2 (E171) et au SiO_2 (E551), la perturbation de la mise en place de la tolérance orale aux antigènes alimentaires (Lamas et al. Food Chem Toxicol 2023 ; Lamas et al. EHP 2024). Une conséquence directe est une susceptibilité aux allergies alimentaires, comme démontré à travers des collaborations INRAE (allergie aux protéines de lait de vache, Issa et al. Allergy 2024 ; intolérance au gluten dans la maladie cœliaque, Lamas et al. EHP 2024).

Circulation des connaissances et intermédiaires

1/ Saisine des Autorités sanitaires et contribution des experts

Suite à la publication en 20 janvier 2017, de l'étude menée par l'équipe ENTeRisk d'INRAE (Bettini et al. 2017), qui a montré chez le rat qu'une exposition orale à l'additif E171 entraînait des altérations de la réponse immunitaire et pouvait provoquer des lésions colorectales précancéreuses, l'ANSES a aussitôt été saisie par :

- la DGCCRF, (Direction générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des fraudes),
- la Direction générale de la Santé,
- la Direction générale de l'alimentation,

pour réaliser une étude critique de cette publication afin de déterminer si cette seule étude était de nature à remettre en cause les conclusions de l'EFSA relatives à la réévaluation du E171 publiée en septembre 2016.

Le coordinateur de l'étude, Eric Houdeau, responsable de l'équipe ENTeRisk et Fabrice Pierre, responsable de l'équipe PPCA (Prévention et promotion de la cancérogénèse par les aliments) ont été invités par l'ANSES à présenter, le 9 mars 2017, les résultats de cette étude lors de la réunion du groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) de l'ANSES composé d'experts de l'ANSES, de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments), annexe 1-1.

L'ANSES a ensuite repris les conclusions du GECU et a souligné dans son avis daté du 4 avril 2017, que les résultats de l'étude ne permettaient pas de remettre en cause les conclusions de l'EFSA sur le TiO₂ datant de 2016, mais qu'elle **mettait en avant des effets qui n'avaient pas été identifiés auparavant, notamment les potentiels effets du TiO₂ favorisant la cancérogénèse** (extrait de l'avis de l'ANSES 2017, annexe 1-2). Par conséquent l'ANSES soulignait la nécessité de conduire, selon des modalités et un calendrier à définir, les études nécessaires à la parfaite caractérisation du danger associé au E171, ces nouvelles études devant permettre d'une part, de statuer sur les effets observés et, d'autre part, d'établir une dose journalière admissible pour le E171.

En 2018, Eric Houdeau a été invité par les Agences internationales de sécurité alimentaire, la plus représentative étant l'invitation à participer en mai 2018 à la réunion plénière du Panel ANS de l'EFSA (Panel Food Additives and Nutrient Sources Added to Food) pour présenter les résultats de l'étude INRAE (Bettini et al. 2017) en tant qu'expert-audit sur l'évaluation du E171 (annexe 2).

Il en ensuite été invité par le NVWA, l'Autorité néerlandaise de sécurité des aliments et des produits de consommation, qui dépend du Ministère de l'Agriculture néerlandais. Lors d'un atelier sur le E171 organisé en juillet 2018 par le BuRO (l'Office néerlandais d'évaluation des Risques et de la Recherche), il a été amené à présenter cette même étude devant plusieurs experts d'agences européennes de sécurité sanitaire des aliments, dont l'EFSA. Outre un document de position co-écrit ensuite par Eric Houdeau et les autres experts invités (Bischoff et al. 2021), **le BuRO du NVWA a transmis le 21 août 2019 un avis au Ministère néerlandais de la Santé** alertant sur les risques potentiels du TiO₂ alimentaire et sur l'importance d'étudier les effets immunotoxiques et pro-cancérigènes du TiO₂ en plus d'effets toxiques potentiels pour la reproduction (annexe 3).

Plus largement et en raison de son expertise acquise dans l'étude des nanoparticules alimentaires, Eric Houdeau a été invité à rejoindre le groupe d'experts « Nanoparticules et Alimentation » de l'ANSES créé en 2017 pour travailler sur la caractérisation des dangers de l'exposition aux nanoparticules dans l'alimentation (dont le E171), mission qu'il a occupée jusqu'en 2022.

De 2021 à 2022, il a également fait partie du groupe d'experts de l'ANSES, chargé de la révision de la Recommandation européenne sur la définition du terme « nanomatériau » qui a été publiée en juin 2022.

Depuis 2024, Eric Houdeau est expert au sein du Panel Food Additives and Flavourings (FAF) de l'EFSA et, à ce titre, il est impliqué dans l'actualisation du document guide de l'EFSA à destination des industriels dans lequel il a proposé que soit pris en compte le transfert buccal du TiO₂ et ses effets en termes de génotoxicité.

2/ Contribution au débat public via des interventions dans les médias

Parallèlement à l'accompagnement des politiques publiques, depuis janvier 2017, les chercheurs d'INRAE ont largement participé au large débat public sur les nanotechnologies dans la chaîne alimentaire à travers des émissions nationales et internationales, à la télévision, à la radio, dans les magazines et dans la presse grand public. Le 20 janvier 2017, une conférence de presse sur l'étude Bettini et al. a été organisée par l'INRA, conférence qui a donné lieu à un communiqué de presse.

De janvier 2017 à décembre 2021, une trentaine d'articles ont été publiés dans la presse écrite relatant les travaux de l'équipe ENTeRISK sur le TiO₂ alimentaire : presse nationale (Libération, Le

Monde, le Figaro, La Croix, les Echos, Le Point, L'Opinion), régionale (Le Parisien, Tahiti Infos), dans la presse spécialisée (Le Pharmacien de France, France Mutualité, 60 millions de consommateurs, Mutualité française, Santé magazine, Science et vie, Ça m'intéresse, Que choisir Santé, ...). Annexe 4.

Eric Houdeau a été invité à participer à des émissions de radio :

- Le journal de France Inter en janvier 2017, et, sur la même chaîne, Les Savanturiers en avril 2017, La tête au carré en novembre 2017,
- Question de choix sur France Info en mai 2017.

Il est également intervenu sur les chaînes de télévision françaises :

- France 5 (La quotidienne) et C8 en janvier 2017,
- France 5 (Magazine de la Santé) en septembre 2017,
- France 3 (19/20 national en octobre 2020
- ARTE Documentaire Théma « La Grande Malbouffe » janvier 2021.

ainsi qu'à l'étranger : sur la RAI (Italie) et NTV (Russie) en mai 2017, TV fédérale russe en septembre 2021, dans un documentaire de la Radio-Télévision Suisse en novembre 2019.

Ces interventions reprenaient les conclusions de l'étude Bettini et al. et présentaient :

- les risques potentiels associés à l'ingestion d'E171 et de nanoparticules, par rapport aux autres voies d'exposition (inhalation, absorption transcutanée) et les sources de TiO₂ (cosmétiques, pharmaceutiques et sur les lieux de travail),
- les mécanismes impliqués dans leur absorption et leur accumulation corporelle,
- les stratégies de prévention pour éviter la contamination (population générale, femmes enceintes).

3/ Contribution à l'argumentaire des ONG

Dès le mois de janvier 2017, les ONG françaises, dont AVICENN, France Nature Environnement, Générations Futures, ont relayé le Communiqué de presse d'INRAE sur l'étude Bettini et al. et se sont appuyées sur les travaux d'ENTeRisk pour solidifier leur argumentaire auprès du grand public, des décideurs et des acteurs économiques.

A travers le Comité de dialogue coordonné par l'ANSES, Eric Houdeau a été régulièrement invité à présenter les conclusions du projet NanoGut aux différentes parties prenantes dont les ONG et ainsi nourrir le débat public.

Le 17 juillet 2017 : 8 ONG impliquées dans le groupe de travail national « Etiquetage et restriction des nanomatériaux » demandent formellement au gouvernement français « d'interdire temporairement les nanoparticules de dioxyde de titane présentes dans le colorant E171 utilisé dans des confiseries, biscuits, sauces, plats préparés, médicaments et dentifrices, le temps de mettre sur pied une procédure plus générale d'autorisation de mise sur le marché des nanomatériaux en France ».

Octobre 2017 : lors des Etats généraux de l'alimentation, les associations « Agir pour l'Environnement », France Nature Environnement et Générations futures » demandent l'interdiction du E171 dans tous les produits susceptibles d'être ingérés (alimentation mais aussi médicaments et dentifrices).

En 2020, l'association « Agir pour l'Environnement » rédige une pétition « Stop au dioxyde de Titane dans mon corps ! » <https://stoptitane.agirpourenvironnement.org/> demandant le retrait du TiO₂ dans l'alimentation sur la base des études INRAE sur le risque immunotoxique et pro-cancérigène du E171 (Bettini et al. 2017), des conclusions de l'ANSES suite à l'audit de ces travaux, et des recherches démontrant son passage au fœtus (Guillard et al. 2020).

Chronologie

Date	Evénement
2013	Création de l'équipe ENTeRisk.
2013-2017	Projet NanoGut. Appel à projet ANSES. PNR EST 5 et Action Prioritaire du département AlimH.
2015	Réunion du comité de dialogue « Nanomatériaux et Santé » de l'ANSES sur le projet NanoGut
Janvier 2017 à mi 2022	Projet européen npSCOPE, instrument pour la caractérisation physico-chimique des nanoparticules dans des matrices complexes.
Janvier 2017 à décembre 2021	Projet ANR PAIPITO « Particules Alimentaires : Inflammation, Pathologies Intestinales et Tolérance Orale ». Cas du E171 (nanoparticules de TiO ₂) et du E551 (nanoparticules de SiO ₂).
	Premier output
Janvier 2017	Rapport du projet NanoGut. Toxicité orale du E171 : démonstration de l'absorption des nanoparticules, de leur immunotoxicité, de lésions précancéreuses au niveau du côlon. Accumulation du TiO ₂ dans le foie des rats (Bettini et al. 2017).
Mars 2017	Audition de Eric Houdeau et Fabrice Pierre par le groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) de l'ANSES
2018	Présence de particules de TiO ₂ alimentaire dans la couche de mucus du côlon (Talbot et al. 2018).
2018	Altération des bactéries intestinales en présence de E171 (Radziwill-Bienkowska et al. 2018).
Mai 2018	Audition par l'Efsa du coordinateur de l'étude NanoGut sur les résultats de l'étude Bettini et al. (2017) lors de la réunion plénière du Panel ANS de l'EFSA (Panel Food Additives and Nutrient Sources Added to Food)
Juillet 2018	Invitation de Eric Houdeau à un atelier sur le E171 organisé par le BuRO (l'Office néerlandais d'évaluation des Risques et de la Recherche).
2020	Cinétique d'absorption du TiO ₂ alimentaire le long de l'intestin et voies de passage transépithélial (Coméra et al. 2020).
2017-2020	Projet sur fonds propres. Exposition TiO ₂ du fœtus humain. Passage materno-fœtal de E171 chez l'humain (Guillard et al. 2020).
2017-2023	Projet npSCOPE. Passage buccal du E171 (Vignard et al. 2023). Revue sur les impacts des nanoparticules de TiO ₂ sur l'axe microbiote-intestin et perturbation de la réponse immunitaire (Lamas et al. 2020) Projet PAIPITO : Perturbation de la tolérance orale aux antigènes alimentaires (Lamas et al. 2023).
	Premier impact
31 janvier 2017	Saisine de l'ANSES par la DGCCRF, la Direction de l'Alimentation, la DG de la Santé suite à la publication de l'étude Bettini et al. (2017).
Avril 2017	Avis de l'ANSES ne remettant pas en cause l'avis de l'EFSA de 2016, mais soulignant la nécessité de conduire les études nécessaires à la parfaite caractérisation du danger associé au E171.
Juillet et octobre 2017, mai 2018	Communications, lettres ouvertes des ONG au gouvernement et Parlement français pour demander l'interdiction du TiO ₂ dans les aliments, les médicaments et les cosmétiques.
30 octobre 2018	Article 53 de la loi Egalim qui prévoit la suspension du TiO ₂ alimentaire. Mais pas de mise en œuvre de la mesure.

Octobre 2018 à avril 2019	Pression des associations
12 Avril 2019	ANSES : nouvel avis sur les risques de l'exposition au E171 qui ne fournit « pas de nouveaux éléments permettant de lever les incertitudes sur l'innocuité de l'additif E171 ».
17 avril 2019	Arrêté portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E171 en France à compter du 1 ^{er} janvier 2020.
Juillet 2019	Avis de la NVWA (Autorité néerlandaise de sécurité des produits alimentaires et de consommation) au Ministère néerlandais de la Santé alertant sur les risques potentiels du TiO ₂ alimentaire et sur l'importance d'étudier les effets immunotoxiques du TiO ₂ en plus des effets toxicologiques potentiels pour la reproduction.
8 novembre 2019	Lettre ouverte des ONG à la Commission européenne sur les risques liés à l'exposition au E171
1^{er} Janvier 2020	France : Suspension de l'autorisation du E171 dans l'alimentation sur la base de l'avis de l'ANSES du 12 avril 2019. Renouvelée en 2021, 2022, 2023, 2024 et 2025.
2020	Pétition « Agir pour l'Environnement » demandant à étendre l'interdiction à tous les produits de consommation contenant du TiO ₂ .
6 mai 2021	Nouvel avis de l'EFSA considérant que le E171 ne pouvait plus être considéré comme sûr lorsqu'il est utilisé comme additif alimentaire.
14 janvier 2022	Commission européenne : Règlement européen 2022/63 qui décide de l'interdiction du TiO ₂ en tant qu'additif alimentaire avec une période transitoire de 6 mois. Interdiction effective au 7 août 2022 qui sera réexaminée après 3 ans à compter du 7 février 2025.
7 août 2022	Interdiction du TiO ₂ en tant qu'additif alimentaire au niveau européen.

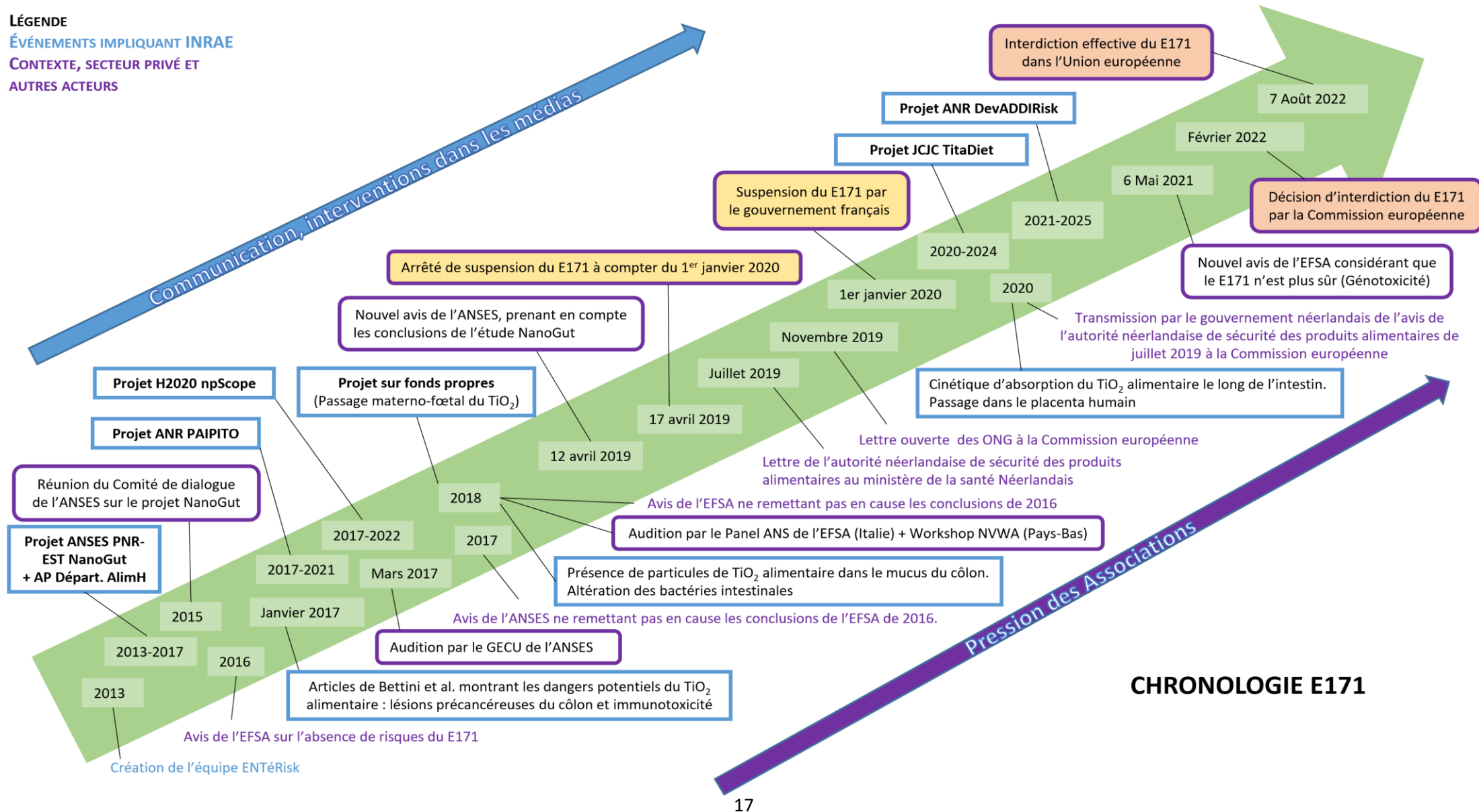
Chronologie

LÉGENDE

ÉVÉNEMENTS IMPLIQUANT INRAE

CONTEXTE, SECTEUR PRIVÉ ET

AUTRES ACTEURS



Récapitulatif des 5 partenaires principaux (hors-INRAE) associés

Nom du partenaire associé aux recherches (5 maximum)	Type (académique, privé, instance publique, institut technique)	Connaissances apportées (disciplines, compétences spécifiques)	Moyens apportés (financiers, infrastructures, ...)	A participé depuis le début des recherches ?
LNE Laboratoire National de métrologie et d'Essai	Académique, public EPIC	Caractérisation Physico-chimie des nanoparticules. Dosages de Titane dans les tissus humains et de souris.	Microscopie électronique à transmission, détection EDX des éléments. Equipement ICP-MS.	A tout projet mis en place par l'équipe ENTeRisk (coordination) depuis 2013. Se poursuit.
LIST Luxembourg Institute of Science and Technology	Académique public	Imagerie des nanoparticules dans les tissus de souris et sur cellules humaines de bouche.	Les technologies SIMS (« Secondary Ion Mass Spectrometry ») et instrument npSCOPE	Dans les projets NanoGut et npSCOPE.
Synchrotron Soleil de Gif sur Yvette	Grande Infrastructure de recherche (publique)	Evaluation de la répartition du Titane dans l'intestin.	Rayons X, détection des nanoparticules.	Dans le projet NanoGut (PNREST et AP AlimH).
CNRS (Groupe physique et matériaux)	Académique, public EPST	Etude de la taille, de la nature chimique et de la répartition des particules accumulées dans les matrices biologiques (humaines et animales).	Microscopie électronique à balayage et à transmission, détection EDX des éléments.	Depuis 2018, dans les projets Placenta humain, TitaDiet et DevADDiRisk. Se poursuit.
CHU de Toulouse	Institution publique		Fourniture de placenta humain	Projet placenta humain essentiellement.
CEA Commissariat à l'Energie atomique	Académique, public EPIC		Fourniture de batchs commerciaux de E171 (et du E551)	De 2013 à 2017 (PNREST NanoGut) De 2017 à 2021 (ANR PAIPITO)
Université Picardie Jules Verne	Instance académique publique		Fourniture de méconium (premières selles du nouveau-né)	Projet placenta humain essentiellement.
VITO Institut flamand pour la recherche technologique	Centre de recherche indépendant financé en partie par le gouvernement flamand	Dosages de Titane dans l'intestin.	Equipement ICP-MS.	Via le projet npSCOPE.

Impacts

Impact Politique

Les études de l'équipe ENTeRisk ont contribué au débat public sur l'utilisation du E171 dans les produits alimentaires et ont permis aux Agences de sécurité alimentaire de disposer des données nécessaires à une nouvelle évaluation des risques liés à l'exposition aux E171. Les impacts sur le plan réglementaire se sont produits en cascade à la fois sur le plan national et sur le plan européen.

Au niveau national

Suite à la publication de l'étude NanoGut en 2017, certains députés de l'Assemblée nationale française ont formulé des questions ou demandé des mesures réglementaires pour la suspension de l'utilisation du E171. (Amendement de l'Assemblée nationale française du 17 mai 2018. Annexe 5).

En mai 2018, lors d'une visite dans l'usine de confiseries Verquin dans le Nord, pionnière dans la suppression de l'E171 de ses recettes, Brune Poirson, alors Secrétaire d'Etat auprès du Ministre en charge de la Transition écologique avait annoncé la suspension de l'utilisation du dioxyde de titane dans les produits alimentaires d'ici la fin 2018.

Cette décision figurait d'ailleurs dans la loi dite « Egalim » (loi n°2018-938 du 30 octobre 2018, faisant suite aux Etats généraux de l'alimentation de 2017) qui comportait un article spécifique (article 53) **sur la suspension de la mise sur le marché de l'additif E171 dans les denrées alimentaires le contenant.**

Votée au Parlement et promulguée en novembre 2018, l'adoption de cette mesure a été reportée par le Ministre de l'économie de l'époque qui ne souhaitait pas signer le décret s'y rapportant, estimant « *qu'il n'y avait pas, en l'état actuel des connaissances, de consensus sur la dangerosité du E171 pour la santé humaine* ».

Bien qu'ayant été interpellé par 22 ONG dans une tribune publiée dans le Monde le 24 décembre 2018 sur la suspension effective du E171 dans l'alimentation, Bruno Le Maire avait en effet annoncé le **8 janvier 2019**, dans l'émission « C à vous », sur France 5 qu'il ne comptait pas signer l'arrêté d'interdiction du dioxyde de titane, comme l'y enjoignait pourtant la loi. Il proposait alors aux industriels de s'abstenir de l'utiliser.

Le 28 février 2019, sous la pression de ce collectif d'associations, la Direction de l'Alimentation et la DGCCRF ont finalement saisi l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), pour un nouvel avis destiné à réévaluer les conclusions de l'avis d'avril 2017.

Dans cet avis du 12 avril 2019, les experts de l'ANSES ne mettaient pas en évidence un risque clairement identifié mais soulignaient **qu'ils ne disposaient « pas d'éléments nouveaux permettant de lever les incertitudes sur l'innocuité de l'additif E171 »**. Le gouvernement français décidait donc alors de la « suspension » de l'utilisation du E171 dans les produits alimentaires, obéissant ainsi au principe de précaution.

L'arrêté du 17 avril 2019 (annexe 6) portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E171 (dioxyde de titane - TiO₂) cite expressément l'étude de l'INRA de la façon suivante : « *Une étude de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) publiée le 20 janvier 2017 suggère que l'utilisation de l'additif E 171 dans les denrées alimentaires est susceptible de générer des effets initiateurs et promoteurs des stades précoces de la cancérogénèse colorectale, sur un modèle de rat* ». A noter que les autorités publiques ont essentiellement retenu les effets précancéreux alors que l'étude portait également sur les aspects liés à l'immunotoxicité.

La mesure de suspension ne visait que les produits mis sur le marché à compter du 1^{er} janvier 2020 et ce pour une durée d'un an reconductible, les produits contenant du E171 fabriqués avant cette date pouvant continuer d'être commercialisés afin d'écouler les stocks et de laisser le temps aux industriels de s'adapter.

Au regret des associations, la suspension du E171 ne concerne pas les médicaments et les cosmétiques ingérables tels que les dentifrices, même si cette suspension inclut :

- une sensibilisation régulière des professionnels pour favoriser les démarches de substitution visant à réduire puis supprimer l'utilisation du TiO₂,
- et le contrôle du respect, par les industriels, de la réglementation européenne relative à l'étiquetage des ingrédients sous forme « nano ».

La suspension du TiO₂ en tant qu'additif alimentaire à compter du 1^{er} janvier 2020 ne valant que pour un an, les Associations « Agir pour l'environnement » et « Stop Nano » ont lancé en octobre 2020, la pétition « Stop au dioxyde de titane dans mon corps ! » en partie basée sur la preuve du passage materno-fœtal de TiO₂ publié cette même année par l'équipe ENTeRisk, pour demander l'interdiction définitive du TiO₂ non seulement dans les aliments mais aussi dans tous les dentifrices et les médicaments. Elle a été transmise au gouvernement avec plus de 30 000 signatures.

Depuis 2020, la suspension a été reconduite 5 fois pour les années 2021, 2022, 2023, 2024 et 2025.

Au niveau de l'Union européenne

Suite à la publication de l'étude NanoGut publiée en janvier 2017, les autorités françaises ont saisi la Commission européenne pour quelle prenne des mesures au niveau européen sans que cela n'aboutisse.

Selon une porte-parole de la Commission européenne, dès février 2018, Paris a renouvelé sa demande de suspension de mise sur le marché européen des produits alimentaires contenant du E171.

En réponse, la Commission a demandé à l'EFSA, l'autorité européenne de sécurité des aliments d'examiner si quatre nouvelles études (dont celle de Bettini et al. 2017) justifieraient une nouvelle évaluation de cet additif, que l'agence avait jugé en 2016 « pas de nature à entraîner un risque sanitaire ».

Le nouvel avis de l'EFSA en date du 4 juillet 2018 a conclu que ces quatre études ne justifiaient pas la réouverture de l'avis de 2016 cependant, la suspension du E171 par la France le 17 avril 2019 aura des conséquences en cascade au niveau de l'Union européenne.

Le 3 mai 2019, 36 ONG européennes adressent une lettre ouverte portée par Safe Food Advocacy Europe (SAFE), Agir pour l'Environnement et European Environmental Citizens' Organisation for Standardisation au vice-président de la Commission Jyrki Kaitanen pour étendre la suspension française du E171 initiée sur la base des travaux de l'équipe ENTeRisk (Annexe 7).

Le 21 août 2019, l'Autorité néerlandaise sur la sécurité des produits alimentaires et de consommation (NVWA) rend un avis sur les effets potentiels sur la santé de l'additif alimentaire E171, qui souligne l'importance d'étudier les effets immunotoxiques en plus des effets toxicologiques potentiels pour la reproduction et le risque de cancer du côlon et ce, sur la base des résultats de l'étude NanoGut et des autres travaux présentés lors de l'atelier organisé en juillet 2018 par le NVWA-BuRO (l'Office néerlandais d'évaluation des Risques et de la Recherche).

En septembre 2019, l'ONG SAFE (Safe Food Advocacy Europe) en partenariat avec AGIR pour l'Environnement et ECOS (Environmental Coalition on Standards) adressent une pétition à Stella

Kyriakides, future Commissaire européenne de la Santé pour demander l'extension de la décision française à l'ensemble de l'Union européenne, pétition qui recueille plus de 80 000 signatures. (Annexe 9).

Le **8 novembre 2019**, 24 ONG envoient à la nouvelle Présidente de la Commission européenne, Ursula von der Leyen, leurs demandes concernant l'encadrement des produits chimiques : « Towards a non-toxic environment – NGO Chemical policy asks for the new Commission, novembre 2019 ». Parmi elles, figure **un volet spécifiquement dédié aux nanomatériaux**, rédigé avec le soutien d'Avicenn (pp. 17-18). Les ONG demandent notamment que les nanomatériaux soient réglementés de façon appropriée au niveau européen et que les réglementations soient davantage appliquées et contrôlées (enregistrements dans REACH, étiquetage obligatoire, information des travailleurs, etc.).

Le **17 décembre 2019**, 37 députés du Parlement européen (belges, croate, grec, irlandais, italiens, luxembourgeois et français) écrivent à la Commissaire à la santé Stella Kyriakides pour lui demander d'interdire le E171 dans les produits vendus en Europe.

En **septembre 2020**, le Parlement européen appelle la Commission européenne à retirer le E171 de la liste des additifs alimentaires autorisés. Cet appel repose à la fois sur l'avis de **l'ANSES d'avril 2019 et sur celui de la NVWA-BuRO** de la même année, ainsi que sur la lettre ouverte des ONG internationales auprès de la Commission européenne. (Annexe 8 : résolution du Parlement européen du 30 septembre 2020).

En **mai 2021**, après avoir passé en revue toutes les preuves scientifiques pertinentes disponibles, l'EFSA conclut qu'un problème de génotoxicité associé aux particules de TiO₂ ne peut pas être exclu. La conclusion de l'avis de l'EFSA publié le 6 mai 2021 est rédigé comme suit : « *Globalement, sur la base de toutes les preuves actuelles et de toutes les incertitudes, en particulier le fait que le risque de génotoxicité ne peut être écarté, le panel a conclu que le E171 ne peut plus être considéré comme sûr lorsqu'il est utilisé comme additif alimentaire* ». Il est à noter que ce sont les risques génotoxiques qui ont été retenus par l'EFSA alors que l'ANSES avait appuyé sa décision sur les risques de lésions précancéreuses. Dans son avis, l'EFSA a tenu compte de l'article de l'équipe ENTERRISK sur le passage transplacentaire du TiO₂ alimentaire pour conclure à un transfert au fœtus (Guillard et al. 2020).

En **février 2022**, suite à l'avis de l'EFSA, l'Union européenne décide d'interdire l'utilisation du dioxyde de titane (E171) en tant qu'additif alimentaire selon le Règlement européen (UE) 2022/63 publié le **18 janvier 2022**. Annexe 9.

Le règlement indique que les denrées alimentaires produites avant le 07/02/2022 peuvent continuer d'être mise sur le marché jusqu'au 07/08/2022.

La Commission européenne s'engage également à réexaminer sa décision, dans un délai de trois ans à compter du 7 février 2022, soit en février 2025³.

Pour rappel dans l'alimentation animale, le règlement d'exécution (UE) 2021/2090 a interdit également le dioxyde de titane (E 171) en tant qu'additif pour toutes les espèces animales.

Cette décision d'interdiction au niveau européen à compter du 7 août 2022 s'applique bien évidemment à la France qui continue néanmoins de renouveler la suspension annuelle au niveau national, car la réglementation européenne ne prévoit aucune mesure de retrait des denrées alimentaires contenant du E171, toutes denrées mises sur le marché avant l'entrée en vigueur du règlement pouvant rester sur le marché européen jusqu'à la fin de leur vie.

Comme la décision française de suspension de 2020, l'interdiction européenne ne s'applique pas aux médicaments et aux cosmétiques. Dans un avis publié en septembre 2021, l'Agence européenne des

³ A ce jour, 29 avril 2025, la décision n'a pas été rendue.

médicaments (EMA) a conclu que le TiO₂ ne peut être remplacé dans la fabrication des médicaments sans avoir un impact négatif sur la qualité et la quantité des médicaments dans l'UE.

Le règlement européen 2022/63 ouvre cependant la possibilité, dans son article 3, d'une interdiction du E171 dans les médicaments – une décision qui pourrait être prise en 2025.

Hors Europe

Suite à la décision européenne de 2022 interdisant le TiO₂ dans les aliments, Eric Houdeau a été sollicité par Santé Canada, le département national de politique sanitaire du gouvernement canadien qui souhaitait des informations détaillées sur l'étude NanoGut à des fins d'évaluation des risques de l'utilisation du TiO₂ dans l'alimentation.

Publié en juin 2022, le rapport de la Direction des aliments de Santé Canada intitulé « État des connaissances scientifiques sur le dioxyde de titane (TiO₂) en tant qu'additif alimentaire » conclut néanmoins que :

« Dans l'ensemble, au cours de cet examen, la Direction des aliments de Santé Canada n'a pas cerné de problèmes de santé probants liés à l'utilisation du TiO₂ comme additif alimentaire. Bien que certaines incertitudes dans la base de données aient été cernées, lesquelles mériteraient de faire l'objet d'une recherche plus approfondie, le poids des données disponibles laisse supposer que ces lacunes dans les données ne sont pas assez importantes pour justifier d'une approche plus prudente à l'heure actuelle. Comme c'est le cas pour les additifs alimentaires en général, la Direction des aliments de Santé Canada continuera de surveiller les nouvelles connaissances scientifiques concernant l'innocuité du TiO₂ utilisé comme additif alimentaire, et cette conclusion pourrait être réexaminée si de nouvelles informations scientifiques devenaient disponibles. ».

https://publications.gc.ca/collections/collection_2022/sc-hc/H164-341-2022-fra.pdf

Selon Santé Canada, les méthodes d'exposition orale sur lesquelles s'appuie l'EFSA et les études utilisées pour parvenir aux conclusions sur la toxicité du TiO₂ alimentaire ne représentent pas des conditions d'utilisation réalistes ou potentielles et ne reflètent pas l'exposition humaine à l'additif alimentaire en question. Cette critique repose sur le fait que lors de l'étude Bettini et al. de 2017, le TiO₂ était administré via l'eau de boisson ou par gavage gastrique. Pour pallier cette lacune, toutes les études menées depuis 2018 par l'équipe ENTeRisk utilisent du TiO₂ incorporé à l'aliment.

C'est d'ailleurs un argument qui est repris par l'Association des Fabricants de Dioxyde de Titane (TDMA) qui relaye d'autres études et d'autres positions prouvant selon eux, l'innocuité du TiO₂.

A ce jour, la FDA américaine, la FSA au Royaume-Uni, les Agences de sécurité alimentaire et de santé du Japon, d'Australie et de Nouvelle-Zélande continuent de considérer le TiO₂ alimentaire comme sans risque même si ces agences et notamment la FDA américaine ou certains Etats américains font l'objet de demandes régulière d'interdiction du E171, sans succès pour l'instant.

Malgré ces positions, le E171 est désormais interdit dans plus de 36 pays dont ceux de l'Union européenne. Après avoir été interdit en Suisse en mars 2022 puis au Yémen, Qatar et Arabie Saoudite en octobre 2022, dans l'Etat d'Oman en juillet 2023 et au Bahrein en octobre 2023, la Turquie l'a interdit à compter d'avril 2024.

Impact économique

En France, l'industrie de la confiserie et de la pâtisserie (notamment les bonbons, les chewing-gums, les confiseries, les glaces, les décorations pour gâteaux...) est un secteur regroupant un grand nombre de petits (à partir d'entreprises familiales) et de grands fabricants nationaux et internationaux. Ils sont implantés dans les régions et départements français, où ils créent des emplois directs. C'est aussi un secteur d'exportation innovant et dynamique.

L'industrie de la confiserie concentrait 6 800 emplois directs en 2021, répartis au sein de 85 entreprises en France. Le secteur fabrique quatre grandes catégories de produits : les bonbons gélifiés (près de 40% de la production nationale en valeur), les chewing-gums, la petite confiserie de sucre et les spécialités (calissons, nougats ou pâtes de fruits). Ces produits sont essentiellement vendus en grandes et moyennes surfaces (deux tiers des ventes en valeur) où le marché s'élevait à plus de 1,7 milliard d'euros en 2023, mais aussi dans les circuits alternatifs (boulangeries, tabac presse, distributeurs automatique, stations-service, etc.) qui représentent près d'1 milliard d'euros.

Les 4 premiers groupes du secteur (Haribo, Groupe CPK (Carambar, Krema, La Pie qui Chante et Poulain), Mars et Sucralliance) ont généré plus de 75% de l'activité en valeur en 2022. À leurs côtés se positionnent une multitude d'acteurs de taille plus réduite, axés sur des marchés de niche (spécialités régionales et traditionnelles, produits bio, ...) et souvent référencés localement.

En raison de l'utilisation controversée du E171 contenant des nanoparticules, et sans attendre la décision de suspension au 1^{er} janvier 2020, de nombreux industriels et distributeurs alimentaires présents sur le marché français ont supprimé le E171 de leurs produits.

Dès janvier 2017, des fabricants de confiserie comme Lutti, la confiserie française Verquin à Tourcoing ont retiré le E171 de leurs recettes. Le dioxyde de titane a été remplacé par des alternatives comme le carbonate de calcium ou l'amidon de riz.

En février 2018, Carambar and Co a également annoncé avoir retiré le E171 de ses Malabar.

Le 19 juin 2018, 100% des adhérents au syndicat des Confiseurs de France ont signé une Charte d'engagement pour supprimer le E171 de leurs recettes début 2020. Les Confiseurs de France ont annoncé avoir étudié et mis en œuvre des alternatives au dioxyde de titane et soutenir financièrement les entreprises dans leur démarche de suppression.

Cette anticipation des industriels montrait à la fois qu'ils prenaient cette question au sérieux et que des alternatives au TiO₂ pouvaient être développées.

Au niveau international, la société américaine Mars Wrigley dont le site français de Haguenau est stratégique pour approvisionner les marchés français et européen avec ses produits (en particulier les M&M's), a annoncé, dans un communiqué daté du 12 décembre 2018, investir une enveloppe globale de 70 millions d'euros pour moderniser ses équipements et pour trouver notamment des alternatives pour supprimer le E171 de tous ses produits à compter de la mi-2019.

De plus, et grâce aux travaux complémentaires de l'équipe ENTeRisk sur la bouche, l'utilisation du E171 disparaît également progressivement des médicaments et des dentifrices, démontrant qu'il existe des alternatives au TiO₂, désormais appliquées dans l'UE.

Des contrôles menés par la DGCCRF en 2020 et 2021 sur 520 établissements ont montré que la mesure de suspension était bien connue et respectée par une grande majorité d'entreprises contrôlées. Il reste néanmoins des secteurs ne respectant pas la mesure de suspension tels que :

- la vente en ligne de produits de pâtisseries, de confiseries ou de compléments alimentaires produits hors Union européenne,
- la vente, dans des boutiques spécialisées dans les produits américains, de produits alimentaires importés des Etats-Unis (M&M' au beurre de cacahuètes, Sauce au cornichons Heinz, Fanta goût fraise ou pêche,...). Fin 2024, plus de 72 tonnes de marchandises de ce type ont été saisies par les douanes françaises, ce qui ne représente qu'une infime part de la quantité estimée de produits qui circulent en France.

Impact Sanitaire

Avant 2020 en France et 2022 dans l'UE, le marché alimentaire autorisait l'utilisation du E171 de manière « *quantum satis* » (c'est à dire sans limitation lorsqu'il est ajouté à un aliment ou une boisson).

Avec le faisceau de preuves scientifiques des nouveaux dangers apportés par les études de l'équipe ENTeRisk, la suspension du TiO₂ alimentaire (E171) tout au long de la chaîne alimentaire en France puis dans l'UE a conduit à une exclusion du E171 de la plupart des recettes de plusieurs aliments et boissons industriels, afin d'éviter l'exposition des consommateurs aux nanoparticules. Ces mesures de suspension et d'interdiction ont contribué à réduire l'exposition des enfants, considérés comme la principale population exposée (10 mg de TiO₂ par kg de poids corporel et par jour) via les confiseries, pâtisseries, glaces, ...

Compte tenu des nouveaux dangers identifiés dans les études sur l'E171, ainsi que d'un risque génotoxique potentiel (dommages à l'ADN) lorsque les nanoparticules s'accumulent dans les organes systémiques (dernier avis de l'EFSA de 2021), l'interdiction de l'E171 prise par 36 pays dont 27 de l'Union européenne est susceptible de réduire le risque de maladies chroniques à médiation immunitaire et de tumeurs malignes induites par des mutations et donc les risques de cancer, deuxième cause de décès dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

Impact Social

L'équipe ENTeRisk a largement participé au débat public sur les nanoparticules dans les produits de grande consommation. Cet objectif a été atteint grâce à de nombreux entretiens dans les médias nationaux et internationaux dans le but d'informer un large public, à la fois sur les risques et les précautions liés aux nanoparticules d'origine alimentaire.

La présente recherche de l'équipe ENTeRisk répondait à point nommé à une forte préoccupation de certaines ONG et de certains médias sur l'utilisation généralisée du TiO₂ dans les confiseries et les sucreries (exposant ainsi davantage les plus jeunes), mais aussi dans les produits de soins personnels comme le dentifrice (souvent avalé par les enfants) et dans les comprimés pharmaceutiques.

Selon Mathilde Detcheverry, Secrétaire Générale de l'association AVICENN Veille nanos, « *C'est la convergence entre les préoccupations et la mobilisation des ONG, la médiatisation des résultats de la recherche, la sensibilité de certains politiques et l'anticipation par les industriels et les distributeurs qui a permis d'aboutir à la suspension du E171 en avril 2019* ». (interview du 24 avril 2025 et annexe 10 : Lettres des associations AVICENN et Agir pour l'environnement).

Dans la poursuite de la médiatisation des résultats de la recherche, en décembre 2024, une bande dessinée qui reprend les risques liés au TiO₂ alimentaire a été réalisée par Exploreur, un média développé par l'Université de Toulouse en collaboration avec l'équipe ENTeRisk. Réalisée et financée dans le cadre du projet « Science Avec et Pour la Société « CONNECTS » » porté par l'Université de Toulouse et financé par l'ANR, cette BD intitulée « Une poudre magique mais toxique », est accessible au lien suivant : <https://exploreur.univ-toulouse.fr/une-poudre-magique-mais-toxique>.

Impact environnemental

Des quantités non négligeables de titane issues des activités humaines se retrouvent dans les écosystèmes terrestres et aquatiques cependant les nanoparticules de Titane sont difficiles à détecter et à quantifier car le Titane est naturellement présent dans les eaux de surface du fait de l'érosion des sols et que les particules de titanes interagissent avec leurs environnements.

Il est donc important d'étudier le cycle biogéochimique global du titane dans les écosystèmes pour pouvoir mieux évaluer l'impact des nanoparticules d'origine anthropique sur les milieux naturels.

La réduction de l'utilisation du TiO₂ au niveau alimentaire devrait réduire les rejets de TiO₂ dans l'environnement et plus particulièrement dans les eaux usées évitant les possibles transferts dans les sols et les nappes phréatiques.

Impacts généralisés

Des recherches étendues à des additifs alimentaires contenant d'autres nanoparticules

De 2016 à 2024, des subventions complémentaires de l'ANR, du programme européen H2020 pour le projet npSCOPE et de l'industrie (Collecte de données de l'EFSA) ont permis de développer la recherche sur l'E171 puis de l'élargir à d'autres additifs alimentaires composés de nanoparticules.

En 2018, dans le cadre de l'appel à données scientifiques de l'EFSA auprès des industriels producteurs d'argent et d'or alimentaires, (respectivement E174 et E175), l'équipe ENTeRisk a été contactée par la société OR A DECOR, fabricant de feuilles d'or pour la chocolaterie. A l'initiative d'un consortium réunissant tous les producteurs européens d'or et d'argent alimentaires (France, Allemagne, Italie, Autriche), un fournisseur français, un confiseur grec et le Syndicat allemand des confiseurs, l'entreprise OR A DECOR a sollicité l'équipe ENTeRISK reconnue dans l'évaluation des nanoparticules de TiO₂ pour actualiser les données de l'EFSA sur ces deux additifs, afin qu'elle décide s'ils pouvaient rester sur la liste des ingrédients autorisés notamment en lien avec la présence de nanoparticules.

Le contrat avec la société OR A DECOR s'appuyait sur les lignes directrices de l'EFSA pour l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux dans l'alimentation humaine, qui intègrent désormais le microbiote intestinal en tant qu'acteur de santé (citant Lamas et al. 2020). L'objectif de l'équipe ENTeRisk était de fournir des données toxicologiques pertinentes afin d'éviter tout impact sur la santé du consommateur. Clos en 2020, le contrat OR A DECOR a donné lieu à deux rapports rendus à l'EFSA et à la Commission européenne et à une publication montrant que l'or alimentaire (E175) était sûr lorsqu'il se présentait sous forme de paillettes d'or micrométriques, évitant l'absorption intestinale à contrario des nanoparticules sphériques (Evariste et al. 2020). La même conclusion n'a pas été obtenue avec l'argent comestible (E174) en raison d'un effet génotoxique sur les cellules de l'intestin. Celui-ci doit être réévalué en 2025.

Des projets de recherche lancés en 2023 faisant suite au projet ANR PAIPITO qui portait sur les risques inflammatoires, les pathologies intestinales et la tolérance orale liés aux particules alimentaires et au projet npSCOPE ont montré la rupture de la tolérance alimentaire pour des nanoparticules de TiO₂ mais aussi pour des nanoparticules de silice (SiO₂ ou E551 utilisé comme anti-agglomérant) et leur rôle dans les allergies alimentaires (allergie aux protéines de lait de vache, intolérance au gluten appelée maladie cœliaque, maladie de Crohn).

Impacts potentiels

Les recherches à venir sur les additifs alimentaires ou d'autres substances comportant une part plus ou moins importante de nanoparticules amèneront peut-être à d'autres suspensions ou interdictions :

- extension de l'interdiction du E171 à d'autres pays dans le Monde,
- interdiction du TiO₂ dans les cosmétiques, les dentifrices, les produits pharmaceutiques, interdiction d'autres additifs alimentaires ou utilisés pour d'autres applications.

1/ Cas des cosmétiques et des dentifrices

En 2023, l'équipe ENTeRISK a montré que les nanoparticules de TiO₂ contenues dans l'additif alimentaire E171 pouvaient transiter dans l'organisme par la muqueuse buccale (Vignard et al. 2023) et plusieurs associations demandent l'interdiction du TiO₂ dans les produits cosmétiques susceptibles d'être ingérés (dentifrices, baumes et rouges à lèvres notamment).

Dans son avis scientifique sur le dioxyde de titane (TiO₂) 1661/23 de mai 2024, le Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs (SCCS) considère que les données fournies par

l'industrie pour 44 TiO₂ pigmentaires et 40 TiO₂ nanos, ne sont pas suffisantes pour exclure le potentiel risque de génotoxicité de presque tous les types de TiO₂ utilisés dans les produits cosmétiques oraux et que davantage de données expérimentales sont donc nécessaires.

Le SCCS ajoute également que, compte tenu du fait que les cellules de la muqueuse buccale sont susceptibles d'absorber des nanoparticules (y compris des nanoparticules de TiO₂) et que certains produits buccaux tels que les dentifrices sont utilisés tous les jours et potentiellement plus d'une fois par jour, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour exclure le risque pour le consommateur d'expositions répétées à long terme de la muqueuse buccale aux nanoparticules de TiO₂.

Toutefois, certaines marques n'ont pas attendu pour supprimer d'ores et déjà le TiO₂ de leurs dentifrices. Entre 2019 et 2021, l'association Agir pour l'Environnement avait mis en évidence le retrait du TiO₂ dans 23 références de dentifrices. Bien qu'il soit difficile de réaliser une comparaison rigoureuse du fait de l'arrivée sur le marché de nouvelles références, l'association AVICENN fait le constat qu'en 2023 le TiO₂ se fait de plus en plus rare dans les dentifrices où il est repéré par le code CI 77891.

2/ Cas des médicaments

Dans les médicaments, le TiO₂ est utilisé en tant qu'excipient, à visée également colorante et/ou opacifiante, dans les gélules, comprimés et sachets. Selon Agir pour l'environnement, 4.000 médicaments contiendraient du TiO₂, dont le Doliprane, le Dafalgan ou encore le Spasfon. Pour l'Association des fabricants de Dioxide de Titane (TDMA), le TiO₂ est présenté comme le composant idéal pour assurer la durée de conservation et la stabilité des produits pharmaceutiques car il protège les ingrédients actifs contre la dégradation due aux UV et à la chaleur, argument souvent réfuté par les scientifiques, les médicaments étant généralement protégés par leur emballage et consommés assez rapidement. Il permet aussi de différencier les médicaments entre eux et de repérer les différents dosages grâce à la large palette de couleurs que le TiO₂ rend possible.

En 2021, l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un avis concluant que le remplacement du TiO₂ ne pouvait pas se faire sans un impact négatif sur la qualité et la disponibilité des médicaments au sein de l'Union européenne, invoquant un délai de 10 ans pour que le TiO₂ disparaisse des médicaments.

Selon l'association AVICENN, début 2022, la Commission européenne a lancé un ultimatum aux laboratoires pharmaceutiques leur demandant « *de faire tous les efforts possibles pour accélérer la recherche et le développement de solutions alternatives qui remplaceraient le dioxyde de titane (E171) dans les médicaments* » avec, en ligne de mire, une interdiction possible en 2025. L'Agence européenne du médicament devait, quant à elle, rendre en avril 2024 une nouvelle évaluation détaillant les possibilités et les coûts de remplacement du TiO₂ dans les médicaments.

Comme pour les dentifrices, certains fabricants ont retiré le TiO₂ de leur formulation. C'est le cas d'Upa qui a retiré le TiO₂ des comprimés pelliculés d'Efferalgan et Sanofi de toutes les formulations de Doliprane, à l'exception des gélules.

Toujours selon AVICENN, selon les considérants 14 à 18 et l'article 3 du Règlement européen 2022/63, la Commission européenne devrait en février 2025 décider de supprimer – ou, à défaut de prolonger pour un délai à déterminer – l'autorisation de l'utilisation du dioxyde de titane (E171) dans les médicaments.

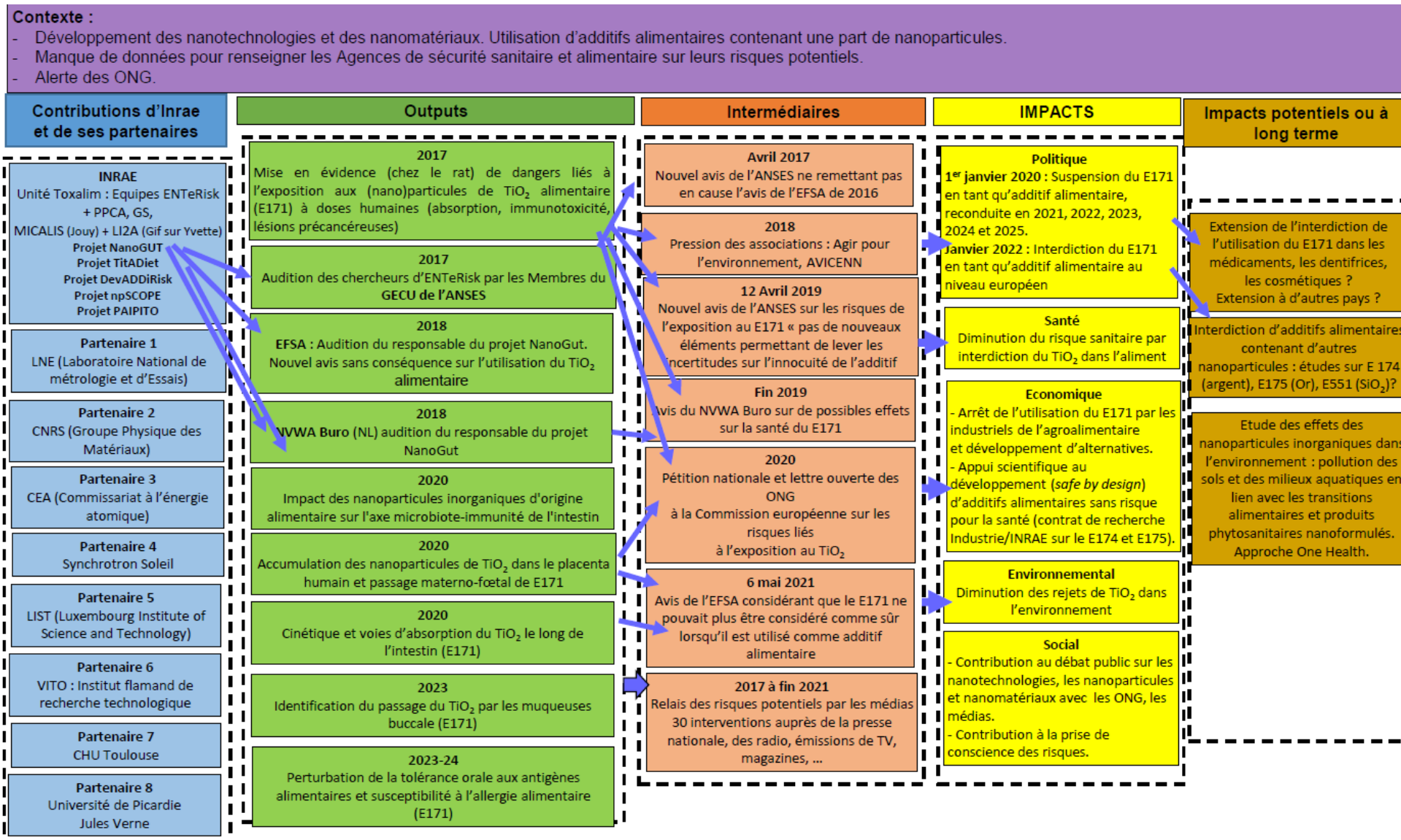
3/ TiO₂ et environnement

Les effets sur l'environnement du TiO₂ mériteraient aussi d'être mieux étudiés. Les particules de TiO₂ nanométriques ont des propriétés bactéricides. Relâchées dans la nature, elles pourraient avoir des effets négatifs sur la flore microbienne des sols.

Concernant les milieux aquatiques, le TiO₂ sous forme nanométrique est utilisé comme filtre solaire dans les crèmes solaires. Selon la Fondation pour la nature et l'homme, 45 000 tonnes de crème solaire seraient déversées dans les océans, les mers et les lacs chaque année (chiffre validé par Jérôme Labille, chercheur au CNRS (Centre national de la recherche scientifique d'Aix-en-Provence)), sans que l'on connaisse réellement les impacts de ces produits. A ce stade, la présence de nanoparticules de TiO₂ dans ces filtres pourrait provoquer des effets toxiques potentiels sur la flore marine, notamment sur le phytoplancton. Les propriétés photocatalytiques du TiO₂ pourraient avoir un effet écran sur les plantes aquatiques et les coraux, sans compter les effets asphyxiants des particules insolubles se déposant sur les fonds des océans mais des études sont à réaliser pour prouver ces impacts

Sur les aspects environnementaux, Toxalim porte depuis 2023 le projet nanoPestIS qui a pour objectif de caractériser l'exposition à un nanopesticide commercial à base de nanoparticules de Cuivre (le Kocide 3000) dans des agroécosystèmes terrestres et aquatiques, en comparaison d'une forme non nanométrique de même composition chimique (le Kocide 2000). Par une approche intégrée, il s'agit d'étudier la transformation, le transfert et la toxicité du Kocide 3000 appliqué sur des plants de tomates, vers le sol et le milieu aquatique, mais aussi jusqu'à des consommateurs primaires (xénopes) et secondaires (souris). En comparant les données obtenues avec le Kocide 2000, l'objectif est d'évaluer le risque nanospécifique pour l'environnement et la santé animale et humaine de la dissémination de nanoparticules de Cuivre dans une approche One health afin d'aider les politiques publiques dans leurs décisions à autoriser ou non la mise sur le marché Européen de tels produits.

Chemin d'impact



Les impacts en résumé

Ne pas effacer / Résumer les impacts dans un tableau synthétique

Dimension d'impact	Notation de l'importance de l'impact : de 1 à 5 ou faible, moyen, fort	Résumé de chacun des impacts
Economique	Faible voire négatif	Arrêt de l'utilisation du TiO ₂ par les industriels de l'agroalimentaire. Développement d'alternatives.
Environnemental	Moyen	Diminution du rejet de TiO ₂ dans l'environnement
Sanitaire	Fort	Diminution du risque de maladies chroniques et de cancers
Territorial-social	Moyen	Contribution au débat public via les médias. Contribution à l'argumentaire des ONG.
Politique	Fort	France : décision de suspendre l'utilisation du TiO ₂ en tant qu'additif alimentaire à compter du 1 ^{er} janvier 2020. Février 2022, Union européenne : interdiction de l'utilisation du TiO ₂ en tant qu'additif alimentaire.

Source des données – Références

Entretiens réalisés (2024 et 2025)

- Eric Houdeau, Directeur de recherche INRAE, responsable de l'équipe ENTeRisk, développe des recherches en Nanotoxicologie portant sur le devenir et les effets dans l'intestin de nanoparticules utilisées dans le secteur agro-alimentaire.
- Bruno Lamas, Chargé de recherche INRAE, sur les effets des xénobiotiques dans le dialogue microbiote-intestin et la réponse immunitaire intestinale, dès la période de développement de l'hôte (conséquences pour le nouveau-né, puis l'adulte).
- Mathilde Detcheverry, Déléguée générale Veille Nanos, Association AVICENN.

Références/Publications

Bettini S., Boutet-Robinet E., Cartier C., Coméra C., Gaultier E., et al. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific Reports*, 2017, 7, pp.40373. 10.1038/srep40373. hal-01508951

Talbot P. et al. Food-grade TiO₂ is trapped by intestinal mucus in vitro but does not impair mucin O-glycosylation and short-chain fatty acid synthesis in vivo: implications for gut barrier protection. *J. Nanobiotechnology*. (19 June 2018)

Radziwill-Bienkowska JM, Talbot P, Kamphuis JBJ, Robert V, Cartier C, Fourquaux I, Lentzen E, Audinot JN, Jamme F, Réfrégiers M, Bardowski JK, Langella P, Kowalczyk M, Houdeau E, Thomas M, Mercier-Bonin M. Toxicity of Food-Grade TiO₂ to Commensal Intestinal and Transient Food-Borne Bacteria: New Insights Using Nano-SIMS and Synchrotron UV Fluorescence Imaging. *Front Microbiol*. 2018 ; 9:794

Lamas B, Martins Breyner N, Houdeau E. Impacts of foodborne inorganic nanoparticles on the gut microbiota-immune axis: potential consequences for host health. *Part Fibre Toxicol*. 2020 Jun 1;17(1):19. doi: 10.1186/s12989-020-00349-z. PMID: 32487227; PMCID: PMC7268708

Coméra C, Cartier C, Gaultier E, Catrice O, Panouillé Q, El Hamdi S, Tirez K, Nelissen I, Théodorou V, Houdeau E. Jejunal villus absorption and paracellular tight junction permeability are major routes for early intestinal uptake of food-grade TiO₂ particles: an in vivo and ex vivo study in mice. *Part Fibre Toxicol*. 2020 Jun 11; 17(1):26 ; doi: 10.1186/s12989-020-00357-z.

Guillard A, Gaultier E, Cartier C, Devoille L, Noireaux J, Chevalier L, Morin M, Grandin F, Lacroix MZ, Coméra C, Cazanave A, de Place A, Gayraud V, Bach V, Chardon K, Bekhti N, Adel-Patient K, Vayssière C, Fiscaro P, Feltin N, de la Farge F, Picard-Hagen N, Lamas B, Houdeau E. Basal Ti level in the human placenta and meconium and evidence of a materno-foetal transfer of food-grade TiO₂ nanoparticles in an ex vivo placental perfusion model. *Part Fibre Toxicol*. 2020 Oct 7;17(1):51. doi: 10.1186/s12989-020-00381-z.

Vignard, J., Pettes-Duler, A., Gaultier, E., Cartier, C., Weingarten, L., Biesemeier, A., ... Houdeau, E. (2023). Food-grade titanium dioxide translocates across the buccal mucosa in pigs and induces genotoxicity in an in vitro model of human oral epithelium. *Nanotoxicology*, 17(4), 289–309. <https://doi.org/10.1080/17435390.2023.2210664>

Bruno Lamas, Lauris Evariste, Eric Houdeau, Dysregulation along the gut microbiota-immune system axis after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles: A possible environmental factor promoting obesity-related metabolic disorders, *Environmental Pollution*, Volume 330, 2023, 121795, ISSN 0269-7491, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121795>.

Dorier Marie. Impact du colorant alimentaire E171 et de nanoparticules de dioxyde de titane sur des modèles cellulaires, in vitro, d'épithélium intestinal. *Biotechnologies*. Université Grenoble Alpes,

2016. Français.

Sites web consultés

Journal officiel de la République française : <https://www.journal-officiel.gouv.fr/pages/accueil/>

Journal officiel de l'Union européenne : <https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=fr>

ANSES : <https://www.anses.fr/fr>

EFSA : <https://www.efsa.europa.eu/fr>

FAO <https://www.fao.org/home/fr> et OMS <https://www.who.int/fr> ANSES <https://www.anses.fr/fr>

INRS : <https://www.inrs.fr/> Base de données Fiches Toxicologique

Direction des aliments Santé canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments/direction-aliments.html>

Le Comité scientifique auprès de l'AFSCA (Agence fédérale pour la sécurité de la Chaîne alimentaire (Belgique)) : <https://scicom.favv-afsca.be/comitescientifique/>

Le LIST : <https://www.list.lu/fr/>

Les controverses des Mines de Paris <https://controverses.minesparis.psl.eu/>

UFC Que Choisir : <https://www.quechoisir.org/>

L'info durable : <https://www.linfodurable.fr/>

Veille nanos : <https://veillenanos.fr/>

AGIR pour l'Environnement : <https://www.agirpourenvironnement.org/>

France Nature environnement : <https://fne.asso.fr/>

ECOPHYTOPIC projet nanopestis : <https://ecophytopic.fr/recherche-innovation/exposition-et-impacts/projet-nanopestis>

L'ELEMENTARIUM <https://lelementarium.fr/>

TDMA (Association des fabricants de Dioxyde de titane) : <https://www.tdma.info/fr/>

Annexes

- [Annexe 1](#)
 - o [Annexe 1-1](#) : Avis du Groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) sur l'étude Bettini et al.
 - o [Annexe 1-2](#) : Etude et avis de l'Anses qui en a résulté.
- [Annexe 2](#) : Invitation de Eric Houdeau en tant qu'expert audition par l'EFSA pour présenter un aperçu de l'étude Bettini et al. (2017) étude lors de la plénière ouverte du panel ANS.
- [Annexe 3](#) : Avis du BuRO néerlandais sur les effets sur la santé de l'additif alimentaire E171.
- [Annexe 4](#) : Diffusion dans des médias représentatifs.
- [Annexe 5](#) : Amendement de l'Assemblée Nationale française du 17 mai 2018 visant à suspendre la commercialisation de l'additif E171 ainsi que des denrées alimentaires en contenant.
- [Annexe 6](#) : Arrêté français d'avril 2019 suspendant la commercialisation des denrées alimentaires contenant du E171 en France
- [Annexe 7](#) : Lettre ouverte des ONG européennes à la Commission européenne du 3 mai 2019 faisant référence à la décision française de suspension du E171.
- [Annexe 8](#) : Résolution du Parlement européen sur le projet de règlement de la Commission concernant les spécifications du E171.
- [Annexe 9](#) : Règlement (UE) 2022/63 de la Commission européenne du 14 janvier 2022 sur l'interdiction de l'additif alimentaire dioxyde de titane (E171)
- [Annexe 10](#) : lettres des ONG Agir pour l'environnement et Avicenn mettant en avant la contribution au débat public de l'étude d'ENTeRisk

Cette étude de cas a été réalisée par le département **AlimH** selon la méthode ASIRPA (Analyse de l'impact sociétal de la recherche) mise au point par INRAE.

Auteurs principaux : Eric Houdeau¹, Bruno Lamas²

Avec la participation de : Christine Douchez³

¹, ²INRAE, Unité Toxalim, 31000 Toulouse

³INRAE, Direction de l'Évaluation 75007 Paris.

Photo de couverture : crédit UFC Que Choisir

Ce document est sous licence Creative Commons BY NC SA : Attribution – Utilisation non commerciale - Partage dans les Mêmes Conditions.



> **Pour citer ce document : Eric Houdeau, Bruno Lamas.** Interdiction du Dioxyde de Titane (E171) comme additif alimentaire. Un appui aux politiques publiques de réglementation de l'usage des nanomatériaux dans l'alimentation. INRAE, 2025, rapport ASIRPA, 2025, INRAE, 31 pages.

<https://hal.inrae.fr/hal-05353523>

Pour en savoir plus sur la méthode : <https://www6.inrae.fr/asirpa/>

Contact : asirpa@inrae.fr