



HAL
open science

Les xénobiotiques, quel impact sur les maladies métaboliques ?

Carolina Duarte-Hospital, Laurence Huc, Sylvie Bortoli, Xavier Coumoul

► To cite this version:

Carolina Duarte-Hospital, Laurence Huc, Sylvie Bortoli, Xavier Coumoul. Les xénobiotiques, quel impact sur les maladies métaboliques ?. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2019, 54 (5), pp.286-293. 10.1016/j.cnd.2019.07.002 . hal-02618196

HAL Id: hal-02618196

<https://hal.inrae.fr/hal-02618196>

Submitted on 21 Dec 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1 **Titre : Les xénobiotiques, quel impact sur les maladies métaboliques ?**

2

3 **Title:** Xenobiotics and their impact on metabolic diseases

4

5 **Prénom et nom des auteurs :** Carolina Duarte-Hospital^{\$}, Dr Laurence Huc[€], Dr Sylvie
6 Bortoli*^{\$}, Pr. Xavier Coumoul*^{\$}

7

8 * : Contribution égale des auteurs

9

10 **Adresse des laboratoires :** ^{\$}INSERM UMR-S 1124, Toxicologie, Pharmacologie et
11 Signalisation cellulaire, Université Paris Descartes, Université de Paris, 45 rue des Saints-
12 Pères, 75006 PARIS ; [€]UMR 1331 TOXALIM, INRA / ENVT / INP EI Purpan / UPS, 80,
13 chemin de Tournefeuille - BP.93173, F-31027 TOULOUSE cedex 3, France

14

15 **Adresse et coordonnées du responsable de la correspondance :** INSERM UMR-S 1124,
16 Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire, Université Paris Descartes, Université
17 de Paris, 45 rue des Saints-Pères, 75006 PARIS ; téléphone : +33142863359 ; fax :
18 +33142863868 ; courriel : xavier.coumoul@parisdescartes.fr

19

20

21

1 Introduction

2
3 La prévalence de l'obésité augmente de manière très importante dans une majorité de pays
4 dans le monde et représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique pour nos
5 sociétés[1]. L'obésité est également un facteur de risque de développement d'un syndrome
6 métabolique qui se définit par l'apparition d'au moins trois des cinq symptômes suivants :
7 pression artérielle élevée, tour de taille élevé, niveau de HDL (High Density Lipoprotein)
8 sanguin réduit, niveau de triglycérides élevé, glycémie élevée. Ces facteurs sont souvent
9 associés (par exemple obésité et résistance à l'insuline)[2]. Un quart des adultes dans le
10 monde sont suspectés de présenter un syndrome métabolique qui constitue un risque
11 aggravant de développement de maladies cardiovasculaires, de diabète de type 2[3] et de
12 cancer[4]. En effet, longtemps considéré comme une maladie résultant de mutations
13 génétiques dans des gènes importants pour le contrôle de la prolifération cellulaire, le cancer
14 est aujourd'hui considéré comme une pathologie dont le développement peut être impacté par
15 des dérégulations métaboliques. Ainsi de nombreuses études ont montré qu'au cours de la
16 tumorigenèse, les cellules subissent un profond remodelage métabolique (effet Warburg) qui
17 joue un rôle crucial dans la promotion et la progression tumorales[5]. La contribution des
18 xénobiotiques au développement de ces différences pathologies ou syndromes est désormais
19 fortement suspectée.

20
21 Les xénobiotiques sont des molécules étrangères à l'organisme, en général de nature
22 organique, et susceptibles d'exercer des effets toxiques en fonction de la période, la durée et
23 la dose d'exposition. Sont classés dans cette catégorie aussi bien les contaminants
24 alimentaires que les médicaments. Dans cette revue, nous focaliserons principalement
25 sur les xénobiotiques « polluants » c'est à dire ceux susceptibles de contaminer nos matrices
26 environnementales (air, nourriture...) et auxquels nous pouvons donc être exposés de manière
27 non-intentionnelle. Deux grandes catégories de xénobiotiques non exhaustives seront
28 rencontrées au cours de cette description : les polluants organiques persistants incluant les
29 dioxines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les pesticides, et les perturbateurs
30 endocriniens

31
32 *Les polluants organiques persistants (POP) :* ces molécules présentent en plus de leur effet
33 toxique à court terme des propriétés de lipophilie et surtout de résistance au métabolisme des
34 xénobiotiques, c'est-à-dire à leur biotransformation en vue de leur élimination. Cette
35 caractéristique conduit à leur accumulation dans les tissus gras comme le foie, le cerveau et le
36 tissu adipeux, et ce, tout au long de la vie. Le métabolisme des xénobiotiques joue la plupart
37 du temps un rôle protecteur pour l'organisme, favorisant la transformation de molécules
38 hydrophobes en métabolites plus hydrophiles facilement éliminables dans les urines ou les
39 fèces. Les POPs comme les pesticides organochlorés, les retardateurs de flamme polybromés
40 ou les dioxines ne sont pas transformées et peuvent se retrouver à haute concentration dans les
41 tissus gras (comme le tissu adipeux), induisant une exposition chronique et à bas bruit des
42 organismes à ces molécules. D'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques comme le
43 benzo[a]pyrène, sont très rapidement métabolisés par l'organisme mais cette

1 biotransformation peut être délétère pour l'organisme, notamment en provoquant un stress
2 oxydant et/ou en générant des métabolites toxiques.

3
4 *Les perturbateurs endocriniens (PE)* : deux définitions de l'organisation mondiale de la santé
5 (OMS, « *substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme*
6 *ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale* ») et de l'agence
7 de protection environnementale américaine (EPA, « *agent exogène qui interfère avec la*
8 *production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des*
9 *ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du*
10 *développement de l'organisme* ») sont admises. Un rapport récent estime les coûts de santé
11 dus aux perturbateurs endocriniens à plus de 18 milliards d'euros annuels en relation avec leur
12 contribution au développement de l'obésité et du diabète[6]. Les premiers modes d'action
13 suspectés des perturbateurs endocriniens étaient une dérégulation de la fonction des
14 récepteurs stéroïdiens comme ceux des œstrogènes et de la progestérone. Depuis ces
15 premières études, le champ de ces mécanismes s'est considérablement élargi, incluant
16 notamment des dérégulations épigénétiques transmissibles à la descendance.

17 18 **De nombreuses portes d'entrée pour les contaminations alimentaires**

19
20 La contamination d'un aliment peut survenir à différentes étapes de sa fabrication mais il est
21 aussi important de comprendre que les denrées produites peuvent aussi être originellement
22 contaminées par la présence de composés qui ne sont pas introduits volontairement dans les
23 sols (pour les cultures) ou dans la chaîne alimentaire (pour l'élevage). C'est le cas de POPs
24 comme les dioxines et plus particulièrement la TCDD (2,3,7,8-TetraChloroDibenzoDioxine)
25 qui a fait l'objet de nombreuses études tant sur le plan épidémiologique qu'expérimental. La
26 TCDD est produite involontairement au cours de processus de combustion (industries,
27 incinérateurs, feux de forêt, volcans) et contamine les végétaux et animaux d'autant plus que
28 ceux-ci sont gras (poissons gras, viandes, fromages). Résistante au métabolisme des
29 xénobiotiques, elle s'accumule facilement dans les tissus adipeux, ce qui augmente
30 considérablement la durée d'exposition. Sur le plan épidémiologique, la TCDD est suspectée
31 de provoquer des maladies cardiovasculaires et d'augmenter l'incidence du diabète de type 2
32 [7].

33
34 Par ailleurs, de nombreuses étapes au cours de la production de l'aliment destiné à la
35 consommation peuvent engendrer une contamination ; on peut distinguer la culture et
36 l'élevage, ainsi que la manufacture et le conditionnement du produit. Chacune de ces étapes
37 peut être subdivisée ; ainsi, l'élevage nécessite des cultures, elles-mêmes subdivisées ; la
38 manufacture de produits de l'élevage implique souvent plusieurs étapes tout comme
39 l'emballage. Enfin la préparation du produit pour le repas peut introduire des contaminants
40 toxiques. Ainsi, la cuisson des aliments par une combustion à forte température (par exemple
41 au barbecue), génère du benzo[a]pyrène, un hydrocarbure aromatique polycyclique classé
42 cancérigène de type I par le CIRC, qui provoque en outre une reprogrammation métabolique
43 favorisant la progression tumorale [8,9]. Il est donc aisé de comprendre que de nombreuses

1 contaminations peuvent survenir à chacune de ces étapes, avec des implications majeures sur
2 l'homéostasie métabolique.

4 **Contaminations alimentaires : de nombreux paramètres à prendre en compte**

6 La toxicité d'un contaminant alimentaire dépend évidemment de la sensibilité de l'organisme
7 à cette molécule qui peut varier selon l'âge, la dose, le temps d'exposition, la nature du
8 contaminant et sa capacité à être absorbé et métabolisé. Elle dépend aussi des combinaisons
9 de molécules auxquelles l'organisme est exposé. En effet, alors que les propriétés toxiques
10 sont souvent évaluées individuellement pour chaque contaminant, la réalité est que l'être
11 humain est exposé quotidiennement à une multitude de polluants avec potentiellement, des
12 effets additifs, synergiques ou antagonistes, rendant très complexe l'évaluation de la part
13 attribuable à chacun.

15 Les effets toxiques des contaminants environnementaux peuvent aussi être dimorphiques,
16 c'est-à-dire qu'ils peuvent présenter des caractéristiques différentes en fonction du genre.
17 Ainsi, des travaux récents chez la souris ont montré qu'une exposition chronique réaliste,
18 c'est-à-dire représentative des doses d'exposition par voie alimentaire, à un mélange de 6
19 pesticides trouvés dans les pommes, induit des effets obésogènes chez les souris mâles avec
20 une augmentation du poids corporel et de la masse du tissu adipeux, et le développement
21 d'une stéatose hépatique. Chez les souris femelles, des effets diabétogènes sont observés avec
22 le développement d'une hyperglycémie[10].

24 Bien que l'être humain soit exposé de manière chronique et tout au long de sa vie aux
25 contaminants alimentaires, il existe des fenêtres de vulnérabilité, c'est-à-dire des périodes de
26 la vie où l'exposition à des molécules toxiques peut avoir un impact plus grave sur la santé.
27 C'est le cas des personnes souffrant de maladies chroniques, des personnes âgées et des
28 personnes à faible revenu ayant un accès limité aux soins de santé. C'est aussi le cas des
29 femmes enceintes et des enfants. Il a été montré que l'exposition pendant les périodes fœtale
30 et néonatale peut conduire au développement de pathologies à l'âge adulte, notamment en
31 raison du fait que le foie n'est pas assez mature pour assurer correctement la détoxification.
32 Ainsi, des études épidémiologiques ont montré que des dérégulations métaboliques induites
33 par une exposition à des contaminants environnementaux pendant la grossesse et la période
34 post-natale peuvent promouvoir l'émergence de pathologies chroniques comme le diabète et
35 l'obésité. En accord avec ces observations, des travaux récents ont montré que lorsqu'on
36 expose des souris pendant la gestation au tributyletain, un composé organostannique utilisé
37 comme fongicide, on observe que les souris de la 1^{ère} génération présentent une augmentation
38 du nombre d'adipocytes et du poids du tissu adipeux. De plus, les effets observés sont
39 transgénérationnels, c'est-à-dire qu'ils touchent non seulement la génération exposée *in utero*
40 (F1), mais aussi les 2 générations suivantes (F2 et F3) qui elles, n'ont pas été exposées[11].
41 Ces effets obésogènes sont associés à des modifications épigénétiques (hypométhylation) sur
42 les gènes de l'adipogenèse dont les activités sont aussi altérées.

44 **Un impact dès l'exposition *in utero***

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44

Plusieurs études épidémiologiques montrent que l'exposition *in utero* ou périnatale à des polluants organiques persistants ou à des perturbateurs endocriniens conduit à une réduction du poids des nouveau-nés[12,13] lui-même associé à un risque de développement de maladies cardio-métaboliques[14].

A titre d'exemple, la TCDD est suspectée d'exercer une action de perturbation endocrinienne et d'impacter le développement fœtal. Son mode d'action a été décrit préalablement est bien connu : elle active un récepteur appelé AhR[15,16] (Aryl Hydrocarbon Receptor) dont l'implication a été démontrée expérimentalement par de nombreuses études dans des régulations métaboliques majeures[17],[18]. Historiquement, un « wasting syndrome » ou amaigrissement massif a été décrit, et plus récemment il a été expliqué par la difficulté d'utilisation des nutriments sanguins[19], notamment du glucose dont les capacités d'entrée dans la cellule sont diminuées[20]. Par ailleurs, la TCDD activerait dans la cellule β -pancréatique, l'entrée de calcium par des canaux calciques T et une sécrétion trop importante d'insuline, conduisant à l'épuisement de la cellule[21]. Nos travaux ont aussi contribué à montrer que la TCDD est une molécule pro-fibrosante (au niveau hépatique) en plus de ces effets très recensés sur le développement de stéatose[22,23].

En lien avec ces effets mécanistiques, deux études épidémiologiques récentes montrent qu'une exposition précoce à la TCDD est associée à une glycémie plus élevée chez des adolescents (probablement du fait d'une sécrétion d'insuline perturbée)[24] et à une perturbation de la fonction thyroïdienne[25]. Compte tenu des sources de contamination principalement alimentaires, il est tentant de penser que les expositions *in utero* à la TCDD soient susceptibles d'influencer diverses fonctions physiologiques dont le métabolisme.

D'autres perturbateurs endocriniens sont suspectés d'avoir des effets de perturbations métaboliques plus directs. C'est le cas du bisphénol A, qui a été associé par des études épidémiologiques à une augmentation du risque d'obésité chez les enfants et les adolescents[26] et lié par des études mécanistiques à un développement anormal de l'adiposité chez la souris et le mouton[27,28].

Des phtalates sont aussi incriminés[29] du fait de leur effet sur l'accumulation de triglycérides hépatiques (stéatose) et leur capacité de perturbation de la fonction thyroïdienne[30].

Les pesticides : une utilisation massive en agriculture et un impact potentiel sur le développement de maladies métaboliques

Les produits phytosanitaires (ou pesticides incluant fongicides, herbicides, insecticides...) sont communément utilisés au cours du processus de production, récolte et conservation de nombreux fruits, légumes, céréales (utilisés ou non pour l'élevage). Ils ont toutefois été incriminés dans le développement de maladies métaboliques. Pour certains de ces pesticides, les mécanismes d'action et de toxicité ont été bien décrits. Pour d'autres, les mécanismes d'action sont connus mais leur impact sur la santé n'est pas encore bien établi et nécessite des études supplémentaires.

1 *Le chlorpyrifos* est un insecticide organophosphoré encore utilisé pour un grand nombre de
2 culture en Europe malgré des effets suspectés sur le neuro-développement chez l'enfant[31].
3 La molécule est retrouvée dans l'urine de non-professionnels témoignant de sa contamination
4 rémanente des cultures produites[32]. Des études expérimentales montrent que des rats mâles
5 exposés au chlorpyrifos à des doses relativement faibles, développent une
6 hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie ainsi qu'une hyperinsulinémie
7 postprandiale ; ces effets rappelant les profils métaboliques observés conduisant à un risque
8 plus élevé d'athérosclérose et de diabète de type 2, sont dimorphiques car non observés chez
9 les femelles[33]. D'autres protocoles d'exposition chronique montrent une incidence sur la
10 prise de poids[34] ou sur une élévation de la pression artérielle[35]. Des études mécanistiques
11 complètent ce tableau en montrant sur des modèles hépatiques *in vitro* que le chlorpyrifos
12 augmente la stéatose par augmentation de la capture d'acides gras libres, de la biosynthèse *de*
13 *novo* et de la sécrétion de triglycérides[36].

14
15 *L'imidaclopride* est un insecticide néonicotinoïde qui agit par liaison au récepteur
16 nicotinoïque de l'acétylcholine. En les stimulant, il favorise le système cholinergique et peut
17 entraîner un blocage par exemple musculaire (notamment au niveau respiratoire chez les
18 insectes). L'usage des néonicotinoïdes est très répandu[37] et en conséquence l'exposition de
19 la population est très importante et continue[38]. Le mode d'action de ces insecticides et ainsi
20 de l'imidaclopride laisse donc supposer qu'une stimulation certes faible mais constante du
21 système nicotinergique puisse aussi survenir chez l'être humain. De plus, des effets
22 hépatotoxiques et adipocytaires ont été décrits expérimentalement. Ainsi, des expositions de
23 20 à 50 mg/kg d'imidaclopride provoquent une stéatose hépatique inflammatoire
24 accompagnée potentiellement d'une mort cellulaire[39,40]. Sur les adipocytes (ici le modèle
25 3T3-L1), l'exposition au imidaclopride induit une accumulation de triglycérides et une
26 résistance à l'action de l'insuline[41,42]. Sur le plan mécanistique, sont observées des
27 augmentations d'expression (ARN et parfois protéines), d'enzymes impliquées dans la
28 biosynthèse des acides gras (acétyl-coA carboxylase, acide gras synthase) ou dans le transport
29 de glucose (Glut4) précurseur essentiel de glycérol 3-phosphate qui permet la production des
30 triglycérides.

31
32 *Les inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHi)* constituent une famille de fongicides
33 utilisés massivement depuis le milieu des années 2000 pour prévenir et limiter le
34 développement des moisissures et des mycotoxines produites par ces champignons. Les SDHi
35 contribuent donc à la préservation des cultures céréalières, des fruits, des légumes et des
36 graines. Ces pesticides utilisés à grande échelle ciblent spécifiquement la succinate
37 déshydrogénase (SDH), une enzyme mitochondriale qui joue un rôle crucial dans la
38 respiration cellulaire et l'homéostasie métabolique, et dont la structure et en particulier le site
39 catalytique sont très conservés entre les espèces. Des travaux récents ont révélé que les SDHi
40 pouvaient également inhiber l'enzyme humaine suggérant que les SDHi ne sont pas
41 spécifiques de la SDH des champignons et que leur utilisation pourrait constituer un risque
42 pour la santé humaine[43]. Plusieurs mécanismes de toxicité pourraient être évalués sur la
43 base des observations faites chez l'être humain, lors d'une inactivation génétique de la SDH.
44 De nombreuses études montrent que la perte de l'activité de la SDH causée par des mutations

1 génétiques dans l'un des gènes codant pour l'enzyme, peut entraîner des
2 encéphalomyopathies ou des cardiomyopathies très sévères chez l'enfant[44–46], mais aussi
3 des pathologies tumorales ou cancéreuses chez le jeune adulte, incluant des paragangliomes
4 (PGLs, tumeurs de la tête et du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis), des
5 phéochromocytomes (PCCs, tumeurs de la médullosurrénale), des cancers du rein et des
6 tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)[47]. Dans ce contexte, il a été montré que
7 l'inactivation génétique de l'enzyme provoque une accumulation de succinate, un métabolite
8 qui joue un rôle clé dans l'homéostasie métabolique et les régulations épigénétiques en
9 inhibant l'activité de dioxygénases telles que les HIF prolyl-hydroxylases et/ou les
10 déméthylases de l'ADN et des histones. Ainsi, dans les tumeurs impliquant une inactivation
11 de la SDH, plusieurs travaux ont montré que l'accumulation de succinate affecte l'épigénome
12 *via* une hyperméthylation massive du génome et des histones, entraînant une dérégulation
13 généralisée de l'expression de milliers de gènes[48,49]. Ce processus est associé à une
14 reprogrammation métabolique qui contribue à la tumorigenèse[50]. A ce jour, les données
15 mécanistiques et épidémiologiques ne permettent pas d'affirmer qu'une exposition aux SDHi
16 entraîne des pathologies chez l'être humain, notamment en raison du fait que ces fongicides
17 ne sont utilisés massivement que depuis le milieu des années 2000. Cependant compte tenu
18 du mécanisme d'action très bien caractérisé des SDHi (inhibition de la SDH) et des
19 conséquences potentielles d'une inactivation de la SDH sur le développement de cancers, on
20 peut faire l'hypothèse que les SDHi pourraient perturber l'homéostasie métabolique et induire
21 une augmentation du niveau de succinate pouvant impacter le marquage épigénétique.

22
23 Il est important de noter que ces mécanismes sont loin d'être exhaustifs. Les tissus-cibles sont
24 aussi extrêmement variés et au-delà du foie ou du tissu adipeux qui représentent des modèles
25 expérimentaux de choix pour les études de dérégulation métabolique, les pesticides ciblent de
26 nombreux autres organes. Ainsi, le malathion, un organophosphoré, modifie les
27 concentrations de calcium dans la cellule β -pancréatique qui conditionnent la sécrétion
28 d'insuline et l'activité de plusieurs enzymes clés de cette sécrétion[51]. Un autre
29 organophosphoré, le dianizon activerait cette sécrétion par stimulation de la voie
30 muscarinique[52].

31
32
33 **L'exemple de l'acrylamide comme contaminant au cours de la manufacture des produits**
34 **de l'agriculture.**

35
36 L'acrylamide est une amide qui se forme très facilement au cours des processus de friture,
37 cuisson impliquant des aliments riches en protéines et en glucides. Elle fait donc partie des
38 produits terminaux issus de la réaction de Maillard au même titre que le méthylglyoxal ou la
39 N(E)-(carboxyméthyl)lysine (« Advanced glycation end products » ou AGE). L'acrylamide
40 est classée comme cancérigène de classe 2A par le CIRC et rentre dans la réglementation
41 CMR (Cancérigène / Mutagène / Reprotoxique).

42
43 Elle est connue en cas d'exposition prénatale ou périnatale pour provoquer des diminutions du
44 poids des nourrissons expérimentalement (rongeurs) mais également des signes

1 d'accumulation de lipides hépatiques[53,54]. Chez l'être humain, une association entre
2 exposition à l'acrylamide et poids à la naissance a aussi été observée[55]. Ces observations à
3 la fois expérimentales et épidémiologiques sont importantes comme mentionné plus tôt
4 compte tenu du risque de développement de maladies cardio-métaboliques en lien avec les
5 diminutions de poids à la naissance[14].

6
7 Un effet métabolique plus direct semble par ailleurs observé : l'acrylamide augmente les
8 concentrations de glycogène intra-hépatique chez des rats adultes à l'origine d'une
9 perturbation de la glycémie et des lipides sanguins[56]. Par ailleurs, l'action de l'acrylamide
10 et plus généralement des AGE passe aussi par l'activation de récepteurs appelés RAGE
11 (Récepteurs des AGE, de type « scavenger ») ; on dénombre plusieurs types de ces protéines
12 (scavenger receptor de classe A (SR-A) et de classe B) dont la protéine CD36 (cible de la
13 TCDD un POP, voir plus haut) ou SR-BI (classe B de type I) qui est aussi le premier
14 récepteur identifié des HDL[57]. La stimulation des RAGE est suspectée d'impacter la
15 sécrétion d'insuline à la suite d'une exposition aux AGE[58].

18 **Les emballages alimentaires : une source potentielle de contamination**

19
20 Au-delà des problèmes graves posés par la contamination de nos environnements par les
21 matières plastiques, celles-ci sont composés de produits qui peuvent potentiellement migrer
22 dans les aliments.

23
24 Le très médiatique bisphénol A désormais interdit dans les contenants alimentaires depuis
25 janvier 2015 en France (et historiquement utilisé par exemple dans la fabrication des résines
26 tapissant les boîtes de conserve, ou plus généralement dans les biberons et les bouteilles en
27 plastique) est suspecté d'agir comme un xéno-œstrogène avec des effets dimorphiques[59].
28 Ces derniers sont des xénobiotiques perturbant le système œstrogénique et à ce titre, il est
29 connu que ce type de dérégulation impacte de diverses manières le fonctionnement des
30 cellules β du pancréas produisant l'insuline. Les mécanismes impliqués semblent dépendre du
31 type d'exposition au bisphénol A. La période fœtale (au cours de laquelle les cellules
32 pancréatiques se différencient) semblent ainsi particulièrement sensible ; certains protocoles
33 expérimentaux montrent ainsi plusieurs modes d'action convergents : 1) le bisphénol A
34 augmenterait la production d'œstrogènes ; 2) le bisphénol A activerait le récepteur aux
35 œstrogènes β ; 3) cette augmentation des niveaux d'œstrogènes (ou de l'action direct du xéno-
36 œstrogène) favoriserait une élévation des concentrations de calcium dans la cellule β -
37 pancréatique (par fermeture de canaux potassiques ATP-dépendant) à l'origine d'une
38 hypersécrétion d'insuline[60]. En conclusion, ces effets « épuiserait » la cellule β -
39 pancréatique trop sollicitée et conduirait à une mort de celle-ci[61]. Le bisphénol A a
40 également une action périphérique notamment au niveau hépatique, musculaire et
41 adipocytaire par altération du mode d'action de l'insuline (mise en place d'une insulino-
42 résistance)[59].

43
44

1 **Conclusion et perspectives**

2
3 L'augmentation de l'incidence des maladies métaboliques n'est pas liée uniquement à une
4 modification de nos pratiques alimentaires ou à la sédentarité. L'environnement au sens large
5 est désormais considéré comme un facteur participant à leur survenue tant du point de vue
6 comportemental (manque de sommeil, stress chroniques) que chimique avec l'exposition aux
7 polluants environnementaux.

8 La nature de ceux-ci est particulièrement diverse du fait de la variété des sources de
9 contamination au cours des multiples processus de production de l'aliment incluant son
10 traitement culinaire à domicile avec l'utilisation combinée de plastiques, du four à micro-
11 ondes ou du téflon pour la cuisson. Malgré le cadre réglementant les doses d'exposition aux
12 contaminants alimentaires, ceux-ci sont introduits dans notre alimentation de manière
13 volontaire (conservateurs, pesticides) ou involontaire (dioxines). Ils peuvent avoir des effets
14 délétères à très faibles doses, et variables en fonction de la durée et de la période d'exposition.
15 Ainsi on réalise de plus en plus au niveau expérimental, que les expositions chroniques à
16 faibles doses peuvent provoquer des perturbations non décelées préalablement du fait même
17 de l'insuffisance des tests réglementaires souvent trop focalisés sur des temps d'exposition
18 trop courts, ou sur certains processus tels que la génotoxicité ou la reprotoxicité. Or de
19 nombreuses maladies (dont les maladies métaboliques et certains cancers) rentrent dans la
20 catégorie des pathologies dont les causes environnementales impliquent aussi des effets à long
21 terme, épigénétiques et transcriptomiques ainsi qu'une reprogrammation métabolique, des
22 mécanismes qui ne sont à ce jour pas évalués par les tests réglementaires. Les contaminants
23 alimentaires devraient faire l'objet à la fois d'une veille sanitaire pour ceux qui sont déjà
24 identifiés comme étant présents dans l'aliment, et de contrôles plus étendus pour ceux
25 susceptibles d'y être introduits, sur la base de mécanismes d'action nouvellement identifiés.
26 Dans ce cadre, la problématique des mélanges est essentielle (voir étude menée avec les 6
27 pesticides utilisés pour le traitement des pommes), et il serait utile que les processus
28 d'évaluation, qui étudient essentiellement les substances actives, incluent également la
29 caractérisation de l'effet de mélanges de substances.

30 Pour revenir à la problématique de l'environnement au sens large, l'exposition à des
31 contaminants alimentaires pourrait également, sans déréguler directement le métabolisme,
32 impacter la santé humaine en modifiant indirectement le comportement alimentaire d'une part
33 par une action sur le système nerveux central (contrôle de la prise alimentaire) ou le
34 microbiote aussi appelé 2^{ème} cerveau.

35 Les réflexions sur la qualité nutritionnelle des aliments intègrent de plus en plus de
36 questionnements sur les contaminants alimentaires, qui ne peuvent être traités
37 indépendamment d'une réflexion socio-économique globale sur le coût des aliments et une
38 rémunération juste des producteurs, la provenance des denrées alimentaires (et donc leur
39 empreinte carbone ainsi que le suremballage), la durée entre leur production et leur utilisation
40 en cuisine, le coût sociétal du développement de pathologies liées à la contamination des
41 aliments. Il nous semble essentiel de revenir à certaines pratiques de bon sens parfois
42 délaissées, comme les circuits courts tenant compte de la saisonnalité des aliments,
43 susceptibles de provoquer des cercles vertueux (diminution de l'utilisation des intrants,
44 questionnements environnementaux, développement ou maintien de l'économie locale).

1 Investir vers des projets intégrant sciences environnementales, sociales et économiques nous
2 semble aujourd'hui raisonnable mais surtout nécessaire au regard du coût que représente
3 l'impact sanitaire des xénobiotiques sur le développement de pathologies dont les maladies
4 métaboliques.
5
6

Références bibliographiques

- [1] Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants, *The Lancet*. 387 (2016) 1377–1396. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- [2] K.G.M.M. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet, J.I. Cleeman, K.A. Donato, J.-C. Fruchart, W.P.T. James, C.M. Loria, S.C. Smith, Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity, *Circulation*. 120 (2009) 1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- [3] J. Kaur, A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome, *Cardiol. Res. Pract.* 2014 (2014) 1–21. doi:10.1155/2014/943162.
- [4] M. Uzunlulu, O. Telci Caklili, A. Oguz, Association between Metabolic Syndrome and Cancer, *Ann. Nutr. Metab.* 68 (2016) 173–179. doi:10.1159/000443743.
- [5] P.S. Ward, C.B. Thompson, Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate, *Cancer Cell*. 21 (2012) 297–308. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.014.
- [6] J. Legler, T. Fletcher, E. Govarts, M. Porta, B. Blumberg, J.J. Heindel, L. Trasande, Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (2015) 1278–1288. doi:10.1210/jc.2014-4326.
- [7] E.N. Ngwa, A.-P. Kengne, B. Tiedeu-Atogho, E.-P. Mofo-Mato, E. Sobngwi, Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes, *Diabetol. Metab. Syndr.* 7 (2015) 41. doi:10.1186/s13098-015-0031-6.
- [8] K. Hardonnière, M. Fernier, I. Gallais, B. Mograbi, N. Podechard, E. Le Ferrec, N. Grova, B. Appenzeller, A. Burel, M. Chevanne, O. Sergent, L. Huc, S. Bortoli, D. Lagadic-Gossmann, Role for the ATPase inhibitory factor 1 in the environmental carcinogen-induced Warburg phenotype, *Sci. Rep.* 7 (2017) 195. doi:10.1038/s41598-017-00269-7.
- [9] K. Hardonnière, E. Saunier, A. Lemarié, M. Fernier, I. Gallais, C. Héliers-Toussaint, B. Mograbi, S. Antonio, P. Bénit, P. Rustin, M. Janin, F. Habarou, C. Ottolenghi, M.-T. Lavault, C. Benelli, O. Sergent, L. Huc, S. Bortoli, D. Lagadic-Gossmann, The environmental carcinogen benzo[a]pyrene induces a Warburg-like metabolic reprogramming dependent on NHE1 and associated with cell survival, *Sci. Rep.* 6 (2016) 30776. doi:10.1038/srep30776.
- [10] C. Lukowicz, S. Ellero-Simatos, M. Régnier, A. Polizzi, F. Lasserre, A. Montagner, Y. Lippi, E.L. Jamin, J.-F. Martin, C. Naylies, C. Canlet, L. Debrauwer, J. Bertrand-Michel, T. Al Saati, V. Théodorou, N. Loiseau, L. Mselli-Lakhal, H. Guillou, L. Gamet-Payrastre, Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice: Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor, *Environ. Health Perspect.* 126 (2018) 067007. doi:10.1289/EHP2877.
- [11] R. Chamorro-García, M. Sahu, R.J. Abbey, J. Laude, N. Pham, B. Blumberg, Transgenerational Inheritance of Increased Fat Depot Size, Stem Cell Reprogramming, and Hepatic Steatosis Elicited by Prenatal Exposure to the Obesogen Tributyltin in Mice, *Environ. Health Perspect.* 121 (2013) 359–366. doi:10.1289/ehp.1205701.
- [12] N. Iszatt, H. Stigum, E. Govarts, L.P. Murinova, G. Schoeters, T. Trnovec, J. Legler, C. Thomsen, G. Koppen, M. Eggesbø, Perinatal exposure to dioxins and dioxin-like compounds and infant growth and body mass index at seven years: A pooled analysis of

- 1 three European birth cohorts, *Environ. Int.* 94 (2016) 399–407.
2 doi:10.1016/j.envint.2016.04.040.
- 3 [13] M. de Cock, M.R. De Boer, M. Lamoree, J. Legler, M. Van De Bor, Prenatal exposure to
4 endocrine disrupting chemicals and birth weight-A prospective cohort study, *J. Environ.*
5 *Sci. Health Part A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* 51 (2016) 178–185.
6 doi:10.1080/10934529.2015.1087753.
- 7 [14] A. Dessì, G. Ottonello, V. Fanos, Physiopathology of intrauterine growth retardation:
8 from classic data to metabolomics, *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 25 (2012) 13–18.
9 doi:10.3109/14767058.2012.714639.
- 10 [15] L. Juricek, X. Coumoul, The Aryl Hydrocarbon Receptor and the Nervous System, *Int.*
11 *J. Mol. Sci.* 19 (2018). doi:10.3390/ijms19092504.
- 12 [16] L. Larigot, L. Juricek, J. Dairou, X. Coumoul, AhR signaling pathways and regulatory
13 functions, *Biochim. Open.* 7 (2018) 1–9. doi:10.1016/j.biopen.2018.05.001.
- 14 [17] S. Bortoli, E. Boutet-Robinet, D. Lagadic-Gossmann, L. Huc, Nrf2 and AhR in
15 metabolic reprogramming after contaminant exposure, *Curr. Opin. Toxicol.* 8 (2018) 34–
16 41. doi:10.1016/j.cotox.2017.12.001.
- 17 [18] A. Brulport, L. Le Corre, M.-C. Chagnon, Chronic exposure of 2,3,7,8-
18 tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces an obesogenic effect in C57BL/6J mice
19 fed a high fat diet, *Toxicology.* 390 (2017) 43–52. doi:10.1016/j.tox.2017.07.017.
- 20 [19] L.S. Birnbaum, J. Tuomisto, Non-carcinogenic effects of TCDD in animals, *Food Addit.*
21 *Contam.* 17 (2000) 275–288. doi:10.1080/026520300283351.
- 22 [20] H. Nagashima, F. Matsumura, 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced
23 down-regulation of glucose transporting activities in mouse 3T3-L1 preadipocyte, *J.*
24 *Environ. Sci. Health B.* 37 (2002) 1–14. doi:10.1081/PFC-120002893.
- 25 [21] Y.-H. Kim, Y.-J. Shim, Y.-J. Shin, D. Sul, E. Lee, B.-H. Min, 2,3,7,8-
26 tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces calcium influx through T-type calcium
27 channel and enhances lysosomal exocytosis and insulin secretion in INS-1 cells, *Int. J.*
28 *Toxicol.* 28 (2009) 151–161. doi:10.1177/1091581809336885.
- 29 [22] C. Duval, F. Teixeira-Clerc, A.F. Leblanc, S. Touch, C. Emond, M. Guerre-Millo, S.
30 Lotersztajn, R. Barouki, M. Aggerbeck, X. Coumoul, Chronic Exposure to Low Doses
31 of Dioxin Promotes Liver Fibrosis Development in the C57BL/6J Diet-Induced Obesity
32 Mouse Model, *Environ. Health Perspect.* 125 (2017) 428–436. doi:10.1289/EHP316.
- 33 [23] S. Pierre, A. Chevallier, F. Teixeira-Clerc, A. Ambolet-Camoit, L.-C. Bui, A.-S. Bats, J.-
34 C. Fournet, P. Fernandez-Salguero, M. Aggerbeck, S. Lotersztajn, R. Barouki, X.
35 Coumoul, Aryl hydrocarbon receptor-dependent induction of liver fibrosis by dioxin,
36 *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 137 (2014) 114–124. doi:10.1093/toxsci/kft236.
- 37 [24] M.M. Leijts, J.G. Koppe, T. Vulmsa, K. Olie, W.M.C. van Aalderen, P. de Voogt, J.
38 Legler, G.W. Ten Tusscher, Alterations in the programming of energy metabolism in
39 adolescents with background exposure to dioxins, dl-PCBs and PBDEs, *PloS One.* 12
40 (2017) e0184006. doi:10.1371/journal.pone.0184006.
- 41 [25] T. Baba, S. Ito, M. Yuasa, E. Yoshioka, C. Miyashita, A. Araki, S. Sasaki, S. Kobayashi,
42 J. Kajiwara, T. Hori, S. Kato, R. Kishi, Association of prenatal exposure to PCDD/Fs
43 and PCBs with maternal and infant thyroid hormones: The Hokkaido Study on
44 Environment and Children's Health, *Sci. Total Environ.* 615 (2018) 1239–1246.
45 doi:10.1016/j.scitotenv.2017.09.038.
- 46 [26] L. Trasande, T.M. Attina, J. Blustein, Association between urinary bisphenol A
47 concentration and obesity prevalence in children and adolescents, *JAMA.* 308 (2012)
48 1113–1121. doi:10.1001/2012.jama.11461.
- 49 [27] A. Veiga-Lopez, J. Moeller, R. Sreedharan, K. Singer, C. Lumeng, W. Ye, A. Pease, V.
50 Padmanabhan, Developmental programming: interaction between prenatal BPA

- 1 exposure and postnatal adiposity on metabolic variables in female sheep, *Am. J.*
2 *Physiol.-Endocrinol. Metab.* 310 (2016) E238–E247. doi:10.1152/ajpendo.00425.2015.
- 3 [28] R. Whitehead, H. Guan, E. Arany, M. Cernea, K. Yang, Prenatal exposure to bisphenol
4 A alters mouse fetal pancreatic morphology and islet composition, *Horm. Mol. Biol.*
5 *Clin. Investig.* 25 (2016). doi:10.1515/hmbci-2015-0052.
- 6 [29] E.E. Hatch, J.W. Nelson, M.M. Qureshi, J. Weinberg, L.L. Moore, M. Singer, T.F.
7 Webster, Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass
8 index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002,
9 *Environ. Health.* 7 (2008). doi:10.1186/1476-069X-7-27.
- 10 [30] M. Kim, J.S. Jeong, H. Kim, S. Hwang, I.-H. Park, B.-C. Lee, S.I. Yoon, S.H. Jee, K.T.
11 Nam, K.-M. Lim, Low Dose Exposure to Di-2-Ethylhexylphthalate in Juvenile Rats
12 Alters the Expression of Genes Related with Thyroid Hormone Regulation, *Biomol.*
13 *Ther.* 26 (2018) 512–519. doi:10.4062/biomolther.2018.076.
- 14 [31] V.A. Rauh, F.P. Perera, M.K. Horton, R.M. Whyatt, R. Bansal, X. Hao, J. Liu, D.B.
15 Barr, T.A. Slotkin, B.S. Peterson, Brain anomalies in children exposed prenatally to a
16 common organophosphate pesticide, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109 (2012) 7871–
17 7876. doi:10.1073/pnas.1203396109.
- 18 [32] G. Bouvier, N. Seta, A. Vigouroux-Villard, O. Blanchard, I. Momas, Insecticide urinary
19 metabolites in nonoccupationally exposed populations, *J. Toxicol. Environ. Health B*
20 *Crit. Rev.* 8 (2005) 485–512. doi:10.1080/10937400591007284.
- 21 [33] T.A. Slotkin, K.K. Brown, F.J. Seidler, Developmental Exposure of Rats to Chlorpyrifos
22 Elicits Sex-Selective Hyperlipidemia and Hyperinsulinemia in Adulthood, *Environ.*
23 *Health Perspect.* 113 (2005) 1291–1294. doi:10.1289/ehp.8133.
- 24 [34] W.J. Meggs, K.L. Brewer, Weight gain associated with chronic exposure to chlorpyrifos
25 in rats, *J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med. Toxicol.* 3 (2007) 89–93.
- 26 [35] C.J. Gordon, B.K. Padnos, Prolonged elevation in blood pressure in the unrestrained rat
27 exposed to chlorpyrifos, *Toxicology.* 146 (2000) 1–13.
- 28 [36] G.E. Howell III, C. Mulligan, D. Young, S. Kondakala, Exposure to chlorpyrifos
29 increases neutral lipid accumulation with accompanying increased de novo lipogenesis
30 and decreased triglyceride secretion in McArdle-RH7777 hepatoma cells, *Toxicol. In*
31 *Vitro.* 32 (2016) 181–189. doi:10.1016/j.tiv.2016.01.002.
- 32 [37] P. Jeschke, R. Nauen, M. Schindler, A. Elbert, Overview of the Status and Global
33 Strategy for Neonicotinoids, *J. Agric. Food Chem.* 59 (2011) 2897–2908.
34 doi:10.1021/jf101303g.
- 35 [38] J. Ueyama, H. Nomura, T. Kondo, I. Saito, Y. Ito, A. Osaka, M. Kamijima, Biological
36 Monitoring Method for Urinary Neonicotinoid Insecticides Using LC-MS/MS and Its
37 Application to Japanese Adults, *J. Occup. Health.* 56 (2014) 461–468.
38 doi:10.1539/joh.14-0077-OA.
- 39 [39] H.K. Toor, G.K. Sangha, K.S. Khera, Imidacloprid induced histological and biochemical
40 alterations in liver of female albino rats, *Pestic. Biochem. Physiol.* 105 (2013) 1–4.
41 doi:10.1016/j.pestbp.2012.10.001.
- 42 [40] P. Vohra, K. Khera, A three generation study with effect of imidacloprid in rats:
43 Biochemical and histopathological investigation, *Toxicol. Int.* 22 (2015) 119.
44 doi:10.4103/0971-6580.172270.
- 45 [41] J. Kim, Y. Park, K.S. Yoon, J.M. Clark, Y. Park, Imidacloprid, a neonicotinoid
46 insecticide, induces insulin resistance, *J. Toxicol. Sci.* 38 (2013) 655–660.
- 47 [42] Y. Park, Y. Kim, J. Kim, K.S. Yoon, J. Clark, J. Lee, Y. Park, Imidacloprid, a
48 Neonicotinoid Insecticide, Potentiates Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes, *J. Agric.*
49 *Food Chem.* 61 (2013) 255–259. doi:10.1021/jf3039814.

- 1 [43] P. Benit, S. Bortoli, L. Huc, M. Schiff, A.-P. Gimenez-Roqueplo, M. Rak, P. Gressens,
2 J. Favier, P. Rustin, A new threat identified in the use of SDHIs pesticides targeting the
3 mitochondrial succinate dehydrogenase enzyme, *Ecology*, 2018. doi:10.1101/289058.
- 4 [44] C.L. Alston, J.E. Davison, F. Meloni, F.H. van der Westhuizen, L. He, H.-T. Hornig-Do,
5 A.C. Peet, P. Gissen, P. Goffrini, I. Ferrero, E. Wassmer, R. McFarland, R.W. Taylor,
6 Recessive germline *SDHA* and *SDHB* mutations causing leukodystrophy and isolated
7 mitochondrial complex II deficiency, *J. Med. Genet.* 49 (2012) 569–577.
8 doi:10.1136/jmedgenet-2012-101146.
- 9 [45] T. Bourgeron, P. Rustin, D. Chretien, M. Birch-Machin, M. Bourgeois, E. Viegas-
10 Péquignot, A. Munnich, A. Rötig, Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene
11 results in mitochondrial respiratory chain deficiency, *Nat. Genet.* 11 (1995) 144–149.
12 doi:10.1038/ng1095-144.
- 13 [46] A. Levitas, E. Muhammad, G. Harel, A. Saada, V.C. Caspi, E. Manor, J.C. Beck, V.
14 Sheffield, R. Parvari, Familial neonatal isolated cardiomyopathy caused by a mutation in
15 the flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase, *Eur. J. Hum. Genet.* 18 (2010)
16 1160–1165. doi:10.1038/ejhg.2010.83.
- 17 [47] A.J. Gill, Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia, *Histopathology.* 72
18 (2018) 106–116. doi:10.1111/his.13277.
- 19 [48] E. Letouzé, C. Martinelli, C. Lorient, N. Burnichon, N. Abermil, C. Ottolenghi, M. Janin,
20 M. Menara, A.T. Nguyen, P. Benit, A. Buffet, C. Marcaillou, J. Bertherat, L. Amar, P.
21 Rustin, A. De Reyniès, A.-P. Gimenez-Roqueplo, J. Favier, SDH Mutations Establish a
22 Hypermethylator Phenotype in Paraganglioma, *Cancer Cell.* 23 (2013) 739–752.
23 doi:10.1016/j.ccr.2013.04.018.
- 24 [49] J.K. Killian, S.Y. Kim, M. Miettinen, C. Smith, M. Merino, M. Tsokos, M. Quezado,
25 W.I. Smith, M.S. Jahromi, P. Xekouki, E. Szarek, R.L. Walker, J. Lasota, M. Raffeld, B.
26 Klotzle, Z. Wang, L. Jones, Y. Zhu, Y. Wang, J.J. Waterfall, M.J. O’Sullivan, M.
27 Bibikova, K. Pacak, C. Stratakis, K.A. Janeway, J.D. Schiffman, J.-B. Fan, L. Helman,
28 P.S. Meltzer, Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence
29 in gastrointestinal stromal tumor, *Cancer Discov.* 3 (2013) 648–657. doi:10.1158/2159-
30 8290.CD-13-0092.
- 31 [50] C. Lussey-Lepoutre, K.E.R. Hollinshead, C. Ludwig, M. Menara, A. Morin, L.-J.
32 Castro-Vega, S.J. Parker, M. Janin, C. Martinelli, C. Ottolenghi, C. Metallo, A.-P.
33 Gimenez-Roqueplo, J. Favier, D.A. Tennant, Loss of succinate dehydrogenase activity
34 results in dependency on pyruvate carboxylation for cellular anabolism, *Nat. Commun.* 6
35 (2015) 8784. doi:10.1038/ncomms9784.
- 36 [51] P. Panahi, S. Vosough-Ghanbari, S. Pournourmohammadi, S.N. Ostad, S. Nikfar, B.
37 Minaie, M. Abdollahi, Stimulatory effects of malathion on the key enzymes activities of
38 insulin secretion in langerhans islets, glutamate dehydrogenase and glucokinase,
39 *Toxicol. Mech. Methods.* 16 (2006) 161–167. doi:10.1080/15376520500191623.
- 40 [52] M. Pakzad, S. Fouladdel, A. Nili-Ahmadabadi, N. Pourkhalili, M. Baeeri, E. Azizi, O.
41 Sabzevari, S.N. Ostad, M. Abdollahi, Sublethal exposures of diazinon alters glucose
42 homostasis in Wistar rats: Biochemical and molecular evidences of oxidative stress in
43 adipose tissues, *Pestic. Biochem. Physiol.* 105 (2013) 57–61.
44 doi:10.1016/j.pestbp.2012.11.008.
- 45 [53] H.I. El-Sayyad, M.H. Abou-Egla, F.I. El-Sayyad, H.A. El-Ghawet, R.L. Gaur, A.
46 Fernando, M.H.G. Raj, A. Ouhtit, Effects of fried potato chip supplementation on mouse
47 pregnancy and fetal development, *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.* 27 (2011) 343–
48 350. doi:10.1016/j.nut.2010.11.005.
- 49 [54] A.A. Allam, A.W. El-Ghareeb, M. Abdul-Hamid, A.E. Bakery, M. Gad, M. Sabri, Effect
50 of prenatal and perinatal acrylamide on the biochemical and morphological changes in

- 1 liver of developing albino rat, *Arch. Toxicol.* 84 (2010) 129–141. doi:10.1007/s00204-
2 009-0475-2.
- 3 [55] T. Duarte-Salles, H. von Stedingk, B. Granum, K.B. Gützkow, P. Rydberg, M.
4 Törnqvist, M.A. Mendez, G. Brunborg, A.L. Brantsæter, H.M. Meltzer, J. Alexander, M.
5 Haugen, Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth-results from the
6 Norwegian mother and child cohort study (MoBa), *Environ. Health Perspect.* 121 (2013)
7 374–379. doi:10.1289/ehp.1205396.
- 8 [56] Sayed M. Rawi, Hazardous effects of acrylamide on immature male and female rats, *Afr.*
9 *J. Pharm. Pharmacol.* 6 (2012). doi:10.5897/AJPP12.148.
- 10 [57] A. Miyazaki, H. Nakayama, S. Horiuchi, Scavenger receptors that recognize advanced
11 glycation end products, *Trends Cardiovasc. Med.* 12 (2002) 258–262.
- 12 [58] G. Elmhiri, L.F. Barella, D. Vieau, S. Camous, P.C.F. Mathias, L. Abdennebi-Najar,
13 Acute exposure to a precursor of advanced glycation end products induces a dual effect
14 on the rat pancreatic islet function, *Int. J. Endocrinol.* 2014 (2014) 378284.
15 doi:10.1155/2014/378284.
- 16 [59] B. Le Magueresse-Battistoni, L. Multigner, C. Beausoleil, C. Rousselle, Effects of
17 bisphenol A on metabolism and evidences of a mode of action mediated through
18 endocrine disruption, *Mol. Cell. Endocrinol.* 475 (2018) 74–91.
19 doi:10.1016/j.mce.2018.02.009.
- 20 [60] P. Alonso-Magdalena, E. Vieira, S. Soriano, L. Menes, D. Burks, I. Quesada, A. Nadal,
21 Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and
22 adult male offspring, *Environ. Health Perspect.* 118 (2010) 1243–1250.
23 doi:10.1289/ehp.1001993.
- 24 [61] A. Nadal, P. Alonso-Magdalena, S. Soriano, I. Quesada, A.B. Roper, The pancreatic
25 beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose
26 homeostasis and diabetes, *Mol. Cell. Endocrinol.* 304 (2009) 63–68.
27 doi:10.1016/j.mce.2009.02.016.
- 28
29
30

1 **Résumé en français (1100 caractères max, espace compris)**
2

3 Les maladies métaboliques représentent un problème croissant en termes de santé publique.
4 De nombreux polluants ou contaminants alimentaires sont suspectés de participer à
5 l'émergence de ces pathologies par leur action en tant que perturbateurs endocriniens ou
6 obésogènes. Dans cette revue, nous décrivons les nombreuses voies d'entrée de ces
7 xénobiotiques, de la production jusqu'à la consommation des aliments, ainsi que leurs
8 différents modes d'action. Nous traiterons de molécules aussi diverses que les dioxines, les
9 hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'acrylamide, les bisphénols, les phtalates ainsi que
10 de plusieurs pesticides dont certains émergents. La variété de ces contaminants alimentaires
11 conduit à considérer également le rôle des mélanges, leur durée et période d'exposition et
12 l'effet des faibles doses.

13
14 **Mots clés (5) :** contaminants alimentaires, pesticides, bisphénol, acrylamide, glyphosate
15
16

17 **Abstract**

18 Metabolic diseases are a growing public health issue. Many pollutants or food contaminants
19 are suspected of contributing to the emergence of these diseases through their action as
20 endocrine disrupters or as obesogens. In this review, we will describe the many pathways of
21 entry of these xenobiotics, from production to food consumption, as well as their various
22 modes of action. We will deal with molecules as diverse as dioxins, polycyclic aromatic
23 hydrocarbons, acrylamide, bisphenols, phthalates as well as several pesticides, some of which
24 are emerging. The variety of these food contaminants also leads us to consider the role of
25 mixtures, their time and period of exposure and the effect of low doses.

26
27 **Keywords (5) :** food contaminants, pesticides, bisphenol, acrylamide, glyphosate
28

29 **Remerciements :** INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale);
30 Université Paris Descartes ; Université de Paris
31

32 **Conflits d'intérêt :** aucun
33