



HAL
open science

Effets des polluants environnementaux et alimentaires sur le microbiote intestinal

Sophie Comtet-Marre, Pascale Mosoni, Pierre Peyret

► **To cite this version:**

Sophie Comtet-Marre, Pascale Mosoni, Pierre Peyret. Effets des polluants environnementaux et alimentaires sur le microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2020, 55 (5), pp.255-262. 10.1016/j.cnd.2020.07.004 . hal-02913566

HAL Id: hal-02913566

<https://hal.inrae.fr/hal-02913566>

Submitted on 10 Aug 2020

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.

Cahiers de Nutrition et de Diététique

Effets des polluants environnementaux et alimentaires sur le microbiote intestinal

--Projet de manuscrit--

Numéro du manuscrit:	
Type d'article:	Revue / Review article
Section/Catégorie:	Toxicologie / Toxicology
Mots-clés:	Microbiote intestinal; contaminants chimiques; xénobiotiques; alimentation; santé
Auteur correspondant:	Pierre PEYRET FRANCE
Premier auteur:	Sophie MARRE
Ordre des auteurs:	Sophie MARRE Pascale MOSONI Pierre PEYRET
Résumé:	<p>Résumé</p> <p>La population humaine est exposée à de très nombreux contaminants chimiques environnementaux et alimentaires (métaux lourds, pesticides, nanoparticules, plastiques, polluants organiques persistants, additifs alimentaires, produits néoformés). Ces expositions pourraient perturber le microbiote intestinal, acteur clé de la santé humaine, et ainsi participer directement ou indirectement à l'établissement de diverses affections chroniques telles que l'obésité, le diabète de type 2, les désordres métaboliques, les cancers, les maladies inflammatoires, les pathologies reproductives, immunitaires mais aussi neurologiques.</p>

Effets des polluants environnementaux et alimentaires sur le microbiote intestinal

Effects of environmental and food pollutants on the gut microbiota

Sophie MARRE ^a, Pascale MOSONI ^a, Pierre PEYRET ^{a,*}

^a : MEDIS, Université Clermont Auvergne, INRAE, Clermont-Ferrand, France.

* : auteur correspondant ; pierre.peyret@uca.fr

MOTS CLES : Microbiote intestinal, contaminants chimiques, xénobiotiques, alimentation, santé.

KEYWORDS: Gut microbiota, chemical contaminants, xenobiotics, food, health.

Résumé

La population humaine est exposée à de très nombreux contaminants chimiques environnementaux et alimentaires (métaux lourds, pesticides, nanoparticules, plastiques, polluants organiques persistants, additifs alimentaires, produits néoformés). Ces expositions pourraient perturber le microbiote intestinal, acteur clé de la santé humaine, et ainsi participer directement ou indirectement à l'établissement de diverses affections chroniques telles que l'obésité, le diabète de type 2, les désordres métaboliques, les cancers, les maladies inflammatoires, les pathologies reproductives, immunitaires mais aussi neurologiques.

Abstract

The human population is exposed to numerous environmental and food chemical contaminants (heavy metals, pesticides, nanoparticles, plastics, persistent organic pollutants, food additives, neo-formed toxics). These exposures could disturb the gut microbiota, a key player in human health, and thus participate directly or indirectly in the establishment of various chronic diseases such as obesity, type 2 diabetes, metabolic disorders, cancers, inflammatory diseases, reproductive, immune and also neurological pathologies.

Remerciements : Université Clermont Auvergne, INRAE.

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Introduction :

De tout temps, les populations humaines ont, semble-t-il, été exposées à la présence de contaminants chimiques toxiques. Des taux de mercure particulièrement élevés ont été révélés dans du poisson consommé par les chasseurs-cueilleurs de l'âge de pierre, il y a plus de 6500 ans [1]. Une autre étude sur cette même période montre des taux de cadmium et de plomb respectivement 20 fois et 4 fois supérieurs aux taux autorisés actuellement par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA : European Food Safety Authority) dans des restes alimentaires archéologiques en Norvège [2].

Le développement de nos sociétés a conduit à une production de plus en plus importante de molécules chimiques potentiellement toxiques, déversées accidentellement ou non dans l'environnement. Depuis les années 30, un lien entre la pollution atmosphérique et les pathologies respiratoires a été établi mais ce n'est qu'au début des années 50, que les premiers rapports scientifiques sur la contamination chimique des aliments sont apparus. L'exposition humaine aux contaminants alimentaires est alors devenue un problème majeur de santé publique. Malgré l'interdiction de la production de certains composés avérés toxiques pour l'Homme, leur persistance dans l'environnement (eau, sol, air) conduit à une accumulation de ces molécules dans la chaîne alimentaire. Le lien entre notre alimentation et l'apparition de certaines pathologies apparaît de plus en plus évident. Un des principaux facteurs explicatifs serait une exposition répétée à de faibles doses de contaminants toxiques ; qu'il s'agisse, soit de micropolluants présents dans l'environnement et accumulés par les végétaux ou les animaux au cours de leur production puis retrouvés dans les produits alimentaires dérivés, soit de composés néoformés lors des procédés de transformation des aliments.

La contamination d'aliments révélée par de fréquents scandales sanitaires éveille une vigilance accrue des populations et des autorités de santé. Encore très récemment, au mois d'août 2017, des œufs ont été contaminés au fipronil (insecticide) à des concentrations supérieures aux limites maximales autorisées. Les autorités sanitaires européennes estiment que les œufs contaminés ont été distribués dans au moins 45 pays dont 25 pays de l'Union Européenne.

La toxicité de nombreux contaminants alimentaires sur les cellules et les organes de l'Homme est aujourd'hui de mieux en mieux documentée. En revanche, l'influence de ces composés sur le microbiote intestinal humain est un domaine de recherche récent en pleine expansion. Longtemps ignorés, ces micro-organismes jouent de nombreux rôles pour le bien-être et la santé de l'Homme. Leur activité peut amplifier ou à l'inverse diminuer l'effet toxique des contaminants alimentaires. Leurs perturbations par ces composés pourraient aussi participer aux développements de nombreuses pathologies.

Le microbiote intestinal

Le corps humain héberge des communautés de micro-organismes (bactéries, archées, eucaryotes dont des levures) et de virus qui sont retrouvés sur la peau, les muqueuses et le système digestif. La plus grande densité de micro-organismes est retrouvée dans l'intestin où ils constituent le microbiote intestinal, anciennement dénommé flore intestinale. Les bactéries y sont les plus abondantes et les plus diversifiées. La période périnatale jusqu'à l'âge de trois ans constitue une fenêtre de sensibilité particulièrement critique pour la mise en place du microbiote intestinal. Avant la naissance, le tube digestif est stérile, il ne contient de ce fait

1 aucun micro-organisme [3]. Certains auteurs suggèrent cependant que la colonisation
2 microbienne pourrait être initiée *in utero* [4] mais ce champs de recherche reste controversé. La
3 colonisation du tube digestif va principalement se dérouler suite à l'accouchement (contact avec
4 la mère, alimentation, environnement) et ce avec une très grande variabilité inter-individuelle
5 jusqu'à l'état d'équilibre du microbiote intestinal [5]. Ce n'est que vers l'âge de trois ans que
6 la communauté microbienne se stabilise et sera conservée de façon relativement stable tout au
7 long de la vie. Des variations pourront se produire suite notamment à des traitements
8 médicamenteux dont les antibiotiques ou pour des âges avancés. Ces aspects ne seront pas
9 traités dans cet article mais pourront être explorés au travers de différentes revues récentes
10 portant sur ces sujets [6-8].

11
12
13 Chez l'adulte, le microbiote intestinal pèse environ 2 kg et renferme 100 000 milliards
14 de bactéries soit un nombre équivalent de cellules bactériennes et de cellules du corps humain
15 [9]. Depuis une quinzaine d'années, le séquençage haut-débit est utilisé pour explorer les
16 fonctions du microbiote intestinal et établir un inventaire des groupes phylogénétiques selon
17 une classification taxinomique (Phyla, Classe, Ordre, Famille, Genre, Espèce) constituant cette
18 communauté. Les communautés microbiennes des selles (ou fèces) sont principalement
19 analysées du fait d'une collecte non invasive des échantillons et sont représentatives du contenu
20 intestinal terminal. L'analyse de près de 1300 échantillons de selles (américains, chinois,
21 européens) a mis en évidence les Phyla bactériens dominants avec les Firmicutes (54%)
22 comprenant les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Lactobacillus*, les Bacteroidetes (27%)
23 comprenant les genres *Bacteroides* et *Prevotella*, les Proteobacteria (12%) comprenant par
24 exemple l'espèce *Escherichia coli* et enfin les Actinobacteria (6%) comprenant le genre
25 *Bifidobacterium* [10]. Au total, plus de 30 Phyla bactériens caractérisent le microbiote intestinal
26 avec des Phyla moins abondants comme les Verrucomicrobia comprenant par exemple l'espèce
27 *Akkermansia mucinophila* [11]. Les Firmicutes et Bacteroidetes restent les Phyla majoritaires
28 représentant plus de 90% du microbiote colique [12]. Chaque personne héberge de 500 à 1000
29 espèces bactériennes avec encore une grande variabilité inter-individuelle tant en terme de
30 diversité que d'abondance d'espèces. Seule une petite fraction d'espèces est fréquemment
31 partagée entre individus d'une même zone géographique. Chaque individu possède donc son
32 propre microbiote intestinal, à l'image des empreintes digitales. L'exploration de la diversité
33 microbienne de nombreux échantillons de fèces a permis d'identifier près de 40 000 espèces
34 bactériennes [13]. A titre comparatif, le génome humain porte près de 23 000 gènes alors que
35 le microbiote intestinal dépasse les 10 millions de gènes [10]. Certains chercheurs parlent ainsi
36 du deuxième génome du corps humain permettant de réaliser de nombreuses fonctions
37 métaboliques essentielles. Ainsi, les capacités métaboliques associées au microbiote intestinal
38 sont considérables et peuvent interférer avec le métabolisme de l'hôte. Cet organe à part entière,
39 longtemps ignoré, participe à la formation de près de 40% des petites molécules sanguines [14].
40 Dans la partie terminale du tube digestif, les fibres et les protéines plus réfractaires au processus
41 de digestion de l'hôte sont les nutriments préférentiels. Le butyrate, l'un des produits terminaux
42 de la fermentation microbienne, constitue la principale source d'énergie des cellules épithéliales
43 du côlon. De façon générale, les acides gras à chaînes courtes issus de cette fermentation,
44 participent au développement et au maintien de l'homéostasie de l'épithélium intestinal mais
45 également au contrôle hépatique du métabolisme des lipides et des sucres. Le microbiote du
46 côlon fournit également de nombreuses vitamines du groupe B (thiamine, riboflavine, vitamine
47 B12, vitamine K) et participe aussi à la maturation du système immunitaire intestinal.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 Cette communauté microbienne complexe joue donc un rôle central dans le bien-être et
2 la santé humaine. Sa composition pourra varier en fonction de nombreux facteurs tels que
3 l'alimentation, le mode de vie, l'environnement, l'apparition de pathologies et les traitements
4 médicamenteux. Par exemple, les traitements antibiotiques entraînent fréquemment une
5 diminution de la stabilité et de la diversité du microbiote intestinal [15]. Le microbiote digestif
6 possède néanmoins le plus souvent les capacités à retrouver son équilibre initial (résilience).
7 Un déséquilibre (dysbiose) persistant du microbiote intestinal en lien avec une modification de
8 l'abondance ou de l'activité de certaines espèces bactériennes peut conduire directement ou
9 indirectement à des pathologies digestives (inflammations chroniques comme la maladie de
10 Crohn, syndrome de l'intestin irritable, cancers) ou désagréments (syndrome de l'intestin
11 irritable) mais aussi à des pathologies extra-intestinales (diabète, obésité, maladies cardio-
12 vasculaires, syndromes métaboliques). Des études récentes montrent de plus qu'à travers un
13 axe de communication intestin-cerveau, le microbiote pourrait jouer un rôle dans l'apparition
14 de certaines pathologies du système nerveux central ou être à l'origine de troubles du
15 comportement [16]. Le rôle de ce microbiote dans de nombreuses autres pathologies est
16 actuellement exploré [17].

21 Il est ainsi important de pouvoir étudier les interactions réciproques bénéfiques ou
22 néfastes que le microbiote entretient avec les différents organes et cellules du corps humain,
23 tout en tenant compte du fait que le microbiote est impacté par la qualité de notre alimentation.
24 Le microbiote intestinal constitue donc une cible de choix pour des interventions
25 nutritionnelles, l'utilisation de prébiotiques, probiotiques-pharmabiotiques, synbiotiques et
26 postbiotiques mais également la transplantation fécale permettant de préserver ou rétablir
27 l'ensemble de ses fonctions essentielles. Ce microbiote intestinal peut donc être une source de
28 nouveaux traitements[18]. La médecine de précision ou médecine personnalisée, avec le
29 développement de la pharmacomicrobiomique, doit aussi considérer cette communauté
30 d'organismes originale pour chaque individu [19].

37 **Alimentation, aliments transformés et microbiote intestinal :**

39 Les aliments nous procurent les apports énergétiques et nutritionnels (protéines,
40 glucides, lipides, minéraux et vitamines) nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.
41 Cependant, ils sont également les vecteurs de composés potentiellement toxiques qui seront
42 ainsi transportés au niveau du tractus digestif. Nous sommes exposés *via* notre alimentation à
43 de nombreux contaminants chimiques indésirables (non ajoutés intentionnellement) tels que les
44 composés inorganiques, les toxines, les polluants environnementaux (dont les Polluants
45 Organiques Persistants : POP) et les composés néoformés par la transformation des aliments.

48 Des études de l'alimentation française ont permis de mettre en évidence les mélanges
49 de contaminants chimiques les plus fréquemment retrouvés [20]. Chaque mélange identifié
50 comprend de 11 à 19 composés toxiques dont les métaux lourds, les hydrocarbures aromatiques
51 polycycliques, les mycotoxines, les pesticides et d'autres xénobiotiques (bisphénol A,
52 acrylamide, acide perfluorooctanoïque). La toxicité de ces composés seuls ou en mélange a été
53 démontrée sur des cellules de foie et de côlon [21]. L'exposition à ces composés toxiques a
54 également été mise en évidence chez les femmes enceintes en France avec les dernières études
55 nationales EDEN : « Etude sur les déterminants pré- et post-natals précoces du développement
56 psychomoteur et de la santé de l'enfant » et ELFE : « Etude longitudinale française depuis
57 l'enfance » en lien avec la deuxième étude de l'alimentation totale française EAT2 [22]. Durant
58
59
60
61
62
63
64
65

1 la petite enfance, dès la naissance, des expositions sont aussi possibles au cours de l'allaitement
2 ou lors de l'ingestion de préparations infantiles [23]. Des études récentes montrent des
3 modifications possibles du microbiote intestinal de l'enfant en lien avec la présence de
4 contaminants chimiques lors de l'allaitement pour des femmes ayant été exposées à des
5 contaminants chimiques [24, 25]. Ainsi, tout au long de notre vie nous serons exposés à des
6 mélanges de composés toxiques, qui sont un des composants de l'exposome, qui pourront
7 influencer le développement de l'enfant et la santé de l'adulte.
8

9
10 Les composés néoformés, suite à la transformation des aliments, par la cuisson par
11 exemple, sont aussi pour certains, des constituants potentiellement toxiques. Les traitements
12 thermiques des aliments peuvent ainsi modifier la richesse du microbiote intestinal comme
13 démontré notamment chez la souris [26]. Nous avons montré en système *in vitro*, que les amines
14 hétérocycliques et le benzo[a]pyrène, générés par des traitements thermiques soutenus tels que
15 le grill, le barbecue ou plus encore, par les procédés de fumage, modifient les fonctions du
16 microbiote intestinal humain avec une possible perturbation de l'homéostasie intestinale [27].
17 Ces composés toxiques sont particulièrement étudiés dans le cadre du développement du cancer
18 colorectal [28].
19

20
21
22 Notons également que les émulsifiants (comme le polysorbate 80 ou la
23 carboxyméthylcellulose), largement utilisés dans la préparation des aliments transformés pour
24 améliorer la texture et augmenter les durées de conservation, perturbent aussi le microbiote
25 intestinal [29]. Une inflammation chronique intestinale conduisant à la progression de colite
26 chronique et à l'apparition de syndromes métaboliques a ainsi été observée en modèle animal.
27 De façon générale, un grand nombre d'additifs alimentaires pourraient perturber l'homéostasie
28 intestinale et avoir des effets délétères sur le microbiote intestinal [30]. Des édulcorants
29 artificiels non caloriques entraînent également un déséquilibre du microbiote et sont à l'origine
30 de désordres métaboliques [31]. Les colorants et notamment les nanoparticules largement
31 utilisées dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et alimentaire sont également des
32 composés perturbant la physiologie intestinale et le microbiote intestinal. Dans un modèle
33 animal, l'ingestion de dioxyde de titane (additif E171) entraîne l'exacerbation de
34 l'inflammation intestinale accompagnée d'une dysbiose [32]. Les nanoparticules d'argent plus
35 particulièrement utilisées comme agent de préservation, là encore, perturbent la sphère
36 digestive et son microbiote avec par exemple des troubles du comportement en relation avec
37 l'anxiété mis en évidence dans un modèle rongeur [33].
38
39
40
41
42
43

44 Les emballages peuvent aussi être source de contamination. L'exemple le plus marquant
45 porte sur le bisphénol A interdit en France en 2015. Ce contaminant chimique est reconnu
46 comme étant un perturbateur endocrinien comme de nombreux autres contaminants chimiques
47 [34]. En système *in vitro* simulant l'environnement digestif, une perturbation du microbiote
48 intestinal humain a été induite par ce polluant, malgré une diminution de sa bioaccessibilité
49 (fraction disponible à l'absorption) au cours du processus de digestion [35]. Les particules de
50 plastiques sont aussi un sujet de préoccupation majeur avec une ingestion annuelle de 39000 à
51 52000 particules [36]. Une étude financée par le WWF montre que nous ingérons en moyenne
52 5g de plastique par semaine soit l'équivalent d'une carte de crédit
53 (http://awsassets.panda.org/downloads/plastic_ingestion_press_singles.pdf). Les eaux en
54 bouteille plastique représentent une source de contamination particulièrement conséquente avec
55 90000 microparticules supplémentaires ingérées annuellement en comparaison aux 4000
56 particules présentes dans l'eau du robinet. Ces particules peuvent aussi être associées à d'autres
57 composés toxiques, tels les plastifiants, les métaux lourds, les HAP (Hydrocarbures
58
59
60
61
62
63
64
65

1 Aromatiques Polycycliques), les PCB (polychlorobiphényles) et le DTT
2 (Dichlorodiphényltrichloroéthane) lors de la fabrication des bouteilles plastiques ou par des
3 phénomènes d'adsorption avec les polluants environnementaux. Des microparticules de
4 plastiques de taille et de composition différentes ont été retrouvées dans les fèces humaines
5 démontrant l'exposition du système digestif et de son microbiote [37]. Chez la souris,
6 l'ingestion de microplastique induit une dysbiose du microbiote intestinal, une diminution de
7 la synthèse du mucus des cellules intestinales et un dérèglement du métabolisme lipidique
8 hépatique [38].
9

10 De nombreux contaminants environnementaux peuvent se retrouver dans l'alimentation
11 et ainsi perturber le fonctionnement du microbiote intestinal comme nous le montrons dans les
12 paragraphes suivants avec plusieurs exemples portant sur les métaux lourds et les polluants
13 organiques persistants.
14
15

16 **Métaux lourds et microbiote intestinal :**

17
18 L'arsenic est un métalloïde toxique carcinogène de classe 1 pour l'Homme en tête de
19 liste des composés chimiques toxiques dans les recensements établis par les agences de
20 surveillance. Il est largement présent dans l'environnement sous forme inorganique ou
21 organique [39]. Sa toxicité varie fortement en fonction de sa spéciation chimique et donc de sa
22 biodisponibilité. Ainsi, les espèces trivalentes sont plus toxiques que les espèces pentavalentes.
23 Cependant, la toxicité peut augmenter avec d'autres modifications chimiques telles que les
24 méthylations ou les thiolations. Ce composé toxique est ainsi fréquemment retrouvé dans des
25 aliments (poissons, crustacés, riz, légumes...) ou dans certaines eaux de consommation
26 dépassant les seuils admissibles de 10µg/L. Chaque année, près de 200 millions de personnes à
27 travers le monde s'empoisonnent en absorbant de l'arsenic. Ce composé toxique est associé à
28 de nombreux cancers tels que celui du poumon, du foie, du rein ou de la vessie. Il était
29 classiquement admis que la transformation de l'arsenic se faisait au niveau du foie pour
30 permettre sa détoxification et son élimination [40]. Les microbiotes intestinaux humains et de
31 souris ont par la suite été montrés comme possédant des activités de métabolisation de l'arsenic
32 en condition de culture *in vitro* [41, 42]. Des souris exposées à l'arsenic ayant des microbiotes
33 différents vont excréter des formes différentes d'arsenic démontrant les capacités métaboliques
34 spécifiques de certains micro-organismes dans les mécanismes de transformations chimiques
35 de l'arsenic [43]. Une altération du microbiote intestinal de souris a alors été montrée suite à
36 l'ingestion d'arsenic [44]. Une élévation des taux de nitrate, nitrite et de dérivés toxiques de
37 l'arginine au niveau colique sont mis en relation avec les perturbations des voies métaboliques
38 du microbiote intestinal et de l'hôte [45]. Des différences de perturbation du microbiote
39 intestinal en lien avec le dimorphisme sexuel, toujours chez la souris, ont aussi été démontrées
40 [46]. Plus récemment, des relations ont été établies entre les perturbations du microbiote
41 intestinal et les réponses immunitaires avec modification des marqueurs du cancer du côlon
42 [47]. Le microbiote intestinal pourrait être perçu comme pouvant exacerber la toxicité de
43 l'arsenic et participer directement ou indirectement aux développements de pathologies.
44 Toutefois, l'effet protecteur du microbiote intestinal a aussi été démontré chez la souris avec un
45 rôle potentiellement important et bénéfique de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*
46 lorsqu'elle est présente [48]. Cette dernière étude suggère que la composition individuelle du
47 microbiote intestinal pourrait donc influencer la susceptibilité des individus à une
48 contamination à l'arsenic.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 Le plomb est également un composé toxique environnemental fréquemment rencontré
2 impliqué dans de nombreuses pathologies avec notamment des atteintes du système nerveux,
3 des cellules sanguines et des reins. De très faibles doses peuvent être toxiques, démontrant ainsi
4 qu'il n'existe pas de seuil d'ingestion sans danger pour la santé [49]. Au niveau intestinal, le
5 plomb entraîne des perturbations en lien avec un stress oxydant, une réaction inflammatoire,
6 une perturbation de l'assimilation de nutriments. L'épithélium intestinal est endommagé avec
7 une diminution de la sécrétion de mucus et une augmentation de sa perméabilité [50].
8 L'exposition chronique au plomb conduit également à une perturbation de la diversité du
9 microbiote intestinal, avec notamment chez la souris une diminution de bactéries appartenant
10 aux genres *Ruminococcus* et des *Lachnospiracea* [51]. Les fonctions en lien avec les voies
11 métaboliques énergétiques, celles des lipides et des acides biliaires se trouvent également
12 fortement perturbées. Certaines bactéries intestinales possèdent cependant des capacités à
13 séquestrer le plomb ; d'autres peuvent avoir des rôles protecteurs - lorsque administrées en tant
14 que probiotiques - non seulement sur la physiologie digestive mais aussi sur la toxicité vis à vis
15 d'autres organes tels que le foie et les reins [52].
16
17
18
19

20 Le cadmium, composé également très toxique, entraîne des perturbations sur le
21 microbiote intestinal de souris à des doses environnementales faibles lors d'une exposition
22 chronique [53]. La physiologie intestinale est également perturbée avec une augmentation de la
23 perméabilité membranaire et de l'inflammation.
24
25

26 De façon générale, de nombreux métaux lourds induisent une perturbation du
27 microbiote intestinal comme cela a été montré chez le rat [54], pouvant ainsi participer
28 directement ou indirectement au développement de pathologies chroniques.
29
30

31 **Polluants organiques persistants et microbiote intestinal**

32 De nombreux contaminants chimiques sont présents dans notre environnement et
33 persistent malgré l'interdiction de production d'un certain nombre d'entre eux. Les dioxines,
34 les polychlorobiphényles (PCB), les retardateurs de flammes bromés (RFB), les pesticides et
35 les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des composés principalement issus
36 de l'activité humaine contaminant de nombreux écosystèmes. Ils peuvent ainsi se retrouver dans
37 notre alimentation et donc en contact avec notre microbiote intestinal. Nous présentons
38 plusieurs résultats d'interactions de ces polluants avec le microbiote intestinal et les
39 conséquences sur la santé.
40
41

42 Les dioxines regroupent 75 polychlorées dibenzo-p-dioxines (PCDD) et 135 congénères
43 polychlorés dibenzofuranes (PCDF) apparentés sur le plan structurel et chimique.
44 Cependant, 17 d'entre eux sont considérés comme ayant de potentiels effets néfastes pour
45 l'Homme et les animaux, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine (TCDD) ou dioxine de
46 Seveso étant la plus toxique. Dans les années 60, leurs émissions étaient principalement liées
47 aux activités industrielles impliquant la synthèse de dérivés chlorés (pesticides, PCB et
48 chlorures de polyvinyle). Depuis la fin des années 80, la production de dioxines résultant de ces
49 activités industrielles a fortement été réduite par l'interdiction de certains produits ainsi que par
50 la modification de certains procédés technologiques. La TCDD persiste plusieurs années dans
51 le corps au niveau des graisses, du fait de son affinité avec les lipides et de sa lente
52 métabolisation nécessaire à son excrétion. Elle induit une altération de la circulation entéro-
53 hépatique et du métabolisme des acides biliaires de l'hôte et du microbiote intestinal.
54 L'accumulation des acides biliaires ainsi provoquée contribue à l'hépto-toxicité que ce
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 polluant induit directement par l'activation du récepteur AhR (Aryl hydrocarbon Receptor)
2 [55]. Des PCB « dioxines-like » peuvent induire les mêmes cascades d'évènements cellulaires
3 que les dioxines. L'un des mélanges de PCB le plus connu est celui vendu aux Etats-Unis sous
4 le nom d'Aroclor, pour leurs propriétés isolantes (transformateurs électriques) ainsi que leur
5 stabilité chimique et physique (encres, peintures). Leur production et leur utilisation ont
6 progressivement été réduites au cours des années 70 puis finalement interdites en 1987. Chez
7 la souris, il a été montré une perturbation du microbiote intestinal, associée à des modifications
8 du métabolisme de l'hôte et une inflammation intestinale et systémique [56].
9

10 Les retardateurs de flamme bromés (RFB), quant à eux, sont des mélanges de produits
11 chimiques ajoutés à une grande variété de produits pour les rendre moins inflammables. Il en
12 existe 5 catégories : les polybromodiphényléthers (PBDE), le hexabromocyclododécane
13 (HBCD), le tétrabromobisphénol A (TBBPA) et autres phénols, les polybromobiphényles
14 (PBB) et les autres retardateurs de flamme bromés. Leur utilisation dans l'Union Européenne
15 est interdite ou limitée, cependant, en raison de leur persistance dans l'environnement, il
16 subsiste des inquiétudes concernant les risques que ces produits chimiques présentent pour la
17 santé publique. Ainsi l'HBCD est soupçonné d'être un puissant perturbateur endocrinien. Là
18 encore, le microbiote intestinal humain, en système *in vitro*, est perturbé par ces composés
19 chimiques tant d'un point de vue de la diversité que des fonctions métaboliques assurées [57].
20

21 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques, déjà évoqués précédemment, sont des
22 molécules organiques composées d'au moins deux cycles aromatiques condensés, possédant
23 des caractéristiques physico-chimiques et toxiques variables en fonction de leur structure. Les
24 HAP d'origine pyrolytique, produits par combustion incomplète de matières organiques, sont
25 eux aussi surveillés par les agences sanitaires. Parmi eux, le benzo[a]pyrène (BaP) est le plus
26 toxique de par sa capacité à former des adduits avec l'ADN, ce qui peut induire des effets
27 mutagènes et cancérogènes. Nous rappelons que le BaP est classé cancérogène de type I par le
28 Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) mais provoque également une
29 reprogrammation métabolique favorisant la progression tumorale [58]. Nous avons montré chez
30 la souris, que le BaP pouvait induire une perturbation du microbiote intestinal avec une
31 inflammation modérée de la muqueuse intestinale [59]. En modèle *in vitro*, nous avons
32 également mis en évidence une perturbation des fonctions du microbiote intestinal humain en
33 contact avec le BaP en utilisant des approches de métatranscriptomique et de volatolomique
34 [60]. De façon plus générale, nous avons démontré que des perturbations métaboliques du
35 microbiote intestinal humain, avec des signatures caractéristiques, se produisent lors d'un
36 contact avec divers contaminants chimiques (HAP, PCB, Dioxines, Retardateurs de flammes
37 bromés, Pesticides, Amines hétérocycliques) sans observer de modifications marquées de la
38 structure des communautés microbiennes sur des temps d'exposition courts [27]. Les
39 perturbations métaboliques du microbiote conduiraient ainsi à l'installation d'un état pro-
40 inflammatoire pouvant contribuer au développement de diverses pathologies.
41

42 Les résidus de pesticides utilisés comme traitement phytosanitaires sont eux aussi
43 problématiques car ils sont retrouvés dans notre alimentation notamment via les produits
44 végétaux, l'eau et les animaux d'élevage qui les consomment. Afin de protéger les
45 consommateurs, l'UE a établi, par la réglementation (EC) No 396/2005, des limites maximales de
46 résidus (LMR) représentant des limites réglementaires en résidus de pesticides susceptibles
47 d'être retrouvés dans un produit alimentaire. Une étude récente démontre que le pesticide
48 organophosphoré chlorpyrifos altère le microbiote intestinal ainsi que la barrière intestinale de
49 la souris conduisant à une inflammation à bas bruit et des modifications métaboliques
50 potentiellement en lien avec l'obésité [61].
51

52 Malgré un développement récent de ce champ d'exploration portant sur l'impact des
53 contaminants chimiques sur le microbiote, de nombreuses preuves alarment sur l'effet néfaste
54 de ces interactions sur notre santé, au-delà de la toxicité produite par ces composés chimiques.
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Conclusion

De plus en plus de travaux, indiquent que le microbiote intestinal, qui joue un rôle majeur dans l'immunité et le métabolisme de l'hôte, interagit avec les xénobiotiques dont les contaminants chimiques environnementaux et les contaminants néoformés dans les aliments. Ces interactions peuvent avoir des conséquences toxicologiques importantes *via* la modification des fonctions du microbiote intestinal mais également *via* la métabolisation des xénobiotiques, entraînant une potentielle altération de l'homéostasie de l'hôte. L'implication des perturbations du microbiote dans le développement de pathologies chroniques est aujourd'hui de plus en plus mise en avant. L'influence de l'environnement sur notre santé passe donc également par la considération des perturbations induites par ces polluants au niveau de notre microbiote intestinal.

Ce microbiote étant propre à chaque individu et particulièrement complexe, les réponses pourraient être plus ou moins marquées en fonction de sa composition. Tout comme pour les traitements médicamenteux, il y aurait des individus susceptibles (répondeurs) avec des intensités variables et des non-susceptibles (non répondeurs). Il serait également crucial de pouvoir considérer le dimorphisme sexuel car les réponses peuvent également être différentes selon le sexe. Un suivi du microbiote aux différentes périodes de la vie, et particulièrement dans les périodes périnatales et de l'enfance, est aussi indispensable pour mieux appréhender le déclenchement et l'évolution des pathologies voire les effets transgénérationnels avec les perturbations de l'épigénétique.

Considérer des mélanges de contaminants chimiques en faible dose est aussi une autre attente forte dans le cadre de ces investigations, permettant de mimer au mieux les situations d'expositions chroniques.

Il apparaît aussi capital de pouvoir mieux caractériser les structures des microbiotes en obtenant des résolutions au niveau de l'espèce. Une grande majorité des études, du fait de limites techniques actuelles du barcoding (caractérisation d'un marqueur phylogénétique par séquençage) ou de la métagénomique (séquençage de l'ensemble des ADN d'une communauté d'organismes), se limitent à décrire les micro-organismes à des rangs taxinomiques non résolutifs. Pour dépasser ces verrous nous avons développé une approche de capture de gènes par hybridation couplée au séquençage massif [62]. La caractérisation des modifications des fonctions de ce microbiote est un autre challenge. Les approches de métatranscriptomique et métabolomique dont la volatolomique sont particulièrement prometteuses. De façon plus générale, l'intégration de l'ensemble des données permettra une meilleure compréhension des dialogues microbiote intestinal – hôte. Les développements permanents de la bioinformatique et de l'intelligence artificielle devraient permettre d'apporter de nouveaux éclairages.

Enfin, des résultats prometteurs ouvrent de nouvelles perspectives de stratégies de prévention et de traitements passant par la modulation de ce microbiote intestinal. Nous sommes au cœur de développements pour une alimentation personnalisée et une médecine de précision.

1. Murray MS, McRoy CP, Duffy LK, Hirons AC, Schaaf JM, Trocine RP, Trefry J: **Biogeochemical analysis of ancient Pacific Cod bone suggests Hg bioaccumulation was linked to paleo sea level rise and climate change.** *Frontiers in Environmental Science* 2015, **3**(8).
2. Blankholm HP, Lidén K, Kovačević N, Angerbjörn K: **Dangerous food. Climate change induced elevated heavy metal levels in Younger Stone Age seafood in northern Norway.** *Quaternary International* 2020.

3. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, Clarke EL, Kessler LR, Taylor LJ, Hofstaedter CE, Roche AM, Mattei LM, Bittinger K *et al*: **Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries.** *Microbiome* 2018, **6**(1):196.
4. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA: **The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth.** *Front Microbiol* 2019, **10**:1124.
5. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L *et al*: **The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota.** *Microbiol Mol Biol Rev* 2017, **81**(4).
6. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J: **Interaction between drugs and the gut microbiome.** *Gut* 2020.
7. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A: **Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil.** *Gut* 2016, **65**(11):1906-1915.
8. O'Toole PW, Jeffery IB: **Microbiome-health interactions in older people.** *Cell Mol Life Sci* 2018, **75**(1):119-128.
9. Sender R, Fuchs S, Milo R: **Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.** *PLoS Biol* 2016, **14**(8):e1002533.
10. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, Arumugam M, Kultima JR, Prifti E, Nielsen T *et al*: **An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome.** *Nat Biotechnol* 2014, **32**(8):834-841.
11. Sankar SA, Lagier JC, Pontarotti P, Raoult D, Fournier PE: **The human gut microbiome, a taxonomic conundrum.** *Syst Appl Microbiol* 2015, **38**(4):276-286.
12. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D *et al*: **Population-level analysis of gut microbiome variation.** *Science* 2016, **352**(6285):560-564.
13. Frank DN, Pace NR: **Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era.** *Current opinion in gastroenterology* 2008, **24**(1):4-10.
14. Saad R, Rizkallah MR, Aziz RK: **Gut Pharmacomicrobiomics: the tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes.** *Gut pathogens* 2013, **4**(1):16.
15. Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ: **Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome.** *Cell* 2013, **152**(1-2):39-50.
16. Zhu B, Wang X, Li L: **Human gut microbiome: the second genome of human body.** *Protein & cell* 2010, **1**(8):718-725.
17. Amirian ES, Petrosino JF, Ajami NJ, Liu Y, Mims MP, Scheurer ME: **Potential role of gastrointestinal microbiota composition in prostate cancer risk.** *Infectious agents and cancer* 2013, **8**(1):42.
18. Altamura F, Maurice CF, Castagner B: **Drugging the gut microbiota: toward rational modulation of bacterial composition in the gut.** *Curr Opin Chem Biol* 2019, **56**:10-15.
19. Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DPY, Weersma RK, Touw DJ, Kuipers F, Wijmenga C, Fu J: **Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine?** *Protein Cell* 2018, **9**(5):432-445.
20. Traore T, Bechaux C, Sirot V, Crepet A: **To which chemical mixtures is the French population exposed? Mixture identification from the second French Total Diet Study.** *Food Chem Toxicol* 2016, **98**(Pt B):179-188.

- 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
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
21. Kopp B, Vignard J, Mirey G, Fessard V, Zalko D, Le Hgarat L, Audebert M: **Genotoxicity and mutagenicity assessment of food contaminant mixtures present in the French diet.** *Environ Mol Mutagen* 2018, **59**(8):742-754.
 22. Traore T, Forhan A, Sirot V, Kadawathagedara M, Heude B, Hulin M, de Lauzon-Guillain B, Botton J, Charles MA, Crepet A: **To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies.** *Food Chem Toxicol* 2018, **111**:310-328.
 23. Lehmann GM, LaKind JS, Davis MH, Hines EP, Marchitti SA, Alcalá C, Lorber M: **Environmental Chemicals in Breast Milk and Formula: Exposure and Risk Assessment Implications.** *Environ Health Perspect* 2018, **126**(9):96001.
 24. Iszatt N, Janssen S, Lenters V, Dahl C, Stigum H, Knight R, Mandal S, Peddada S, Gonzalez A, Midtvedt T *et al*: **Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month.** *Microbiome* 2019, **7**(1):34.
 25. Tang M, Xu C, Chen K, Yan Q, Mao W, Liu W, Ritz B: **Hexachlorocyclohexane exposure alters the microbiome of colostrum in Chinese breastfeeding mothers.** *Environ Pollut* 2019, **254**(Pt A):112900.
 26. Zhang Z, Li D: **Thermal processing of food reduces gut microbiota diversity of the host and triggers adaptation of the microbiota: evidence from two vertebrates.** *Microbiome* 2018, **6**(1):99.
 27. Defois C, Ratel J, Garrait G, Denis S, Le Goff O, Talvas J, Mosoni P, Engel E, Peyret P: **Food Chemicals Disrupt Human Gut Microbiota Activity And Impact Intestinal Homeostasis As Revealed By In Vitro Systems.** *Sci Rep* 2018, **8**(1):11006.
 28. Nogacka AM, Gomez-Martin M, Suarez A, Gonzalez-Bernardo O, de Los Reyes-Gavilan CG, Gonzalez S: **Xenobiotics Formed during Food Processing: Their Relation with the Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer.** *Int J Mol Sci* 2019, **20**(8).
 29. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT: **Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome.** *Nature* 2015, **519**(7541):92-96.
 30. Laudisi F, Stolfi C, Monteleone G: **Impact of Food Additives on Gut Homeostasis.** *Nutrients* 2019, **11**(10).
 31. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A *et al*: **Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota.** *Nature* 2014, **514**(7521):181-186.
 32. Ruiz PA, Moron B, Becker HM, Lang S, Atrott K, Spalinger MR, Scharl M, Wojtal KA, Fischbeck-Terhalle A, Frey-Wagner I *et al*: **Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome.** *Gut* 2017, **66**(7):1216-1224.
 33. Javurek AB, Suresh D, Spollen WG, Hart ML, Hansen SA, Ellersieck MR, Bivens NJ, Givan SA, Upendran A, Kannan R *et al*: **Gut Dysbiosis and Neurobehavioral Alterations in Rats Exposed to Silver Nanoparticles.** *Sci Rep* 2017, **7**(1):2822.
 34. Velmurugan G, Ramprasath T, Gilles M, Swaminathan K, Ramasamy S: **Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic.** *Trends Endocrinol Metab* 2017, **28**(8):612-625.
 35. Wang Y, Rui M, Nie Y, Lu G: **Influence of gastrointestinal tract on metabolism of bisphenol A as determined by in vitro simulated system.** *J Hazard Mater* 2018, **355**:111-118.
 36. Cox KD, Covernton GA, Davies HL, Dower JF, Juanes F, Dudas SE: **Human Consumption of Microplastics.** *Environ Sci Technol* 2019, **53**(12):7068-7074.

37. Schwabl P, Koppel S, Konigshofer P, Bucsecs T, Trauner M, Reiberger T, Liebmann B: **Detection of Various Microplastics in Human Stool: A Prospective Case Series.** *Ann Intern Med* 2019, **171**(7):453-457.
38. Lu L, Wan Z, Luo T, Fu Z, Jin Y: **Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice.** *Sci Total Environ* 2018, **631-632**:449-458.
39. Mandal BK, Suzuki KT: **Arsenic round the world: a review.** *Talanta* 2002, **58**(1):201-235.
40. Watanabe T, Hirano S: **Metabolism of arsenic and its toxicological relevance.** *Arch Toxicol* 2013, **87**(6):969-979.
41. SS DCR, Alava P, Zekker I, Du Laing G, Van de Wiele T: **Arsenic thiolation and the role of sulfate-reducing bacteria from the human intestinal tract.** *Environ Health Perspect* 2014, **122**(8):817-822.
42. Pinyayev TS, Kohan MJ, Herbin-Davis K, Creed JT, Thomas DJ: **Preabsorptive metabolism of sodium arsenate by anaerobic microbiota of mouse cecum forms a variety of methylated and thiolated arsenicals.** *Chem Res Toxicol* 2011, **24**(4):475-477.
43. Lu K, Mahbub R, Cable PH, Ru H, Parry NM, Bodnar WM, Wishnok JS, Styblo M, Swenberg JA, Fox JG *et al*: **Gut microbiome phenotypes driven by host genetics affect arsenic metabolism.** *Chem Res Toxicol* 2014, **27**(2):172-174.
44. Lu K, Abo RP, Schlieper KA, Graffam ME, Levine S, Wishnok JS, Swenberg JA, Tannenbaum SR, Fox JG: **Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis.** *Environ Health Perspect* 2014, **122**(3):284-291.
45. Dheer R, Patterson J, Dudash M, Stachler EN, Bibby KJ, Stolz DB, Shiva S, Wang Z, Hazen SL, Barchowsky A *et al*: **Arsenic induces structural and compositional colonic microbiome change and promotes host nitrogen and amino acid metabolism.** *Toxicol Appl Pharmacol* 2015, **289**(3):397-408.
46. Chi L, Bian X, Gao B, Ru H, Tu P, Lu K: **Sex-Specific Effects of Arsenic Exposure on the Trajectory and Function of the Gut Microbiome.** *Chem Res Toxicol* 2016, **29**(6):949-951.
47. Tikka C, Manthari RK, Ommati MM, Niu R, Sun Z, Zhang J, Wang J: **Immune disruption occurs through altered gut microbiome and NOD2 in arsenic induced mice: Correlation with colon cancer markers.** *Chemosphere* 2020, **246**:125791.
48. Coryell M, McAlpine M, Pinkham NV, McDermott TR, Walk ST: **The gut microbiome is required for full protection against acute arsenic toxicity in mouse models.** *Nat Commun* 2018, **9**(1):5424.
49. Lanphear BP: **Low-level toxicity of chemicals: No acceptable levels?** *PLoS Biol* 2017, **15**(12):e2003066.
50. Breton J, Le Clere K, Daniel C, Sauty M, Nakab L, Chassat T, Dewulf J, Penet S, Carnoy C, Thomas P *et al*: **Chronic ingestion of cadmium and lead alters the bioavailability of essential and heavy metals, gene expression pathways and genotoxicity in mouse intestine.** *Arch Toxicol* 2013, **87**(10):1787-1795.
51. Gao B, Chi L, Mahbub R, Bian X, Tu P, Ru H, Lu K: **Multi-Omics Reveals that Lead Exposure Disturbs Gut Microbiome Development, Key Metabolites, and Metabolic Pathways.** *Chem Res Toxicol* 2017, **30**(4):996-1005.
52. Zhai Q, Qu D, Feng S, Yu Y, Yu L, Tian F, Zhao J, Zhang H, Chen W: **Oral Supplementation of Lead-Intolerant Intestinal Microbes Protects Against Lead (Pb) Toxicity in Mice.** *Front Microbiol* 2019, **10**:3161.

- 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
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
53. He X, Qi Z, Hou H, Qian L, Gao J, Zhang XX: **Structural and functional alterations of gut microbiome in mice induced by chronic cadmium exposure.** *Chemosphere* 2020, **246**:125747.
 54. Richardson JB, Dancy BCR, Horton CL, Lee YS, Madejczyk MS, Xu ZZ, Ackermann G, Humphrey G, Palacios G, Knight R *et al*: **Exposure to toxic metals triggers unique responses from the rat gut microbiota.** *Sci Rep* 2018, **8**(1):6578.
 55. Fader KA, Nault R, Zhang C, Kumagai K, Harkema JR, Zacharewski TR: **2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-elicited effects on bile acid homeostasis: Alterations in biosynthesis, enterohepatic circulation, and microbial metabolism.** *Sci Rep* 2017, **7**(1):5921.
 56. Petriello MC, Hoffman JB, Vsevolozhskaya O, Morris AJ, Hennig B: **Dioxin-like PCB 126 increases intestinal inflammation and disrupts gut microbiota and metabolic homeostasis.** *Environ Pollut* 2018, **242**(Pt A):1022-1032.
 57. Cruz R, Palmeira JD, Martins ZE, Faria MA, Ferreira H, Marques A, Casal S, Cunha SC: **Multidisciplinary approach to determine the effect of polybrominated diphenyl ethers on gut microbiota.** *Environ Pollut* 2020, **260**:113920.
 58. Hardonniere K, Saunier E, Lemarie A, Fernier M, Gallais I, Helies-Toussaint C, Mograbi B, Antonio S, Benit P, Rustin P *et al*: **The environmental carcinogen benzo[a]pyrene induces a Warburg-like metabolic reprogramming dependent on NHE1 and associated with cell survival.** *Sci Rep* 2016, **6**:30776.
 59. Ribiere C, Peyret P, Parisot N, Darcha C, Dechelotte PJ, Barnich N, Peyretailade E, Boucher D: **Oral exposure to environmental pollutant benzo[a]pyrene impacts the intestinal epithelium and induces gut microbial shifts in murine model.** *Sci Rep* 2016, **6**:31027.
 60. Defois C, Ratel J, Denis S, Batut B, Beugnot R, Peyretailade E, Engel E, Peyret P: **Environmental Pollutant Benzo[a]Pyrene Impacts the Volatile Metabolome and Transcriptome of the Human Gut Microbiota.** *Front Microbiol* 2017, **8**:1562.
 61. Liang Y, Zhan J, Liu D, Luo M, Han J, Liu X, Liu C, Cheng Z, Zhou Z, Wang P: **Organophosphorus pesticide chlorpyrifos intake promotes obesity and insulin resistance through impacting gut and gut microbiota.** *Microbiome* 2019, **7**(1):19.
 62. Gasc C, Peyret P: **Hybridization capture reveals microbial diversity missed using current profiling methods.** *Microbiome* 2018, **6**(1):61.

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.