



**HAL**  
open science

## Développement des désordres métaboliques – Influence de l'exposition aux pesticides

Clémence Rives, Anne Fougerat, Laurence Gamet-Payraastre

► **To cite this version:**

Clémence Rives, Anne Fougerat, Laurence Gamet-Payraastre. Développement des désordres métaboliques – Influence de l'exposition aux pesticides. *Diabète et Obésité*, 2022, 17 (151), pp.55-61. hal-04725529

**HAL Id: hal-04725529**

**<https://hal.science/hal-04725529v1>**

Submitted on 8 Oct 2024

**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.

# Développement des désordres métaboliques

## INFLUENCE DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES



Clémence Rives<sup>1</sup>, Anne Fougerat<sup>2</sup>,  
Laurence Gamet-Payrastré<sup>3</sup>

Toxalim, Université de Toulouse, Inrae, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse  
1. Doctorante ; 2. Chargée de recherches ; 3. Directrice de recherches

L'étiologie des désordres métaboliques est multifactorielle comprenant une composante génétique et une influence du mode de vie (la sédentarité, une alimentation calorique élevée, l'absence d'activité physique). Des études scientifiques suggèrent un rôle non négligeable des contaminants environnementaux dans le développement et/ou la progression des maladies métaboliques telles que le diabète de type 2, l'obésité et les complications hépatiques associées (*Non Hepatic Fatty liver Disease* ou NAFLD). Ces travaux suggèrent notamment le rôle potentiel de l'exposition aux pesticides dans l'incidence de ces désordres métaboliques.

### Résumé

De nombreuses études épidémiologiques montrent que l'exposition professionnelle aux pesticides est corrélée positivement à un risque accru de développer certaines pathologies (cancers, maladies neurodégénératives et maladies métaboliques). Les études épidémiologiques réalisées chez les consommateurs d'aliments issus de l'agriculture biologique, dont les teneurs en pesticides sont sensiblement réduites, montrent une relation inverse avec l'incidence des maladies métaboliques. Les études expérimentales apportent des arguments en faveur d'un lien entre pesticides et santé. Les pesticides sont des composés biologiquement actifs capables individuellement d'exercer des effets spécifiques sur différents tissus ou organes ayant un rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie métabolique (le foie, le tissu adipeux, le microbiote intestinal, le pancréas). Au niveau cellulaire, les mécanismes d'action des pesticides sont multiples et passent principalement par l'interaction avec des facteurs de transcription qui modulent l'expression de gènes impliqués dans la détoxification, le métabolisme lipidique et le stress oxydant. Bien que les pesticides soient présents à de faibles doses, le consommateur est exposé de façon chronique à un mélange de ces composés. Dans un mélange, les pesticides peuvent interagir et induire des effets additifs, antagonistes ou synergiques. La base des interactions entre différents pesticides est un phénomène complexe impliquant un réseau de cibles et de mécanismes à plusieurs niveaux, à l'échelle de la cellule et de l'organisme.

#### Mots-clés :

Diabète, Obésité, NAFLD, Pesticide, Mécanismes, Effet cocktail

### Abstract

#### Influence of exposure to pesticides on the development of metabolic disorders

Epidemiological studies show that occupational exposure to pesticides is positively correlated with an increased risk of developing pathologies such as cancers, neurodegenerative and metabolic diseases. Epidemiological studies conducted among consumers of organic food, whose pesticide levels are significantly reduced, show an inverse relationship with the incidence of metabolic diseases. Experimental studies provide arguments for the plausibility of the link between pesticide exposure and diseases. Pesticides are biologically active compounds that are individually capable of exerting specific effects on different tissues or organs that have a key role in controlling metabolic homeostasis (liver, adipose tissue, intestinal microbiota, and pancreas). At the cellular level, their mechanism of action involves, for example, genomic effects as well as induction of oxidative stress. While exposed to low doses of pesticides, consumers are often exposed to a mixture of compounds. In such mixture, pesticides can interact with each other and induce antagonist additive or synergistic effects. The basis of these interactions is complex and involves a network of targets and mechanisms at different levels, at the scale of the cell and the organism.

**Keywords:** Diabetes, Obesity, NAFLD, Pesticide, Mechanisms, Mixture effect

## Exposition aux pesticides

### Définition

Le terme “pesticide” est générique et concerne les substances agissant sur des organismes vivants pour les détruire, les contrôler ou les repousser. Il englobe différentes catégories de produits :

- (i) **les produits phytopharmaceutiques** (PP), dont l'utilisation est en lien avec les végétaux ;
- (ii) **les biocides** qui sont dédiés à traiter les organismes nuisibles ;
- (iii) certains médicaments à **usage vétérinaire** et
- (iv) **humain** (comme les antiparasitaires externes).

### Exposition des professionnels

En France, 90 % des ventes de pesticides sont destinées à l'agriculture et les professionnels concernés peuvent être exposés au cours de diverses tâches. Les phases les plus exposantes pour les professionnels de l'agriculture se déroulent lors des tâches de réentrées (pour les contrôles des cultures des vergers, l'éclaircissage, la récolte, le tri, la pose de filets) au cours desquelles l'équipement de protection individuelle n'est pas systématiquement utilisé.

### Exposition des consommateurs

L'exposition aux PP concerne aussi la population générale. Les rapports d'analyses de résidus de pesticides réalisés par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) sur un large échantillonnage de fruits et légumes montrent que **47,8 % des échantillons analysés contiennent ces composés à des doses inférieures à leur limite maximale de résidus (LMR)** (1). Si le consommateur est exposé à de faibles doses, en revanche, celui-ci est exposé à des cocktails

*Si le consommateur est exposé à de faibles doses, en revanche, celui-ci est exposé à des cocktails de composés : 29 % des échantillons analysés contiennent plusieurs résidus de pesticides et plusieurs fruits et légumes sont consommés par jour et par individu.*

de composés : 29 % des échantillons analysés contiennent plusieurs résidus de pesticides et plusieurs fruits et légumes sont consommés par jour et par individu. **Les pourcentages de fruits et légumes contaminés par les résidus de PP diminuent d'environ quatre fois lorsqu'ils sont issus de l'agriculture biologique**, ce qui conduit à une diminution très nette de l'exposition des consommateurs (1).

### Les pesticides, des facteurs de risque pour la santé : les études épidémiologiques

Les études épidémiologiques montrent souvent une corrélation positive entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque accru de développer diverses pathologies comme certains cancers et certaines maladies neurodégénératives. Mais les perturbations de la santé respiratoire, de la santé mentale, de la reproduction ou de l'homéostasie métabolique sont aussi en lien avec l'exposition aux PP.

### Les pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés sont des composés lipophiles qui s'accumulent généralement dans les tissus adipeux. Par conséquent, les niveaux circulants de ces produits chimiques peuvent être influencés par le degré de masse grasseuse, ce qui peut également rendre difficile

l'étude des relations entre les produits chimiques et l'obésité chez les adultes. Une méta-analyse d'études prospectives et transversales (2) montre que les concentrations sériques de PP organochlorés (molécules interdites aujourd'hui, mais persistantes dans l'environnement) sont associées de manière significative à **un risque plus élevé de diabète de type 2 (DT2)**. Les nombreuses études épidémiologiques humaines et les études précliniques reliant l'exposition humaine aux PP organochlorés et **l'obésité** proposent un lien impliquant des effets sur différentes voies de signalisation intracellulaires ainsi que des effets sur l'expression du génome (3). Dans la cohorte américaine *National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004*, les taux sériques élevés d'alanine amino-transférase, marqueur d'**atteinte hépatique**, sont corrélés positivement avec les taux sériques d'insecticides organochlorés présents dans le sérum.

### Les pesticides utilisés actuellement

Si l'incidence du DT2 et le risque plus élevé d'obésité sont fréquemment corrélés positivement aux taux sériques de PP de la famille chimique des organochlorés dans des études de population générale, l'exposition aux pesticides utilisés aujourd'hui, appartenant à la famille des organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, est aussi corrélée avec **un risque plus élevé**

de DT2 et de diabète gestationnel lorsque l'exposition se produit pendant la grossesse.

## L'agriculture biologique

Les études issues de la cohorte NutrinetSanté, qui évaluent les effets de la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique ("bio") sur l'environnement et la santé, montrent que la consommation d'une forte proportion d'aliments "bio" est corrélée positivement à une diminution du risque de surpoids et d'obésité, du risque de DT2 et est associée négativement avec la prévalence de certains paramètres du syndrome métabolique, en particulier l'hyperglycémie, l'élévation de la pression artérielle et l'obésité abdominale (4).

## Pesticides, des facteurs de risque pour la santé : les études expérimentales et les arguments de plausibilité

On peut aujourd'hui établir, pour certains pesticides, les hypothèses mécanistiques confortant les données épidémiologiques. Les différents troubles de l'homéostasie métaboliques observés expérimentalement, chez des animaux exposés aux pesticides, sont liés aux propriétés de perturbateurs endocrinométaboliques de certains composés.

### À l'échelle cellulaire

#### > Des effets spécifiques sur différentes cibles

Les pesticides sont des composés biologiquement actifs et exercent des effets spécifiques sur des cibles autres que celles pour lesquelles ils ont été conçus (Fig. 1). À l'échelle cellulaire, les pesticides peuvent affecter différentes cibles, impliquées

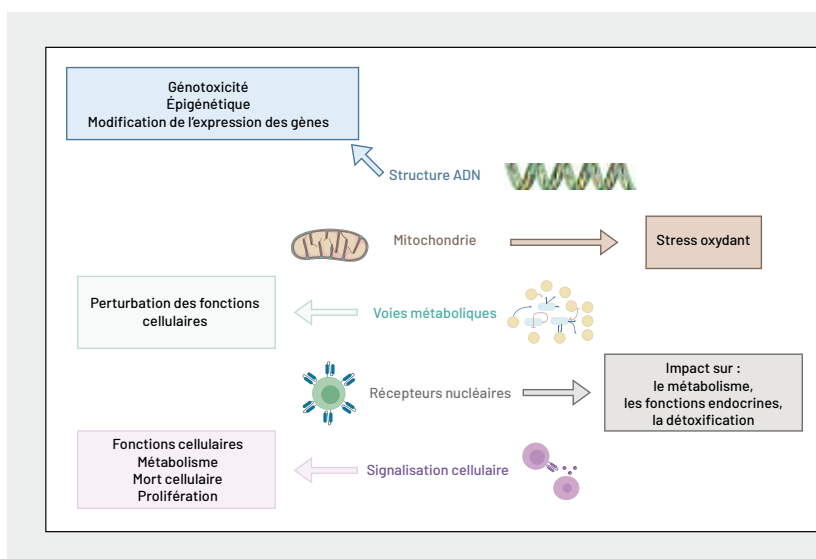


Figure 1

Cibles et mécanismes d'action des pesticides en lien avec leur rôle dans les dérégulations métaboliques.

dans le contrôle de l'homéostasie métabolique :

- l'activité des mitochondries,
- les voies de signalisations impliquées dans le contrôle de la prolifération,
- la survie et la différenciation,
- le statut oxydo-réducteur.

Les pesticides peuvent également interagir directement avec :

- les facteurs de transcription (AhR : récepteur aux hydrocarbures aromatiques),
- et les récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation endocrine (AR et ER, récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes), la détoxification et le métabolisme (CAR : récepteur constitutif aux androstanes, PXR : pregnane X récepteur, PPAR $\alpha$  : récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases impliqué dans la régulation du métabolisme lipidique).

L'interaction des pesticides avec les récepteurs nucléaires CAR, PXR et AhR peut altérer les fonctions de détoxification du foie et donc la biodisponibilité d'autres xénobiotiques

(médicaments, contaminants). L'effet des PP sur les récepteurs nucléaires sensibles aux xénobiotiques peut perturber l'homéostasie métabolique et le dialogue intestin-foie, notamment en modifiant l'accès des métabolites dérivés du microbiote aux récepteurs AhR par exemple.

#### > Le stress oxydant

Le stress oxydant est un événement important dans le développement de maladies métaboliques. Le stress oxydant entraîne une production excessive de radicaux libres (ROS) qui, générés en excès, peuvent altérer les protéines cellulaires, les lipides et les acides nucléiques, entraînant un dysfonctionnement cellulaire, notamment une perte du métabolisme énergétique, une altération de la signalisation cellulaire et du contrôle du cycle cellulaire, des mutations génétiques, une altération des mécanismes de transport cellulaire et une diminution globale de l'activité biologique, une activation immunitaire et une inflammation.

En outre, le stress nutritionnel, tel que celui causé par un régime riche en graisses et en glucides, favorise également le stress oxydatif, comme en témoigne l'augmentation des produits de peroxydation lipidique, la carbonylation des protéines et la diminution du système antioxydant et des niveaux de glutathion réduit (GSH). Il est clairement établi que le stress oxydatif est un événement clé de la progression des hépatopathies non alcooliques (Fig. 2) (5). Les PP sont des composés pro-oxydants entraînant une augmentation de la production de radicaux libres via leur effet mitochondrial, leur processus de détoxification ou leur effet sur des facteurs de transcription impliqués dans la régulation de l'expression des enzymes anti-oxydantes (Fig. 3).

### À l'échelle de l'organisme

Diverses études montrent que les cibles et mécanismes d'action de certains PP sont comparables à ceux qui sous-tendent certaines pathologies. Les pesticides peuvent agir sur différents tissus impliqués dans la régulation de l'homéostasie métabolique tels que le pancréas et/ou les organes périphériques insulino-sensibles (foie, tissu adipeux, muscles). Les études expérimentales montrent que les pesticides peuvent avoir un effet aussi sur la thyroïde et le microbiote intestinal, deux autres composantes impliquées dans l'homéostasie métabolique (Fig. 4).

### > Effet des PP sur le tissu adipeux (6)

#### Une accumulation dans le tissu adipeux

En raison de leur nature lipophile, de nombreux pesticides s'accumulent dans le tissu adipeux, ce qui suggère

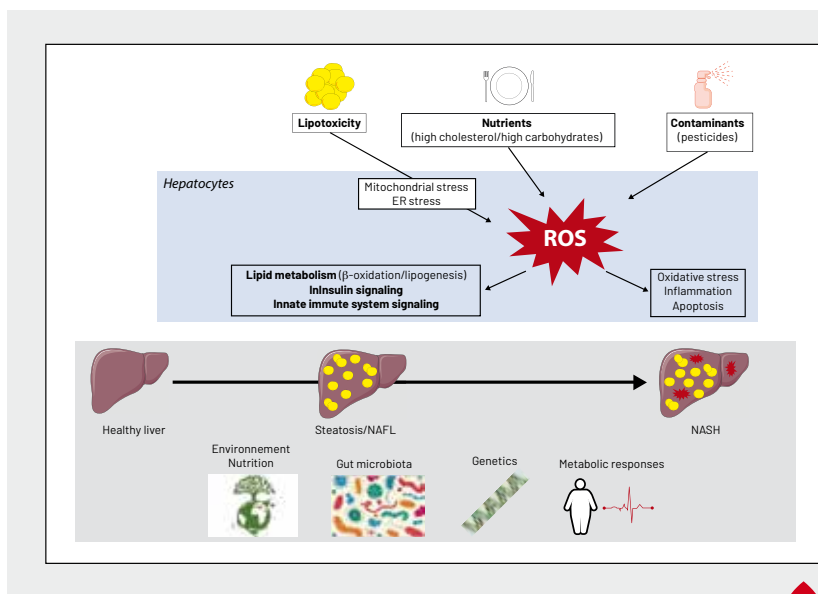


Figure 2

Rôle du stress oxydatif dans le développement et la progression des hépatopathies non alcooliques (extrait de 5).

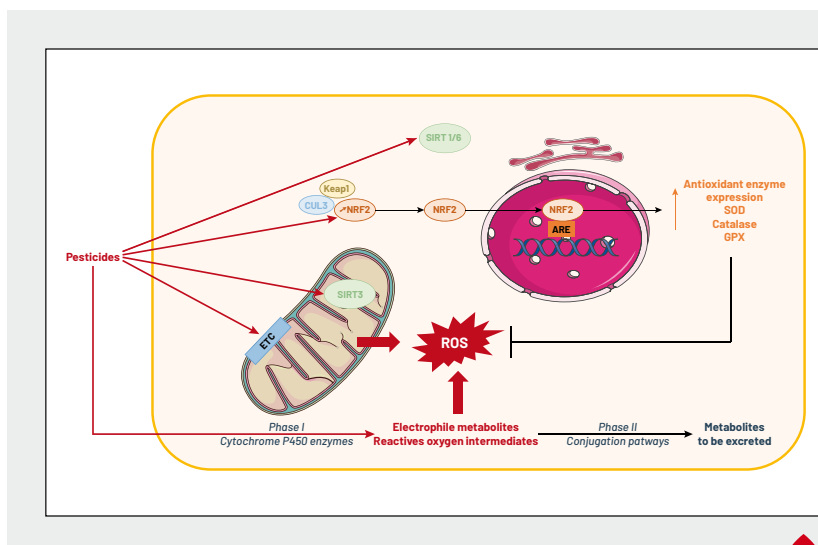


Figure 3

Mécanismes d'induction du stress oxydatif par les pesticides (extrait de 5).

qu'ils peuvent perturber la fonction du tissu adipeux blanc, du tissu adipeux brun et favoriser l'obésité et les maladies métaboliques. Le tissu adipeux blanc stocke l'énergie sous forme de triglycérides et libère des acides gras en cas de demande énergétique alors que le tissu adipeux brun dissipe l'énergie sous

forme de chaleur grâce à la protéine découplante UCP-1 présente dans les mitochondries.

#### Des effets sur l'adipogenèse et la fonction du tissu adipeux

Les études expérimentales suggèrent que certains pesticides peuvent avoir une incidence sur des

voies clés impliquées dans l'adipogénèse et la fonction du tissu adipeux. Dans l'adipocyte, les pesticides peuvent perturber :

- l'activité mitochondriale,
- le transport et la dégradation des acides gras,
- la production des cytokines
- et les voies de la lipolyse, de la lipogénèse et de l'adipogénèse.

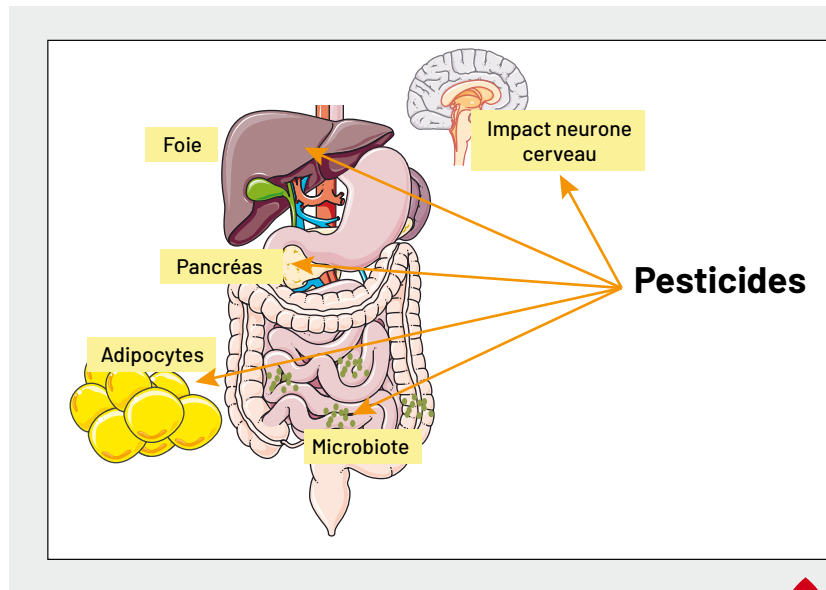
Les pesticides impliqués sont majoritairement **des insecticides** (chlorpyrifos, pyrèthrinoides, néonicotinoïdes), mais **des herbicides** (glyphosate et atrazine) exercent aussi un effet sur les fonctions adipocytaires.

### Des relations dose-réponse non monotones

Certaines études montrant la relation potentielle entre l'exposition aux pesticides et les lipides sériques/obésité/IMC ont révélé que les effets suivaient des relations dose-réponse non monotones. Cette relation dose-réponse non conventionnelle est caractérisée par une courbe dont **la pente change de direction dans l'intervalle des doses testées** et suggère que les mécanismes par lesquels les PP induisent l'obésité sont complexes.

### Le développement de l'obésité

Au cours des 2 dernières décennies, un certain nombre de substances toxiques pour l'environnement ont été liées au développement de l'obésité par le biais de leurs effets sur la dépense énergétique. Une étude récente montre que l'insecticide chlorpyrifos jouerait un rôle



**Figure 4**

Les organes cibles des pesticides en lien avec leur incidence sur l'homéostasie métabolique (extrait de 5).

dans le développement de l'obésité en inhibant la dépense énergétique et la thermogénèse du tissu adipeux brun *via* une perturbation de la respiration mitochondriale et la suppression de l'expression du gène codant pour la protéine UCP1 (7).

### > Effet des PP sur le foie (5)

Certains pesticides peuvent perturber le métabolisme des lipides et/ou des glucides et **accroître les risques de développer une NAFLD**. Les cellules HepaRG (hépatocytes humains) exposées pendant quelques jours à des fongicides présentent une modification de l'expression des gènes impliqués dans le développement de la stéatose. L'exposition de souris à un herbicide (atrazine) ou à un insecticide (cyperméthrine)

pendant 20 semaines dans l'eau de boisson s'accompagne d'une dérégulation de l'expression de gènes impliqués dans le transport du glucose, la synthèse des triglycérides, la synthèse, le transport et la dégradation des acides gras.

### Effet sur le métabolisme lipidique

Les pesticides peuvent avoir un effet sur le métabolisme lipidique en : (i) modifiant l'absorption et l'efflux d'acides gras essentiels et le transport des acides gras essentiels, (ii) augmentant la lipogénèse, (iii) modifiant les voies d'oxydation, et (iv) interagissant avec les récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle du métabolisme.

### Effet sur le métabolisme glucidique

Les pesticides ont une incidence sur le métabolisme du glucose en modulant les voies de l'absorption du glucose, de la glycogénolyse, de la gluconéogenèse, ou l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale.

**Certains pesticides peuvent perturber le métabolisme des lipides et/ou des glucides et accroître les risques de développer une NAFLD.**



Ils modifient également le niveau d'expression du gène codant pour les facteurs de transcription ChREBP (*carbohydrate response element binding protein*) et PPAR $\beta/\delta$  et des gènes impliqués dans le métabolisme du glucose (FoxO1 et protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc, Creb).

#### Effet sur la résistance à l'insuline et l'inflammation hépatique

Les pesticides induisent une résistance à l'insuline en agissant sur les voies de signalisation de l'insuline. Une inflammation du foie a également été observée après l'exposition expérimentale de rats à des insecticides organophosphorés, organochlorés, néonicotinoïdes et pyréthroïdes, ainsi qu'à des fongicides triazoles ou imidazoles.

#### > Effet des PP sur le pancréas (8)

L'exposition chronique *in vivo* et *in vitro* à certains pesticides, tels que l'atrazine, le malathion et les pesticides organochlorés, **altère la production et/ou la sécrétion d'insuline** par les cellules bêta des îlots de Langerhans et **perturbe les mécanismes de réponse à l'insuline** ou les voies de signalisation impliquées dans l'homéostasie métabolique, entraînant une insulino-résistance. Il a également été montré *in vitro* que le propargite, un acaricide, induit la mort cellulaire dans des cellules pancréatiques  *$\beta$ -like* dérivées de cellules souches pluri-potentes humaines (hPSCs), qui est une caractéristique pathologique du diabète.

#### > Effet des PP sur le microbiote intestinal (9)

Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la régulation de l'homéostasie métabolique et certains changements persistants de la

### Les pesticides peuvent avoir des effets sur la composition et/ou l'activité du microbiote.

composition et/ou de l'activité métabolique du microbiote intestinal appelés dysbioses intestinales sont associées à diverses pathologies métaboliques comme l'obésité, le diabète de type 2, les maladies hépatiques non alcooliques, les maladies cardiométaboliques et la malnutrition. Par exemple, les analyses des variations de la composition du microbiote intestinal dans la NAFLD ont identifié des espèces bactériennes spécifiques qui ont une incidence directe sur la progression de la NAFLD.

#### Une dérégulation de l'homéostasie métabolique

Les pesticides peuvent avoir des effets sur la composition et/ou l'activité du microbiote ; c'est le cas du chlorothalonil chez les abeilles, et chez le rongeur du glyphosate, du carbendazime, du chlorpyrifos, du diazinon. Les dysbioses induites par les PP peuvent conduire à une dérégulation de l'homéostasie métabolique. Ainsi, l'exposition orale par gavage de souris à l'insecticide organophosphoré, le chlorpyrifos, pendant 12 jours, entraîne une modification de la composition du microbiote, et de l'intégrité de la barrière intestinale, et **induit une résistance à l'insuline et une obésité** via une augmentation des processus inflammatoires. L'exposition de souris à de fortes doses de promocarbe, un fongicide de la famille des carbamates, via l'eau de boisson, entraîne, après 28 jours, **une perturbation du métabolisme hépatique** via une modification de la composition et de l'activité du

microbiote. Des résultats récents montrent que, chez la Daphnée, l'exposition chronique à des concentrations de Roundup® et de glyphosate inférieures au seuil réglementaire approuvé provoque un retard de développement embryonnaire et **une altération des voies métaboliques** par le biais d'un effet direct sur l'hôte et d'un effet indirect sur le microbiote. L'exposition chronique de souris pendant 180 jours à un pesticide organophosphoré **induit une intolérance au glucose**. Les auteurs démontrent que la dégradation microbienne des organophosphates dans l'intestin produit des acides gras à chaîne courte comme l'acide acétique, qui induit la néoglucogénèse et explique ainsi l'intolérance au glucose.

#### Effet des cocktails de pesticides (10)

Ainsi, à l'échelle cellulaire ou de l'organe, les cibles et mécanismes d'action de certains pesticides évalués individuellement sont en faveur d'une plausibilité biologique du lien pesticides-maladies métaboliques. Cependant, l'autorisation de mise sur le marché est définie pour les PP individuellement alors que la population générale et professionnelle est exposée à des cocktails de composés.

#### Les mécanismes

Les effets de ces pesticides en mélange se traduisent par un large spectre de réponses : additivité, antagonisme, potentialisation, synergie. D'une façon générale, les PP

peuvent interagir :

(i) parce qu'ils possèdent **des mécanismes d'action différents** conduisant aux mêmes effets à l'échelle cellulaire, et/ou à l'échelle de l'organisme ;

(ii) **au niveau des systèmes de détoxification** ; une étude récente montre par exemple qu'un fongicide augmente les capacités pro-stéatotiques d'un autre pesticide *in vitro* en inhibant les systèmes de détoxification de ce dernier conduisant ainsi à une augmentation de sa biodisponibilité et donc de son effet sur l'accumulation de triglycérides ;

(iii) **au niveau de leurs cibles cellulaires et moléculaires** ; ainsi certains auteurs ont récemment démontré un effet cocktail de deux ligands du récepteur nucléaire PXR reposant sur deux processus coopératifs mettant en jeu à la fois l'affinité du ligand, la formation d'un ligand supramoléculaire et le recrutement des coactivateurs transcriptionnels.

### Une réponse dimorphique

Dans une étude publiée en 2018 par notre équipe, des souris mâles et femelles ont été exposées pendant 1 an, *via* l'alimentation, à la dose journalière admissible individuelle de six pesticides retrouvés sur les

**Les effets de ces pesticides en mélange se traduisent par un large spectre de réponses : additivité, antagonisme, potentialisation, synergie.**

pommes. Les mâles ont développé un surpoids, une intolérance au glucose et une stéatose hépatique alors que les souris femelles n'ont pas présenté de perturbations métaboliques. Ainsi, des pesticides présents individuellement à des doses supposées non toxiques **ont une incidence sur l'homéostasie métabolique de façon dimorphique lorsqu'ils sont en mélange**. Les analyses cellulaires et moléculaires révèlent que la réponse dimorphique est fondée sur un effet de ce cocktail sur des cibles distinctes à l'échelle de l'organisme (foie, microbiote) et à l'échelle cellulaire (récepteurs nucléaires, systèmes de détoxification, statut oxydoréducteur).

### Conclusion

Individuellement, certains pesticides peuvent exercer des effets spécifiques sur des organes et sur des cibles cellulaires et moléculaires impliqués dans la régulation de l'homéostasie métabolique. Les

pesticides en cocktail induisent des effets variés dus à des interactions complexes impliquant un réseau de cibles et de mécanismes à différents niveaux qui peuvent différer en fonction du sexe. Par ailleurs, la chronicité de l'exposition à de faibles doses de composés jouerait un rôle non négligeable dans les effets sur la santé ; les effets insidieux des faibles doses, parce qu'ils sont répétés de façon continue pendant la durée de la vie, peuvent conduire au dépassement des capacités de détoxification et d'adaptation de l'organisme et induire des réponses biologiques sévères. ■

✘ Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.

**Remerciements :** les études de l'équipe en lien avec la problématique abordée dans cette revue sont financées par la Fondation pour la recherche médicale et par la région Occitanie.



### Bibliographie

1. Medina-Pasto P, Triacchini G. The 2018 European Union report on pesticide residues in food. (EFSA), Eur Food Saf Auth ; 24 février 2020.
2. Lind PM, Lind L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia* 2018 ; 61 : 1495-502.
3. Ren XM, Kuo Y, Blumberg B. Agrochemicals and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2020 ; 515 : 110926.
4. Kesse-Guyot E, Rebouillat P, Payrastra L et al. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020 ; 17 : 1-12.
5. Rives C, Fougerat A, Ellero-Simatos S et al. Oxidative stress in NAFLD: Role of nutrients and food contaminants. *Biomolecules* 2020 ; 10 : 1-69.
6. Gutgesell RM, Tsakiridis EE, Jamshed S et al. Impact of pesticide exposure on adipose tissue development and function. *Biochem J* 2020 ; 477 : 2639-53.
7. Wang B, Tsakiridis EE, Zhang S et al. The pesticide chlorpyrifos promotes obesity by inhibiting diet-induced thermogenesis in brown adipose tissue. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 1-12.
8. Xiao X, Kim Y, Kim D et al. Permethrin alters glucose metabolism in conjunction with high fat diet by potentiating insulin resistance and decreases voluntary activities in female C57BL/6J mice. *Food Chem Toxicol* 2017 ; 108 : 161-70.
9. Wu S, Jin C, Wang Y et al. Exposure to the fungicide propamocarb causes gut microbiota dysbiosis and metabolic disorder in mice. *Environ Pollut* 2018 ; 237 : 775-83.
10. Lukowicz C, Simatos SE, Régner M et al. 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* 2018 ; 126 : 067007.