

L'épidémie d'obésité entre gènes et environnement

Éradiquer l'obésité ? par D. Meyre et Ph. Froguel, p. 54 • **Les perturbateurs endocriniens, acteurs silencieux de l'obésité ?** par J.-B. Fini, M.-S. Clerget-Froidevaux et B. Demeneix, p. 56 • **L'obésité dans les gènes ?** par D. Meyre et Ph. Froguel, p. 64

Sil'obésité n'est évidemment pas une maladie contagieuse, sa progression dans toutes les régions du monde est telle que le terme épidémie s'impose. En 30 ans, le nombre de cas à l'échelle mondiale a doublé. Plus inquiétant encore, non seulement la maladie touche toujours plus de personnes dans les pays à revenus élevés, mais les pays à faibles ou moyens revenus sont loin d'être épargnés : selon l'Organisation mondiale de la santé, dans les années à venir, la plupart des nouveaux cas seront répertoriés dans ces pays, principalement en milieu urbain, tandis que la dénutrition continuera de sévir dans les campagnes (voir page 54).

Pourtant, cette maladie n'est pas une fatalité. Certes, les facteurs génétiques sont pour beaucoup dans le risque de devenir obèse. Mais des études montrent qu'une alimentation saine et du sport dès le plus jeune âge peuvent changer la donne (voir page 64). Surtout, les autres facteurs de risque sont de mieux en mieux cernés : ils sont pour la plupart liés à l'environnement et au mode de vie – et devraient être évitables. En particulier, les polluants hormonaux présents dans la nourriture et l'air joueraient un rôle non négligeable dans la survenue de la maladie en dérégulant, dès la vie intra-utérine, le métabolisme énergétique de l'individu (voir page 56).

D'ici une quinzaine d'années, on devrait être capable de diagnostiquer, à la naissance, le risque d'obésité et de proposer une médecine personnalisée. Mais maîtriser l'impact des facteurs environnementaux est d'ores et déjà une nécessité, vitale pour beaucoup.

Marie-Neige Cordonnier



Éradiquer l'obésité ?

David Meyre et Philippe Froguel

Aujourd'hui, on connaît suffisamment bien les causes de l'obésité pour endiguer l'épidémie. Néanmoins, il manque une volonté politique internationale forte.

En janvier dernier, les quotidiens américains se sont réjouis : selon les derniers chiffres sur l'obésité divulgués par le Centre américain des statistiques de santé, l'épidémie d'obésité adulte et infantile américaine semble s'être stabilisée depuis 2005-2006. Néanmoins, celle-ci n'est pas enrayée pour autant. Plus d'un tiers des Américains de plus de 20 ans (plus de 78 millions de personnes), et 17 pour cent des enfants et adolescents (environ 12,5 millions de personnes), sont obèses, c'est-à-dire ont un indice de masse corporelle (rapport du poids en kilogrammes au carré de la taille en mètres) supérieur à 30. Parmi eux, si la population féminine obèse reste assez stable, le nombre d'hommes obèses n'a cessé d'augmenter, tant chez les adultes (35,5 pour cent en 2009-2010 contre 27,5 en 1999-2000) que chez les enfants (18,6 pour cent contre 14). Surtout, les cas d'adultes atteints d'obésité extrême – caractérisés par un indice de masse corporelle supérieur à 40 – sont en progression rapide : selon une étude récente de la RAND Corporation, une institution américaine à but non lucratif, ils ont augmenté de 70 pour cent entre 2000 et 2010, représentant 6,6 pour cent de la population en 2010, soit 15 millions de personnes.

Le cas des États-Unis n'est pas isolé. À l'échelle mondiale, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de personnes obèses a doublé depuis 1980 ; en 2008, 1,4 milliard des plus de 20 ans étaient en surpoids (indice de masse corporelle supérieur à 25), parmi lesquels plus de 200 millions d'hommes et près de 300 millions de femmes étaient obèses ; et en 2010, près de 43 mil-

■ EN CHIFFRES

2,8 millions

de personnes meurent chaque année d'une pathologie liée à l'obésité.

0,4 kg/m²

C'est l'augmentation de l'indice de masse corporelle moyen dans le monde par décennie depuis 1980. Dans certaines régions comme l'Océanie, l'augmentation par décennie dépasse 2 kg/m².

6,5 millions

de personnes étaient obèses en France en 2009, parmi lesquelles on estime à 2,9 millions le nombre de cas apparus depuis 1997.

60% de la population européenne sera obèse en 2050.

155 milliards d'euros sont dépensés par an aux États-Unis en frais médicaux liés à l'obésité.

lions d'enfants de moins de cinq ans étaient en surpoids. En outre, non seulement la prévalence de l'obésité continue d'augmenter dans la plupart des pays à revenus élevés, mais, selon l'OMS, l'essentiel des nouveaux cas seront dans les années à venir, répertoriés dans les pays à faibles ou moyens revenus notamment en Amérique centrale et du Sud, en Afrique du Sud, en Afrique du Nord et en Océanie. Ces nouveaux cas apparaissent surtout dans les villes, où le mode de vie s'occidentalise, et sont peu pris en charge par les structures de soins locales.

Une épidémie sous-estimée

Contrairement aux épidémies virales, qui mobilisent rapidement les pouvoirs publics, l'impact de l'épidémie d'obésité, qui s'est installée lentement, mais sûrement, dans toutes les régions du monde depuis 30 ans, est sous-estimé. Il est pourtant loin d'être négligeable, tant sur les populations qu'en termes de coûts, car le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque majeurs pour nombre de maladies chroniques telles que le diabète de type 2, les maladies cardio-vasculaires, l'arthrose, l'ostéoporose, l'insuffisance respiratoire et le cancer. Les coûts associés à l'obésité sont ainsi déjà bien supérieurs à ceux liés au tabagisme et à l'alcoolisme réunis. Sans compter l'impact social et la souffrance individuelle : nos sociétés créent des obèses, qu'elles jugent et marginalisent ensuite.

La situation n'a jamais été aussi inquiétante. Pourtant, les moyens d'endiguer l'épi-

démie n'ont jamais été aussi accessibles qu'aujourd'hui, car les causes de l'obésité sont de mieux en mieux cernées. Ces dernières sont multiples. Tout d'abord, il existe des prédispositions génétiques (voir l'article page 64). Selon une hypothèse proposée en 1962 par le généticien américain James Neel, les mutations prédisposant à l'obésité auraient même été favorisées par la sélection naturelle, au fil de l'évolution – une hypothèse confortée par plusieurs études récentes de génétique des populations. De génération en génération, des gènes permettant l'accumulation rapide des graisses auraient été favorisés – une capacité avantageuse au temps des chasseurs-cueilleurs, lorsque l'apport de nourriture, irrégulier, dépendait de la chasse, mais qui, à notre époque où la nourriture abonde, est devenue un inconvénient : l'homme mange par anticipation d'une famine qui ne survient plus depuis des siècles.

L'impact de l'environnement

Ensuite, divers facteurs environnementaux peuvent déséquilibrer le métabolisme énergétique de l'organisme de façon chronique. Les plus connus sont l'accès facilité à une alimentation riche en sucre et en graisse et la diminution de l'activité physique, mais d'autres facteurs ont été récemment proposés : les effets secondaires de certains médicaments, notamment certains psychotropes et antidépresseurs ; les perturbateurs endocriniens, des molécules qui bloquent ou imitent le fonctionnement des hormones (voir l'article page 56) ; les infections, l'effet obésogène de plusieurs microbes ayant été montré dans des modèles expérimentaux ; l'âge tardif de la maternité (pour l'enfant) ; la diminution du temps de sommeil ; l'utilisation de l'air conditionné qui, en maintenant l'organisme au frais quand il fait chaud, dérègle son métabolisme ; le stress entraînerait aussi une prise de poids, mais seulement chez certaines personnes.

Plus inattendu, la composition de notre flore intestinale bactérienne jouerait un rôle dans la prédisposition à l'obésité. Enfin, l'épigénétique est aussi impliquée. Il s'agit de mécanismes moléculaires qui modifient l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN. Ces modifications traduisent l'influence de l'environnement, en particulier pendant la vie intra-utérine : l'alimentation de la mère, une possible obésité, des polluants ambiants, sont autant de

LES AUTEURS

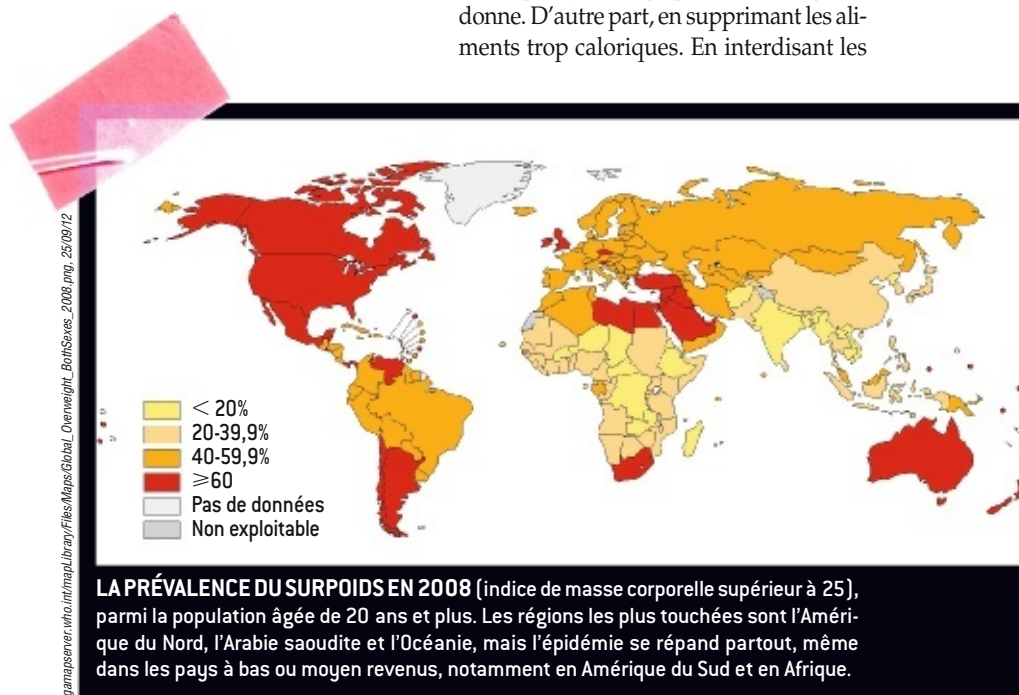


David MEYRE est directeur de recherche INSERM en détachement à l'Unité CNRS UMR8199 à Lille. Il est professeur associé au Département d'Épidémiologie clinique et de biostatistiques de l'Université McMaster à Hamilton, au Canada.

Philippe FROGUEL est professeur à l'Université Lille 2 Droit et Santé où il dirige l'Unité CNRS UMR8199.

déclencheurs potentiels de mécanismes épigénétiques qui peuvent conduire à l'obésité.

Face à ce panorama inquiétant, il existe des raisons d'espérer. Toutes ces causes constituent des pistes pour prédire, prévenir et traiter la maladie. D'ici 15 ans, la génétique de l'obésité devrait permettre de déterminer qui a des prédispositions pour cette maladie avant que celle-ci ne se déclare, et de préconiser des mesures de prévention à la carte, adaptées au profil de chaque individu. Mais des mesures peuvent être prises dès maintenant à l'échelle des populations. D'une part, en matière d'éducation : la prévalence de l'obésité est plus forte parmi les populations défavorisées. Associer campagnes d'information et enseignement des principes d'une alimentation équilibrée dès le plus jeune âge pourrait changer la donne. D'autre part, en supprimant les aliments trop caloriques. En interdisant les



BIBLIOGRAPHIE

R. Sturm et A. Hatton, *Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States*, *IJO*, doi : 10.1038/ijo.2012.159, 2012.

M. M. Finucane et al., *National, regional, and global trends in body-mass index since 1980*, *Lancet*, vol. 377, pp. 557-567, 2011.

E. J. Mc Allister et al., *Ten putative contributors to the obesity epidemic*, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 49, n° 10, pp. 868-913, 2009.

sodas (un verre de soda contient l'équivalent de six morceaux de sucre) et en proposant des repas équilibrés gratuits dans les écoles, en diminuant le prix des aliments bons pour la santé et en encourageant l'activité physique, le gouvernement finlandais a quasiment stoppé l'augmentation de la prévalence de l'obésité sur son territoire. Pourquoi ne pas faire de même partout ?

Le principal obstacle réside dans le poids économique des industries agro-alimentaires et la pression qu'elles exercent sur les pouvoirs politiques. Mais les Finlandais semblent y être parvenus. Alors, il est temps qu'une réelle politique volontariste soit mise en place à l'échelle internationale. ■

Les perturbateurs acteurs silencieux

Les polluants hormonaux présents dans l'environnement seraient une des causes de l'épidémie mondiale d'obésité. Ils agiraient de multiples façons sur le métabolisme, et ce, dès le stade fœtal.

J.-B. Fini, M.-S. Clerget-Froidevaux et B. Demeneix

Depuis une trentaine d'années, la proportion de personnes obèses ou en surpoids augmente dans les pays industrialisés. Selon les données 2009 de l'enquête nationale ObePi sur le surpoids et l'obésité, 46,4 pour cent des Français sont soit en surpoids (leur indice de masse corporelle, c'est-à-dire le rapport du poids en kilogrammes et du carré de la taille en mètres, est compris entre 25 et 29,9), soit obèses (indice de masse corporelle supérieur à 30). Cela représente une augmentation relative de 5,9 pour cent par an depuis 12 ans. Or l'obésité est souvent associée à d'autres maladies, telles l'athérosclérose ou le diabète. De fait, on constate une forte augmentation des maladies métaboliques tel le diabète, dont la fréquence a presque doublé entre 2000 et 2008. Parmi les cas de diabètes répertoriés, 90 pour cent sont de type 2 et sont souvent associés à une obésité ou à un surpoids. Aujourd'hui, ce phénomène est devenu un enjeu de santé publique.

Jusqu'à présent, la prise de poids était surtout attribuée à un manque d'activité et à une alimentation trop riche. Néanmoins, les campagnes publiques de prévention (Plan national nutrition santé) pour une meilleure nutrition et une augmentation de l'activité physique n'ont pas enrayer cet accroissement. Ces causes ne sem-

blent donc pas expliquer à elles seules l'épidémie observée dans les pays industrialisés. Depuis quelques années, une autre hypothèse s'impose : des molécules naturelles ou de synthèse présentes dans la nourriture ou l'environnement perturbent les mécanismes de régulation du métabolisme, de l'appétit et de la satiété en modifiant le fonctionnement de certaines hormones. En particulier, ces perturbateurs endocriniens agiraient lors du développement fœtal, dérégulant alors pour la vie la balance énergétique de l'individu, c'est-à-dire l'équilibre entre apports et dépenses énergétiques, et favorisant l'obésité. Quelles sont ces molécules ? Comment la perturbation hormonale influe-t-elle sur la régulation énergétique ? Quelles sont les conséquences observées sur la prévalence de l'obésité ? Telles sont les questions explorées aujourd'hui.

Un métabolisme sous contrôle hormonal

Le concept de perturbation endocrinienne est apparu il y a 20 ans et, avec lui, l'idée qu'une molécule exogène (étrangère à l'organisme) peut prendre la place d'une hormone et engendrer des effets délétères pour la santé. Ces perturbateurs endocriniens soit empêchent l'action normale de

l'hormone – de façon directe ou indirecte –, soit l'imitent.

Les hormones interviennent dans de multiples processus biologiques, notamment dans la régulation du métabolisme, la croissance, la prolifération et la différenciation des cellules et des tissus. Ces nombreux rôles représentent autant de voies pouvant être la cible de perturbateurs. Les hormones agissent à des moments précis et ce, dès le développement *in utero*. Dès lors, un perturbateur peut enclencher des cascades de signalisation intervenant au mauvais moment. Outre les conséquences directes susceptibles de perturber le développement, une exposition *in utero* peut conduire à des changements permanents, silencieux, qui ne se manifesteront qu'à l'âge adulte.

Un exemple de ces effets à long terme est celui du diéthylstilbestrol. Commercialisé sous le nom de distilbène, ce médicament a été largement prescrit dans les années 1960 aux États-Unis et 1970 en France pour prévenir (inefficacement) les fausses couches. Il a engendré, chez les filles nées de mères traitées, des cancers du vagin rares chez les adolescentes, ainsi que des troubles de la fertilité aussi bien chez les filles que chez les garçons. La troisième génération, celle dont les grands-mères ont été exposées au distilbène durant leur grossesse, pré-

endocrinien de l'obésité ?

1. L'OBÉSITÉ est une maladie qui touche de plus en plus de personnes. Même celles qui ne mangent pas d'aliments trop gras ou trop sucrés sont parfois en surpoids. Quelle en est la cause ? Les perturbateurs endocriniens sont sur la sellette.



sente également diverses anomalies. Ces effets transgénérationnels sont attribués à l'exposition *in utero* au distilbène, qui imite l'hormone féminine estradiol (l'empreinte transgénérationnelle implique probablement des mécanismes épigénétiques, nous y reviendrons). Tous les types de signalisations hormonales peuvent donc, en théorie, être perturbés par des molécules de l'environnement.

C'est la cas pour l'équilibre métabolique, contrôlé par de nombreuses hormones. Le corps humain a la capacité de stocker l'énergie fournie par les aliments sous forme de graisse dans des cellules dites adipeuses, les adipocytes, situées principalement sous la peau et autour de l'appareil digestif, et de réutiliser cette énergie en cas de besoin. Les hormones interviennent à de multiples étapes dans ce processus.

La ghréline est produite dans l'estomac lorsqu'il n'est plus distendu, et déclenche une sensation de faim qui provoque une prise alimentaire. À l'inverse, dans le tissu adipeux, la leptine est sécrétée quand on mange. Première réserve d'énergie de l'organisme, le tissu adipeux est en effet une glande produisant plusieurs dizaines d'hormones nommées adipokines,

L'ESSENTIEL

- Les perturbateurs endocriniens sont des molécules de l'environnement qui bloquent l'action des hormones ou les imitent.
- On s'interroge aujourd'hui sur leur rôle dans l'épidémie d'obésité.
- Les multiples étapes de régulation du métabolisme énergétique où interviennent les hormones sont autant de cibles potentielles pour ces perturbateurs.

© Jon Krause

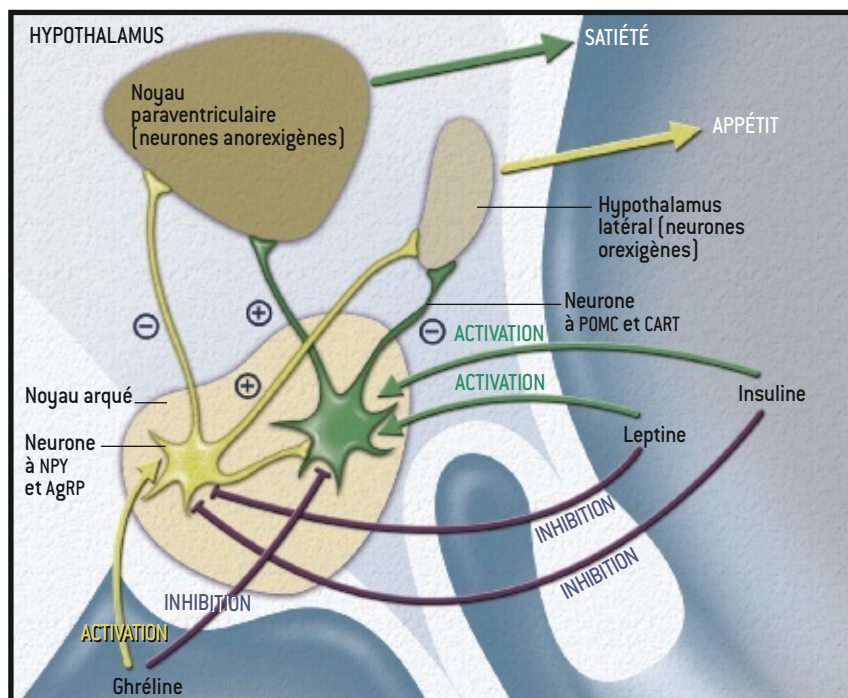
dont la leptine, qui contribuent à la régulation de la masse grasse. En excès à la fin du repas, la leptine entraîne la satiété et le signal de la fin de l'apport alimentaire. L'insuline, produite dans le pancréas, provoque aussi la satiété lorsque la concentration de sucre dans le sang dépasse un certain seuil. En cas de besoin énergétique (lors d'une activité physique prolongée, par exemple), d'autres hormones envoient des signaux au foie et au tissu adipeux, qui déclenchent la transformation du sucre et de graisse en énergie (voir l'encadré page ci-contre).

Toutes ces hormones sont véhiculées dans le sang jusqu'au cerveau, où elles traversent la barrière hémato-encéphalique, une barrière physiologique qui protège le cerveau des agents pathogènes en le séparant du sang, et régule les échanges entre le sang et le cerveau. Les hormones atteignent l'hypothalamus, la région du cerveau qui coordonne l'activité endocrinienne (la régulation de la sécrétion des hormones) et la régulation du métabolisme énergétique. C'est dans certains centres de l'hypothalamus – nommés noyaux – que ces hormones activent les neurones qui stimulent la prise alimentaire ou la satiété, mais aussi le stockage ou l'utilisation des réserves énergétiques.

En outre, nous y reviendrons, d'autres voies hormonales, commandées elles aussi par l'hypothalamus, agissent sur l'équilibre énergétique : les hormones sexuelles produites par les organes reproducteurs, les glucocorticoïdes des glandes surrénales ou les hormones thyroïdiennes influent sur le métabolisme du tissu adipeux.

Des molécules favorisant l'obésité

En 2002, Paula Baillie-Hamilton, de l'Université de Stirling, en Écosse, avança l'hypothèse que l'épidémie d'obésité pourrait être expliquée par l'exposition à des molécules dites obésogènes. Ces composés favoriseraient l'obésité par différents mécanismes : augmentation du nombre de cellules graisseuses, modification de l'équilibre énergétique (quantités stockées *versus* utilisées), altération des mécanismes de régulation de l'appétit et de la satiété. En 2006, Bruce Blumberg, de l'Université de Californie à Irvine, aux États-Unis, proposa à son tour qu'un sous-ensemble des perturbateurs endocriniens favorise le développement de l'obésité. Bien que controver-



Glossaire

■ HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

C'est l'équilibre énergétique stable que maintient l'hypothalamus en régulant le métabolisme.

■ RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Ces protéines du noyau cellulaire sont activées par certaines hormones. Elles se lient à des séquences d'ADN spécifiques qui régulent la transcription des gènes qu'elles contrôlent.

■ NEUROPEPTIDES

Ces petites molécules sont libérées par des neurones en réponse à des signaux spécifiques.

■ XÉNOBIOTIQUE

Toute substance exogène biologiquement active, c'est-à-dire qui influe sur un mécanisme biologique.

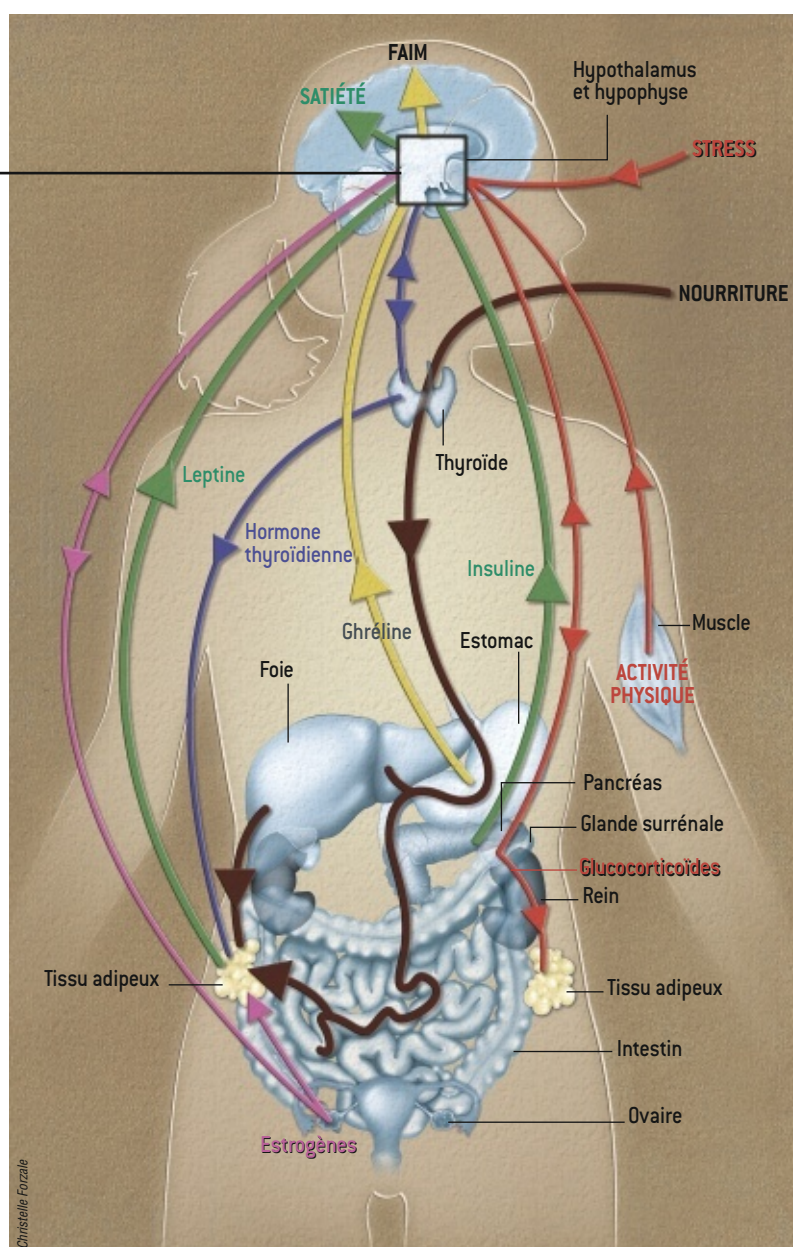
■ SYNDROME MÉTABOLIQUE

Un ensemble de symptômes accompagnant parfois l'obésité : pression artérielle et cholestérol élevés, résistance à l'insuline.

sée alors, cette hypothèse a pris de l'ampleur plus récemment grâce à l'identification de produits chimiques favorisant le développement de cellules adipeuses – l'adipogenèse – et l'obésité, chez les animaux comme chez les humains.

Habituellement, l'adipogenèse est déclenchée lorsque la quantité d'acides gras fournis par l'alimentation dépasse les capacités de stockage du tissu adipeux existant. Chaque adipocyte accumule les acides gras (reçus par le sang) dans une poche (vésicule lipidique) qui grossit en conséquence ; quand les adipocytes atteignent leur taille maximale, ils envoient des signaux qui déclenchent la différenciation de cellules souches en adipocytes. Certains produits chimiques perturbent cet équilibre en provoquant l'adipogenèse et augmentent ainsi la capacité de stockage des graisses, donc le risque d'obésité. En particulier, les médicaments antidiabétiques thiazolidinedione (aussi nommés glitazones) et la plupart des antidépresseurs ont montré de tels effets. La prise de ces médicaments ayant été associée à l'obésité chez les humains, il est légitime de supposer que l'exposition à des perturbateurs endocriniens ciblant les mêmes voies produit des résultats similaires.

De fait, plusieurs polluants chimiques activant le même récepteur que les glitazones ont été associés à une augmentation de l'adipogenèse. Les glitazones augmentent la sensibilité à l'insuline en modifiant



De nombreuses voies hormonales participent à la régulation du métabolisme. La ghréline est produite dans l'estomac lorsqu'il n'est plus distendu ; elle déclenche, via l'hypothalamus, une sensation de faim et une prise alimentaire (en jaune). Avec l'aide du foie, le tissu adipeux reconstitue les stocks d'acides gras à partir de la nourriture ingérée, ce qui déclenche la production de leptine. En excès à la fin du repas, la leptine entraîne une sensation de satiété, de même que l'insuline produite dans le pancréas en cas de surabondance de sucre dans le sang (en vert). Dans l'hypothalamus (cartouche page ci-contre), ces hormones activent des neurones spécifiques du noyau arqué et en inhibent d'autres. Selon les signaux reçus, ces neurones activent ceux du noyau paraventriculaire, qui entraînent la satiété, ou ceux de l'hypothalamus latéral, qui stimulent l'appétit, en libérant des neuropeptides spécifiques (NPY, AgRP, POMC, CART...).

D'autres hormones, toutes produites dans des glandes contrôlées par l'hypothalamus (lui-même recevant des signaux de rétrocontrôle issus de ces glandes), agissent sur le tissu adipeux : les hormones sexuelles (ici les œstrogènes synthétisés dans les ovaires chez la femme, en rose, ou la testostérone produite dans les testicules chez l'homme), les glucocorticoïdes, sécrétés par les glandes surrénales lors d'un stress ou d'une activité physique (en rouge), et les hormones thyroïdiennes (en bleu).

l'expression de gènes impliqués dans l'adipogenèse. Leur mode d'action passe par l'activation d'un récepteur nucléaire présent dans les adipocytes nommé PPAR γ , un facteur de transcription clé dans la régulation de ces gènes. Activé en temps normal par les acides gras, le récepteur PPAR γ forme un complexe avec un autre récepteur nucléaire, RXR (récepteur à l'acide 9-cis rétinolique), qui déclenche la transcription génétique, laquelle conduit à l'adipogenèse. Or la leptine régule l'expression de ces récepteurs qui eux-mêmes activent la production d'adipokines. Autant de cibles potentielles pour les perturbateurs endocriniens.

Plusieurs études montrent que le tributyl-étain (TBT), un composé (désormais interdit) utilisé dans les peintures des coques de bateaux, pour traiter le bois ou désinfecter les textiles, se lie aux récepteurs PPAR γ et RXR. L'étude cristallographique du complexe formé par le TBT et RXR révèle en outre que leur liaison est covalente, ce qui signifie qu'une fois fixé, ce produit ne se dissocie pas facilement. Selon une étude de B. Blumberg et ses collègues, des souris exposées *in utero* au TBT présentent une prédisposition accrue à la surabondance d'adipocytes. Ce composé s'accumule dans les sédiments et dans les organismes marins, notamment les poissons et mollusques consommés par l'homme.

La poche de liaison du ligand du PPAR γ est grande et peut accueillir des structures chimiques variées. Il est fort probable que d'autres substances exogènes biologiquement actives – d'autres xénobiotiques – activant le récepteur PPAR γ contribuent à l'étiologie de l'obésité. Le tétrabromobisphénol A (TBBPA), utilisé pour éviter la prise de feu rapide, est retrouvé dans de nombreux produits de consommation tels que les circuits imprimés des téléphones ou ordinateurs. Comme le TBT, il se lie au PPAR γ , devenant aussi un obésogène potentiel.

Les phtalates sont des produits chimiques organiques omniprésents utilisés pour assouplir et allonger la durée de vie des plastiques ; les chlorures de polyvinyle (PVC), notamment, sont utilisés entre autres dans le matériel médical, des matériaux de construction et les objets de puériculture (avant leur interdiction pour ce dernier usage, en 1999 en France). Or certains phtalates sont des agonistes de PPAR γ – ils se lient à ce récepteur et l'activent – et stimulent la prolifération des adipocytes en culture cellulaire. De plus, la présence

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS		TYPE	VOIES PERTURBÉES	EFFET <i>IN VITRO</i> OU CHEZ L'ANIMAL	MALADIES ASSOCIÉES
Composés organiques non persistants	Bisphénol A	Plastifiant	Voie des hormones sexuelles, voie thyroïdienne, axe du stress	Adipogenèse, augmentation du taux d'insuline	Diabète et anomalies hépatiques
	Phtalates (ex : DEHP)	Plastifiants	Adipogenèse et axe du stress	Adipogenèse en culture, diminution du poids chez la souris	Obésité et résistance à l'insuline
	Organochlorines (ex : DDE)"	Pesticides	Voie des hormones sexuelles	—	Syndrome métabolique et diabète
Polluants organiques persistants	Retardateurs de flamme bromés (ex : TBBPA)	Produits chimiques utilisés dans les plastiques, textiles et équipements électroménagers	Voie des hormones sexuelles, voie thyroïdienne	Augmentation de la lipolyse, diminution de la glycolyse et blocage des hormones thyroïdiennes	Syndrome métabolique et diabète
	Pesticides (ex : PCB)	Polluants industriels se retrouvant dans la nourriture	Adipogenèse et voie des hormones sexuelles	Obésité chez les souris	Syndrome métabolique, obésité et diabète
	Dioxines (ex : TCDD)	Polluants industriels se retrouvant dans la nourriture	Adipogenèse et voie des hormones sexuelles	Inhibition de l'adipogenèse	Diabète
	Perfluoropentanes (ex : PFOA, PFOS)	Anti-adhésifs	Voie des hormones sexuelles et voie thyroïdienne	Perte de poids, anorexie	Augmentation du taux de cholestérol
Organotines (ex : TBT)		Polluants industriels se retrouvant dans la nourriture	Adipogenèse	Induction de l'adipogenèse	—

2. LES PRINCIPALES CLASSES DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS et leurs effets sur le métabolisme.

dans le sang des produits de dégradation de certains phtalates a été corrélée à une augmentation du tour de taille chez les hommes, et ces molécules sont désormais considérées comme des obésogènes potentiels.

L'hypothalamus, centre intégrateur du métabolisme

Ainsi, la liaison de xénobiotiques au récepteur PPAR γ expliquerait une partie des effets observés sur le stockage des graisses. Toutefois, l'excès de ce stockage n'est pas la seule caractéristique de l'obésité. Pourquoi, chez une personne obèse, la sensation de faim est-elle différente, et pourquoi la prise de poids dépend-elle de l'âge et du sexe de l'individu ? La réponse se situe principalement dans le cerveau.

Parmi les régions du système nerveux central impliquées dans le métabolisme, l'hypothalamus est aujourd'hui considéré comme le chef d'orchestre, capable d'intégrer de multiples informations métaboliques issues des différentes régions

de l'organisme, et d'agir en conséquence sur la régulation de l'équilibre énergétique. En 1940, il a été montré que des lésions de l'hypothalamus entraînent une obésité chez le rat. Ces observations ont été confirmées chez l'homme, avec la description du cas d'une femme présentant une lésion du noyau ventro-médian de l'hypothalamus : cette lésion stimulait la prise alimentaire, entraînant une obésité morbide. Au contraire, des lésions chez le rat d'un autre noyau, l'hypothalamus latéral, provoquaient une anorexie. À partir de ces observations s'est développée l'idée que les noyaux de l'hypothalamus contrôlent l'équilibre énergétique en étant influencés par des signaux périphériques.

Les travaux récents sur la régulation de l'équilibre énergétique montrent que le noyau arqué de l'hypothalamus fonctionne comme un détecteur de signaux métaboliques convoyés par le sang – des hormones telles la leptine, l'insuline et la ghréline, ainsi que des nutriments (glucose, acides gras...). Ainsi, l'hypothalamus fait le lien entre les informations sur le statut métabolique de l'organisme, et

les systèmes neuronaux et hormonaux qui assurent l'équilibre entre les apports d'énergie et sa consommation. Par ce biais, il maintient un état énergétique stable – une homéostasie énergétique – *via* des régulations fines des différents axes hormonaux. En outre, l'hypothalamus reçoit des signaux (afférences) neuronaux qui rendent compte, par exemple, de l'activité du tractus gastro-intestinal, telle la distension de l'estomac en fin de repas, et contribuent ainsi à la régulation de la balance énergétique. L'hypothalamus intègre ces multiples signaux afférents et produit en conséquence des neuropeptides qui stimulent la faim ou, au contraire, déclenchent une sensation de satiété.

À côté de cette voie directe de régulation métabolique, d'autres axes de production hormonale régulés par l'hypothalamus sont eux aussi impliqués dans le maintien de la balance énergétique. L'axe du stress, activé par un stress extérieur, entraîne chez nombre de personnes une prise alimentaire et, par conséquent, une balance énergétique positive. L'axe thyroïdien régule de nombreux processus dans l'organisme,

notamment le métabolisme. L'axe somatotrope, qui régule la croissance de l'organisme par la production d'hormones de croissance, active la consommation des stocks de graisse (la lipolyse) et la croissance musculaire. Enfin, la stimulation, principalement à la puberté, de l'axe gonadotrope, qui régit la production des hormones sexuelles, entraîne une perte de poids (balance énergétique négative) chez la femme, et une augmentation du rapport muscle/tissu adipeux chez l'homme.

Tous ces axes fonctionnent de façon similaire : l'hypothalamus envoie un signal hormonal vers l'hypophyse, une glande endocrine attenante qui, en réponse, stimule la synthèse d'hormones par la glande surrénale, ou la thyroïde, ou les gonades, etc. Ces hormones, d'une part, effectuent un rétrocontrôle sur l'hypothalamus et, d'autre part, circulent dans le sang jusqu'à leurs tissus cibles, où elles activent, de façon directe ou indirecte, un récepteur nucléaire spécifique qui déclenche la transcription d'un ou plusieurs gènes.

La voie des hormones thyroïdiennes

Le maintien de l'homéostasie énergétique repose ainsi sur des ajustements constants des signaux métaboliques et sur une communication harmonieuse entre le cerveau et la périphérie, fondée sur les neurotransmetteurs, des boucles de rétrocontrôle et sur l'expression des neuropeptides. Le moindre grain de sable qui viendrait gripper cette machine complexe aurait des conséquences immédiates ou différées sur le maintien de l'équilibre énergétique. Voici quelques exemples de perturbations de ces axes et de leurs conséquences métaboliques.

Les hormones thyroïdiennes sont produites par la glande thyroïde, sous contrôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Le lien entre métabolisme énergétique et hormones thyroïdiennes est bien décrit. Les personnes hyperthyroïdiennes, qui produisent trop de ces hormones, ont une dépense énergétique accrue, ce qui entraîne une perte de poids. À l'inverse, les personnes hypothyroïdiennes présentent un métabolisme ralenti, souvent associé à un surpoids. Devant ces faits, des extraits de thyroïde ont été prescrits (à tort) dans les années 1980 comme régime amaigrissant : ils ont entraîné des effets secondaires cardiaques parfois mortels dus à

l'implication des hormones thyroïdiennes dans de nombreuses autres régulations physiologiques.

Des molécules qui altèrent la signalisation thyroïdienne peuvent augmenter le risque de diabète ou d'obésité (liée ou non au diabète). Ainsi, l'exposition à des polychlorobiphényles (PCB, bannis dans les années 1970, mais toujours utilisés dans certains pesticides) est associée à une modification des concentrations d'hormones thyroïdiennes dans le sang et à un risque de diabète accru. De même, bien que l'exposition aux perfluoropentanes (PFOA, PFOS, utilisés comme agent anti-adhésif dans les ustensiles de cuisine ou traitement imperméabilisant dans l'industrie textile) n'ait pas été associée à une augmentation de l'incidence de diabète de type 2, des études récentes montrent qu'une exposition *in utero* au PFOA entraîne l'obésité des souriceaux. Les perfluoropentanes modifient aussi les concentrations et les actions des hormones thyroïdiennes dans des modèles animaux.

Comment agissent ces molécules ? Contrairement à la poche de liaison du récepteur nucléaire PPAR γ , celle du récepteur nucléaire des hormones thyroïdiennes est très spécifique. La probabilité pour que la perturbation ait lieu sur ce récepteur est donc faible. Pourtant, il existe plus de produits chimiques identifiés comme perturbant l'homéostasie thyroïdienne que sur n'importe quelle autre voie endocrinienne. Les récepteurs thyroïdiens partagent le même partenaire que PPAR γ , la molécule RXR. Des molécules se liant à RXR pourraient perturber la signalisation thyroïdienne. Mais les xénobiotiques peuvent agir à bien d'autres strates de l'axe thyroïdien : sur la production des hormones par la glande thyroïde, le long du transport sanguin ou dans le processus d'élimination des surplus d'hormones. Ces mécanismes restent pour la plupart à étudier (voir l'encadré page 62).

Les hormones sexuelles – ou stéroïdes – sont produites principalement par les gonades, sous contrôle hypothalamique. Le lien entre stéroïdes et prise de poids est également assez bien décrit. Par exemple, contrairement aux effets observés chez l'adulte, l'exposition périnatale à un excès d'estrogènes entraîne une prise de poids pendant la vie adulte. Des souris gestantes traitées pendant la période néonatale avec le distillène ont donné naissance à des souriceaux plus

■ LES AUTEURS

Jean-Baptiste FINI, post-doctorant, Marie-Stéphanie CLERGET-FROIDEVAUX, maître de conférence, et Barbara DEMENEIX, professeur, travaillent dans l'UMR CNRS/MNH 7221 Évolution des régulations endocriniennes, au Muséum national d'histoire naturelle à Paris.

■ BIBLIOGRAPHIE

A. Janesick et B. Blumberg, *Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity*, *International Journal of Andrology*, vol. 35, n° 3, pp. 437-448, 2012.

S. Decherf et B. A. Demeneix, *The obesogen hypothesis : A shift of focus from the periphery to the hypothalamus*, *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.*, vol. 14 [5-7], pp. 423-428, 2011.

C. Casals-Casas et B. Desvergne, *Endocrine disruptors : From endocrine to metabolic disruption*, *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 73, pp. 135-162, 2011.

M. Tohmé et al., *Des polluants hormonaux*, *Pour la Science*, n° 396, pp. 32-40, 2010.

H. Patisaul, *Le bisphénol A : un danger pour la santé ?*, *Pour la Science*, n° 396, pp. 42-49, 2010.

L. Trasande et al., *Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents*, *JAMA*, vol. 308, pp. 1113-1121, 2012.

petits et de plus faible poids, mais qui ont développé un surpoids plus tard. Ce médicament fut d'ailleurs utilisé pendant la Seconde Guerre mondiale pour engraisser les vaches et les poulets à moindre coût...

Le dichlorodiphényl-dichloroéthylène (DDE), principal métabolite du DDT (un insecticide très utilisé après la Seconde Guerre mondiale dans l'agriculture et pour lutter contre le paludisme, voir l'article page 76), est à la fois un estrogène et un anti-androgène. Les mères qui ont vécu le long des rives du lac Michigan aux États-Unis, exposées à des concentrations élevées de DDT, ont eu jusqu'à trois fois plus

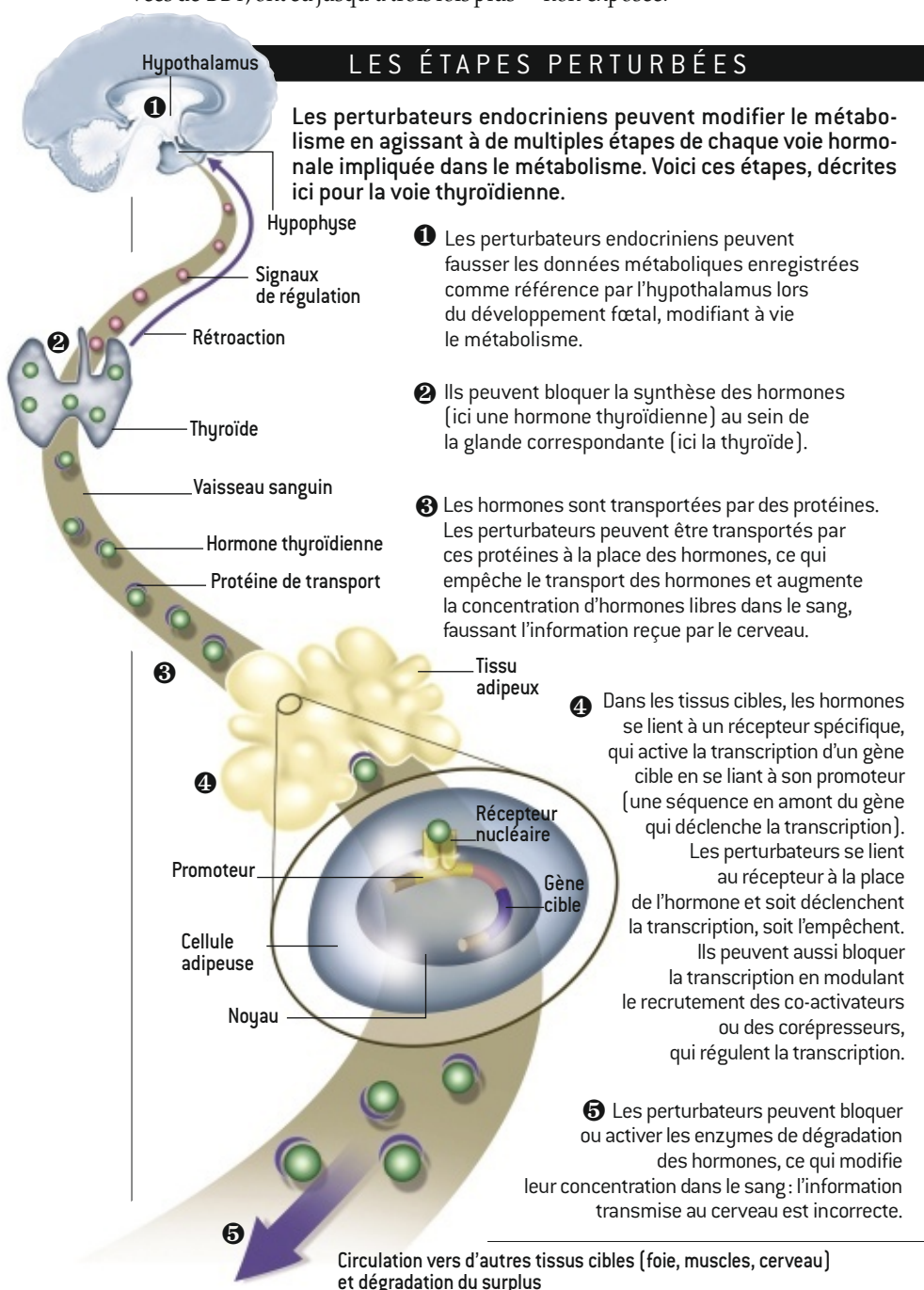
de risques d'avoir un enfant ayant un indice de masse corporelle élevé à l'âge adulte. Plus récemment, Michelle Mendez, du Centre de recherche en épidémiologie environnementale, à Barcelone en Espagne, et ses collègues ont montré que l'exposition prénatale au DDE est associée à un gain de poids rapide chez le nourrisson et à un indice de masse corporelle élevé chez l'enfant. De même, des souris ou rates gestantes traitées avec du bisphénol A, un estrogène synthétique dit de faible activité, ont donné naissance à une progéniture qui, lors de sa croissance, a développé un surpoids par rapport à celle non exposée.

Malgré un grand nombre d'études disponibles, les effets du bisphénol A sur la santé restent controversés. De récents travaux montrent chez l'homme un lien entre les concentrations de bisphénol A dans l'urine et l'obésité. Selon le moment d'exposition aux estrogènes, les conséquences varient : une exposition fœtale entraîne un surpoids, tandis qu'une exposition tardive a plutôt tendance à protéger contre l'insulino-résistance et le diabète. Actuellement, l'expérimentation animale suggère que de faibles doses d'exposition au bisphénol A durant la gestation conduisent au développement de l'obésité et au diabète de type 2. Il est probable que le bisphénol A exerce ses effets obésogènes en agissant comme un estrogène lors du développement ; néanmoins, le mécanisme d'action reste là aussi à étudier.

L'axe du stress

Les hormones produites lors d'un stress – les glucocorticoïdes, sécrétés par les glandes surrénales – influent aussi sur la prise de poids. Une surproduction de cortisol, le principal glucocorticoïde, est liée à l'obésité ; les glucocorticoïdes augmentent l'adipogenèse ; une exposition excessive aux glucocorticoïdes *in utero* est souvent associée à un poids de naissance faible et à un risque accru de maladies cardio-vasculaires, hypertension et diabète à l'âge adulte ; des singes dont les mères sont traitées à la dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse, pendant la gestation ont un poids normal à la naissance, mais développent un surpoids à deux mois et une obésité à l'âge adulte, associée à un syndrome métabolique (pression artérielle et cholestérol élevés, résistance à l'insuline). Ainsi, la perturbation de cet axe tant au sein de l'hypothalamus pendant le développement fœtal que dans le tissu adipeux entraînerait une augmentation de l'adipogenèse. Or différentes études sur cultures cellulaires ont montré que plusieurs molécules de synthèse, telles que le bisphénol A, l'insecticide endosulfane et le fongicide vinclozoline, perturbent l'activité des récepteurs hormonaux intervenant le long de l'axe du stress.

Ainsi, les perturbateurs endocriniens peuvent agir à de multiples étapes du contrôle de l'homéostasie énergétique. De surcroît, leurs conséquences à long terme – effets à l'âge adulte après exposition *in utero*, voire sur plusieurs générations –



suggèrent que les perturbations modifient durablement la régulation de l'expression génique. Comme l'a récemment montré Stéphanie Decherf au sein de notre équipe, des souris exposées *in utero* au TBT ou au TBBPA ont une activité transcriptionnelle modifiée dans l'hypothalamus. Ces expositions perturbent l'expression d'un gène clef de la régulation de la prise alimentaire (le gène codant le récepteur de type 4 de la mélanocortine), ce qui entraîne une satiété altérée (besoin de manger plus pour atteindre la satiété) et des préférences alimentaires différentes (choix d'une alimentation plus grasse ou plus sucrée).

Altération épigénétique au stade fœtal

En d'autres termes, une exposition fœtale peut entraîner des modifications irréversibles. L'organisme dispose de multiples stratégies pour retrouver un équilibre après des changements physiologiques, mais encore faut-il que le « réglage » du métabolisme mis en place lors du développement fœtal, qui restera toute la vie comme référence, soit correct. Si le niveau « normal » enregistré par l'hypothalamus est erroné, le métabolisme s'en trouve modifié à vie.

Comment les perturbateurs endocriniens dérèglent-ils le contrôle central du métabolisme ? Cela implique très probablement des modifications épigénétiques, c'est-à-dire des modifications de l'expression des gènes sans altération des séquences de l'ADN. Le degré de compacité de la molécule d'ADN varie et, avec lui, l'expression des gènes. Selon le moment de l'apparition de ces marques et le type de cellules, ces modifications sont transmissibles de la mère à l'enfant et restent silencieuses tant que la voie de signalisation n'est pas activée (lors de la puberté, par exemple) – une propriété qui caractérise le mode d'action de certains perturbateurs endocriniens.

De nombreuses études ont montré que des changements dans l'environnement nutritionnel, notamment *via* des perturbateurs endocriniens, entraînent des altérations dans le statut de méthylation de gènes, c'est-à-dire du nombre de groupes méthyle (CH_3) qu'ils portent – une forme de modification épigénétique. En particulier, l'utilisation de souris portant le gène *agouti* (un gène qui donne un poil bicolore à dominante jaune) a mis en évidence l'effet de

Comment limiter les perturbations métaboliques ?

Notre exposition aux perturbateurs endocriniens se fait par l'air, l'eau, la nourriture et la peau. Les concentrations de polluants organiques mesurées chez les ours polaires montrent qu'il est vain de penser qu'on peut vivre sans en accumuler certains. Néanmoins, nous pouvons faire quelques gestes simples à l'échelle individuelle pour limiter notre exposition à certaines classes de perturbateurs endocriniens, notamment les pesticides, les plastifiants, les retardateurs de flammes et les imperméabilisants.

Par exemple, éviter de consommer trop de nourriture ayant été en contact direct avec des em-

ballages en plastique, utiliser des matériaux dits inertes pour la préparation ou le stockage des aliments (bocaux ou biberons en verre, poêles en acier inoxydable ou en céramique) ou pour réchauffer au four à micro-ondes. Favoriser l'achat de produits issus d'une agriculture biologique. Éviter l'emploi des bombes aérosols d'imperméabilisants. Ne pas dormir à côté d'un ordinateur ou d'un téléphone portable en fonctionnement. D'une manière générale, éviter la moquette et les revêtements de sol en polychlorure de vinyle dans les chambres d'enfant et renouveler fréquemment l'air des habitations.

Éviter des cosmétiques avec des conservateurs tels que les parabènes. Laver les vêtements neufs avant de les porter. Enfin, limiter sa contribution à la contamination de l'environnement en réduisant le nombre de contenants et l'utilisation de produits ménagers non nécessaires.

À l'échelle des pouvoirs publics, plusieurs polluants ont déjà été interdits depuis parfois plusieurs années, mais persistent dans l'environnement, et d'autres font partie de notre quotidien. Il est urgent de substituer des composés plus sûrs aux substances les plus incriminées encore en circulation.

l'alimentation maternelle sur la méthylation de l'ADN : les souris dont la mère avait reçu un régime pauvre en protéines présentaient une hyperméthylation d'une séquence (un transposon) qui contrôle l'expression du gène *agouti*, et inversement. Les souris hyperméthylées étaient minces et de pelage brun, tandis que les souris hypométhylées présentaient un surpoids et un pelage jaune. D'autres études ont montré qu'une carence en acide

reux axes hormonaux dépendant de l'activation hypothalamo-hypophysaire peuvent être perturbés à de multiples étapes : lors du contrôle central effectué par l'hypothalamus, mais aussi lors de la production des hormones par les glandes endocrines, lors de leur liaison à leur récepteur dans le noyau des cellules cibles ou encore lors de leur transport par le sang. De plus, des changements nutritionnels ou l'exposition prénatale peuvent entraîner des modifications épigénétiques qui perturberont le contrôle du métabolisme énergétique et de l'homéostasie des lipides, conduisant à une prise de poids, voire à une obésité.

Jusqu'à présent, les effets ont surtout été observés sur des cellules en culture ou des modèles animaux. Chez l'homme, les études, épidémiologiques, n'ont révélé que des associations entre perturbateurs endocriniens et obésité, qui ne prouvent pas l'existence d'un lien de cause à effet. Néanmoins, avec l'accumulation de tous ces résultats, la question se pose. La nourriture étant l'une des routes privilégiées d'exposition à des perturbateurs endocriniens, il est légitime de s'interroger sur les effets de ces substances sur la préprogrammation de notre devenir métabolique. De tels mécanismes expliqueraient, du moins en partie, pourquoi certaines personnes ont du mal à perdre du poids, et l'incidence accrue des maladies métaboliques. Il est donc primordial de prendre en considération le versant perturbateurs endocriniens dans les plans de lutte contre l'obésité. ■

IL EST PRIMORDIAL de prendre en considération le versant perturbateurs endocriniens dans les plans de lutte contre l'obésité.

folique (vitamine B9), source principale de groupes méthyles *via* l'alimentation, entraîne une déméthylation du transposon, tandis qu'une alimentation riche en acide folique, en vitamine B12, en choline ou en génistéine (composant du soja) empêche le développement du phénotype obèse/pelage jaune. Et une exposition au bisphénol A a l'effet inverse, conduisant à une déméthylation du transposon ainsi qu'à l'apparition du phénotype obèse/pelage jaune. Chez l'homme, une méthylation accrue du promoteur du récepteur RXR α a été associée à une augmentation de la masse grasse des enfants à neuf ans.

Ainsi, une perturbation des mécanismes de régulation lors de leur programmation initiale peut avoir des conséquences à vie sur le métabolisme énergétique. Les diffé-

L'obésité dans les gènes ?

David Meyre et Philippe Froguel

Entamée il y a une quinzaine d'années, la recherche des facteurs génétiques de l'obésité a permis d'identifier plus de 70 gènes dont les variations prédisposent à la maladie.

L'obésité, maladie génétique ? La question jusqu'à peu faisait sourire, tant le discours dominant désignait l'« environnement » comme un coupable idéal. Aujourd'hui, on sait que si, à l'échelle des populations, le mode de vie joue un rôle moteur dans l'épidémie actuelle d'obésité, ce sont bien nos susceptibilités individuelles – génétiques ou épigénétiques – qui déterminent notre destin pondéral et métabolique. Cela a été montré chez des dizaines de milliers de jumeaux de tous âges. Ainsi, 70 pour cent des variations de l'indice de masse corporelle (le rapport du poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètre) sont d'origine génétique, même si l'impact des gènes peut diminuer considérablement chez ceux qui s'astreignent à une activité physique intense ou privilégient une alimentation saine.

Deux bonnes nouvelles en découlent : nous ne sommes pas tous déterminés par notre environnement à devenir obèses, car certains d'entre nous sont protégés par leur patrimoine génétique (et ne deviendront jamais obèses) ; et même si nous n'avons pas touché le bon lot de la loterie génétique, nous pouvons résister à

ces gènes et au pessimisme ambiant. Examinons l'état des connaissances sur les gènes de l'obésité et ce que celles-ci nous apprennent sur la genèse de cette maladie.

Des obésités dues à une seule mutation

Certaines formes d'obésité dites monogéniques, parfois extrêmes, sont liées à la présence d'une mutation unique sur un gène. Jusqu'à présent, huit gènes (*LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *POMC*, *PCSK1*, *BDNF*, *NTKR2*, *SIM1*) ont été identifiés, d'abord chez la souris, puis chez l'homme, comme responsables de telles formes d'obésité : les personnes ayant une mutation sur un de ces gènes ont une forte probabilité d'être obèses. Tous ces gènes conduisent à la synthèse de protéines clés d'une voie centrale dans la régulation de la prise alimentaire et du poids : la voie de la satiété déclenchée par la production d'une hormone, la leptine, dans le tissu graisseux (adipeux).

Parmi ces formes d'obésité, seule la déficience congénitale en

leptine (qui concerne pour l'instant 33 patients dans le monde) peut être « guérie », du moins tant que des injections quotidiennes de leptine recombinante humaine sont administrées. La faim obsédante disparaît et le développement pubertaire devient normal.

Environ cinq pour cent des patients obèses ont un unique gène muté. La plupart de ces cas sont dus à une mutation du gène *MC4R* qui bloque son expression ; ce gène code le récepteur 4 des mélanocortines, des neuropeptides libérés dans l'hypothalamus lors de l'activation, par la leptine, de la voie de la satiété. Ces chiffres varient cependant de façon considérable en fonction de l'origine géographique des sujets. Nous avons par exemple montré que les obésités causées par les mutations du gène *MC4R* sont rares en Grèce, mais communes au Pakistan. Il reste probablement d'autres formes monogéniques d'obésité à identifier.

Les formes monogéniques d'obésité sont extrêmes lorsque les deux copies d'un même gène (une copie de la mère, une du père) sont

