

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

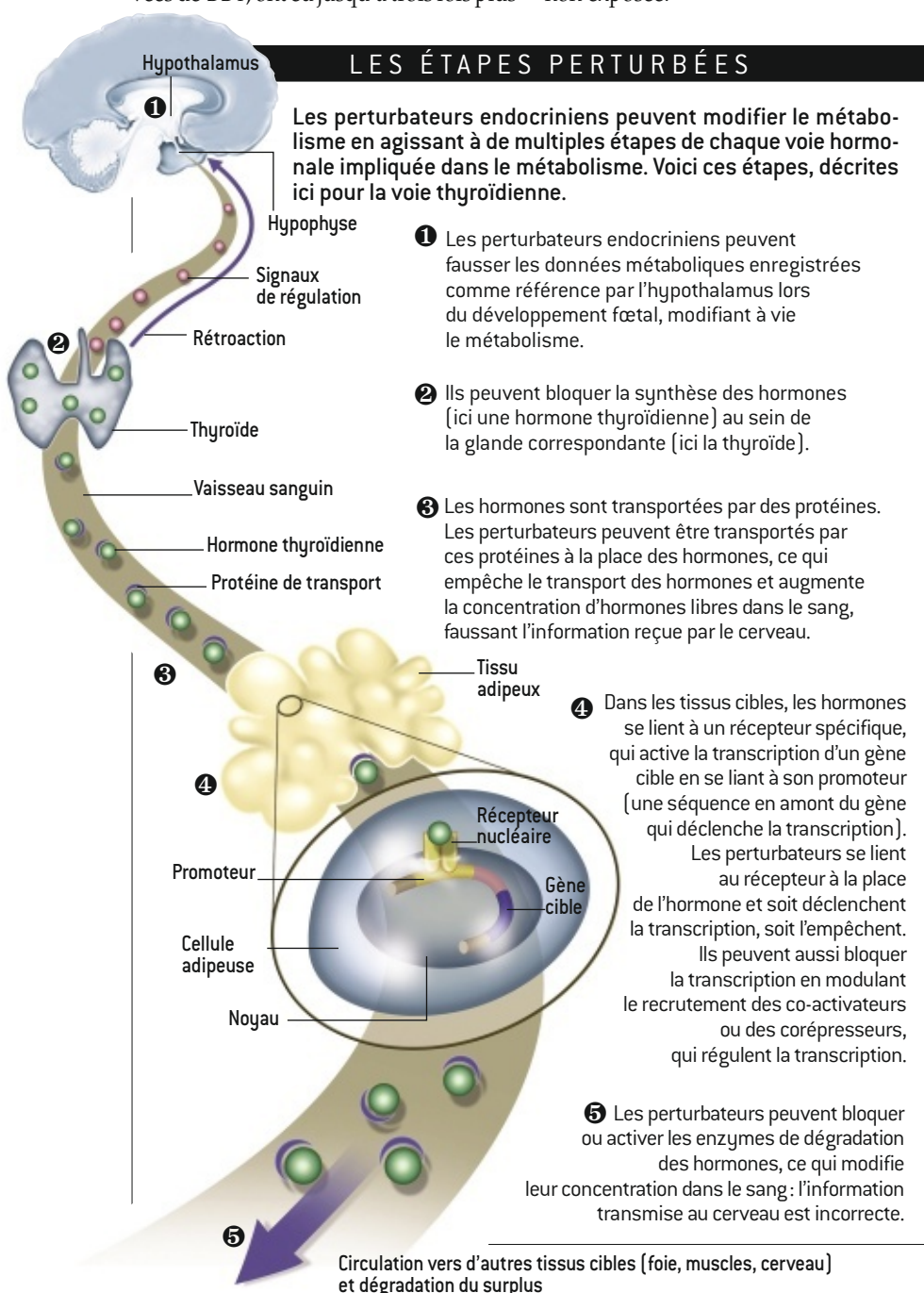
de risques d'avoir un enfant ayant un indice de masse corporelle élevé à l'âge adulte. Plus récemment, Michelle Mendez, du Centre de recherche en épidémiologie environnementale, à Barcelone en Espagne, et ses collègues ont montré que l'exposition prénatale au DDE est associée à un gain de poids rapide 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 –



Christelle Forzale

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

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-

rents 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. ■

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

