

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

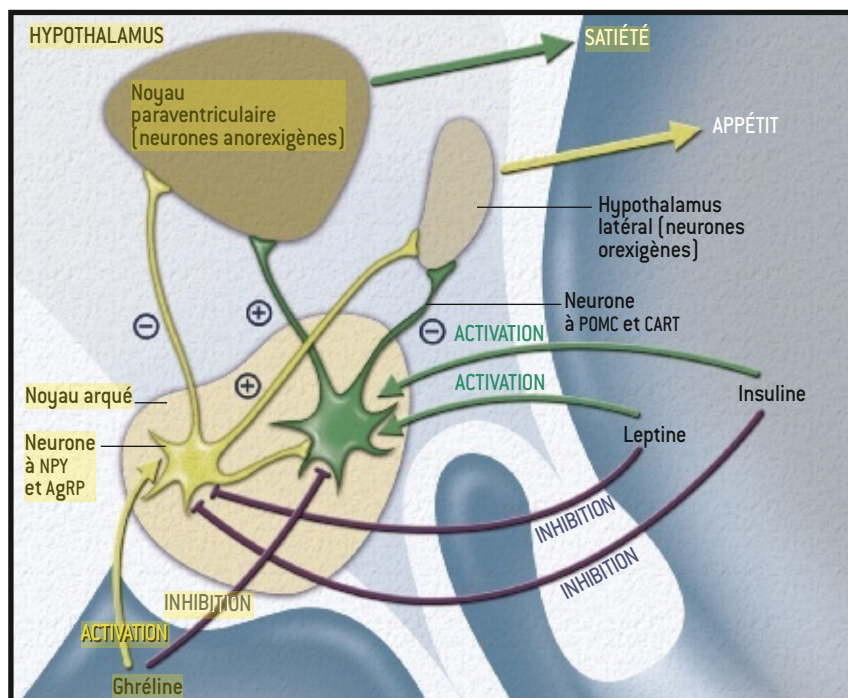
dont la leptine, qui contribuent à la régulation de la masse grasse. En excès à la fin du repas, la leptine entraîne la satiété et le signal de la fin de l'apport alimentaire. L'insuline, produite dans le pancréas, provoque aussi la satiété lorsque la concentration de sucre dans le sang dépasse un certain 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