

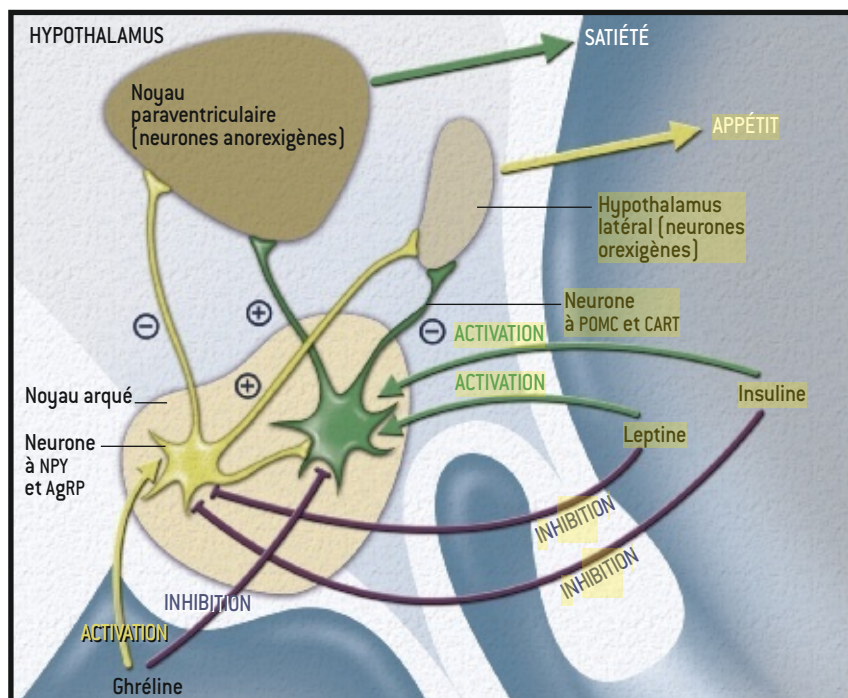
dont la leptine, qui contribuent à la régulation de la masse grasse. En excès à la fin du repas, la leptine entraîne la satiété et le signal de la fin de l'apport alimentaire. L'insuline, produite dans le pancréas, provoque aussi la satiété lorsque la concentration de sucre dans le sang dépasse un certain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

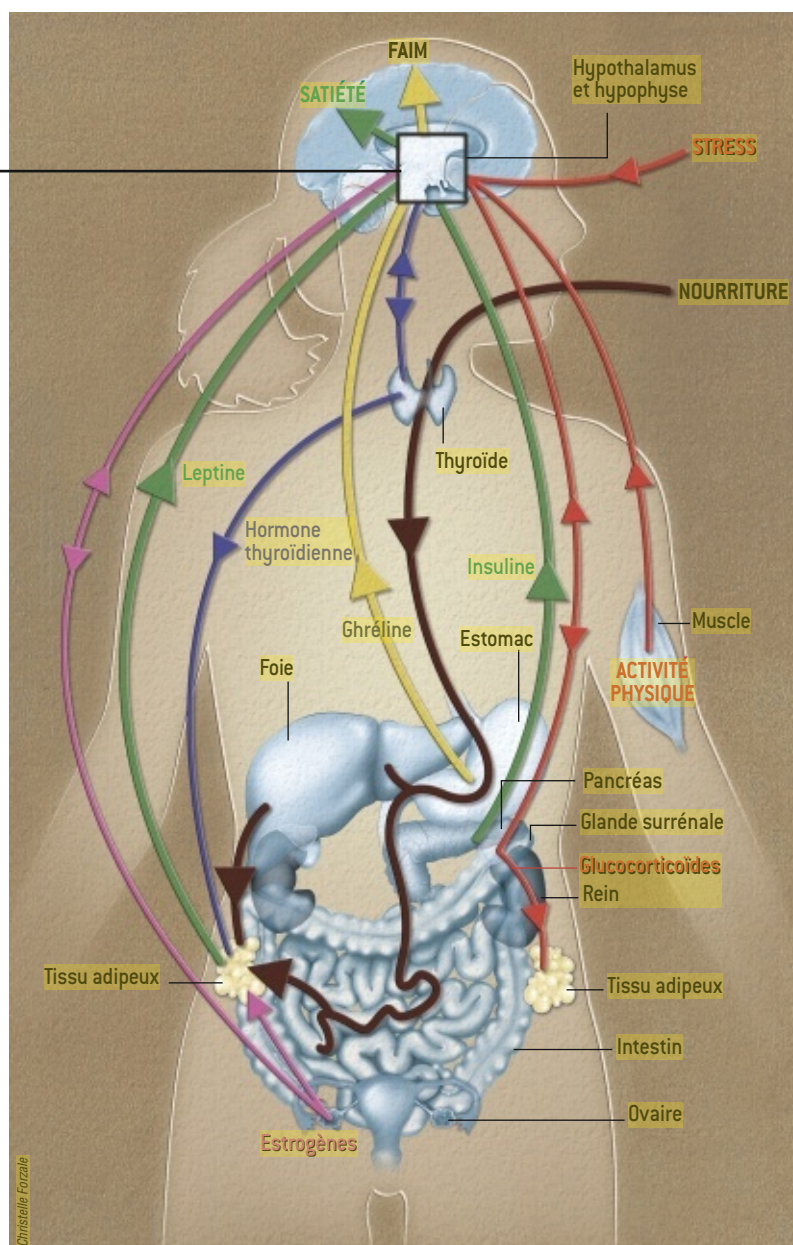
■ SYNDROME MÉTABOLIQUE

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 estrogènes 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