

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 distilbène 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.