

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 –

LES ÉTAPES PERTURBÉES

Les perturbateurs endocriniens peuvent modifier le métabolisme en agissant à de multiples étapes de chaque voie hormonale impliquée dans le métabolisme. Voici ces étapes, décrites ici pour la voie thyroïdienne.

- 1 Les perturbateurs endocriniens peuvent fausser les données métaboliques enregistrées comme référence par l'hypothalamus lors du développement fœtal, modifiant à vie le métabolisme.
- 2 Ils peuvent bloquer la synthèse des hormones (ici une hormone thyroïdienne) au sein de la glande correspondante (ici la thyroïde).
- 3 Les hormones sont transportées par des protéines. Les perturbateurs peuvent être transportés par ces protéines à la place des hormones, ce qui empêche le transport des hormones et augmente la concentration d'hormones libres dans le sang, faussant l'information reçue par le cerveau.

- 4 Dans les tissus cibles, les hormones se lient à un récepteur spécifique, qui active la transcription d'un gène cible en se liant à son promoteur (une séquence en amont du gène qui déclenche la transcription). Les perturbateurs se lient au récepteur à la place de l'hormone et soit déclenchent la transcription, soit l'empêchent. Ils peuvent aussi bloquer la transcription en modulant le recrutement des co-activateurs ou des corépresseurs, qui régulent la transcription.

- 5 Les perturbateurs peuvent bloquer ou activer les enzymes de dégradation des hormones, ce qui modifie leur concentration dans le sang : l'information transmise au cerveau est incorrecte.

Circulation vers d'autres tissus cibles (foie, muscles, cerveau) et dégradation du surplus