

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

reux 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. ■

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-