

Perturbateurs endocriniens : un lien avec l'obésité ?

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation excessive et anormale de graisse dans le corps, entraînant des effets nocifs sur la santé. Cette affection a atteint des proportions épidémiques avec, seulement pour l'Europe, la moitié de la population souffrant de surpoids et un tiers souffrant d'obésité. Bien que la nutrition (ingestion de calories) et le mode de vie (exercice physique) soient considérés universellement comme les facteurs prédominants, d'autres influences environnementales sont également susceptibles de jouer un rôle dans le développement de l'obésité. Un élément proposé contribuant à l'augmentation de l'obésité est l'exposition aux produits chimiques perturbateurs endocriniens (PE). Les PE sont des produits chimiques qui altèrent le fonctionnement normal des hormones ou des molécules de signalisation dans l'organisme. Alors que bon nombre des premiers travaux sur la perturbation endocrinienne se focalisaient sur les effets en matière de reproduction (cf. perturbation de l'activité normale de nos hormones sexuelles, les œstrogènes et androgènes, ...), l'hypothèse selon laquelle les produits chimiques pourraient affecter l'homéostasie en matière de poids (appelés obésogènes ou perturbateurs métaboliques) a émergé plus récemment de différentes lignes de recherche.

Mécanismes plausibles

Les hormones fonctionnent principalement au travers de leur interaction avec leurs récepteurs, qui peuvent être classés en deux grands groupes : les récepteurs membranaires (qui réagissent essentiellement aux hormones peptidiques) et les récepteurs nucléaires (RN), qui sont activés par interaction avec des petites hormones lipophiles telles que les stéroïdes sexuels. Les PE peuvent comporter divers mécanismes d'action, toutefois, de nombreux PE étant de petits composés lipophiles, la voie privilégiée est leur interaction directe avec un RN donné, entraînant la perturbation ou la modulation de l'expression des gènes en aval.

Plusieurs RN sont liés au métabolisme et à l'obésité. Tout d'abord, en ce qui concerne le récepteur d'œstrogènes, les périodes à faible taux d'œstrogènes peuvent entraîner une augmentation des tissus adipeux, et l'ER α (un isotype du récepteur d'œstrogènes (*estrogen receptor*, ER)) semble y faire office de médiateur. Par contre, lors du développement, les œstrogènes contribuent à une augmentation du nombre d'adipocytes, ou cellules de graisse. D'autre part, les taux d'androgènes sont liés à un indice de masse corporelle (BMI) plus bas chez les hommes. Des PE agissant comme des œstrogènes sont le bisphénol A (BPA), le diéthylstilbestrol, les alkylphénols, certains pesticides, ... Plusieurs PE bloquent le fonctionnement normal du récepteur d'androgènes, on les appelle 'antagonistes' ou 'anti-androgènes'. Citons par exemple certains phthalates, les alkylphénols et certains pesticides (Casals-casas & Desvergne, 2011; Grün & Blumberg, 2009).

De plus, les hormones thyroïdiennes (TH) et leurs récepteurs (TR α et β) sont étroitement associés au métabolisme basal. Outre les récepteurs, les perturbateurs thyroïdiens peuvent viser ou interférer avec la synthèse de la hormone thyroïdienne, la synthèse et le métabolisme des TH, l'assimilation de l'iode, le transport des TH, ... ce qui peut entraîner une modification des taux de TH dans le sérum. Des taux élevés de TH accélèrent le métabolisme, augmentent la lipolyse et provoquent une perte de poids, l'effet opposé étant observé avec des niveaux peu élevés de TH. Un certain nombre de PE, incluant les phthalates, le BPA, les retardateurs de flamme, ... sont suspectés d'être des perturbateurs thyroïdiens et de réduire le taux d'hormones thyroïdiennes en circulation (Zoeller et al., 2010; Grün & Blumberg, 2009).

En outre, les glucocorticoïdes, agissant au travers des récepteurs de glucocorticoïdes (GR1 et 2), permettent à l'organisme de réagir de façon adéquate aux stress physiques ou émotionnels en stimulant la gluconéogenèse,

augmentant ainsi les taux de glucose dans le sang, et mobilisant l'oxydation des acides gras. Outre le BPA et le phthalate de dicyclohexyle, de nombreux composés pharmaceutiques interagissent avec ces récepteurs (Sargis et al., 2010).

L'aspect le plus important est que les PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes, les principaux isotypes étant PPAR α et PPAR γ) jouent des rôles critiques dans l'adipogenèse et le métabolisme des lipides. Le but premier des PPAR α est la régulation de l'homéostasie énergétique, ils activent le catabolisme des acides gras et augmentent la gluconéogenèse. La stimulation des PPAR α au cours du développement serait susceptible d'entraîner une obésité à des stades ultérieurs. Les PPAR γ sont décrits comme les principaux régulateurs du développement de cellules adipeuses, avec une activation requise pour la différenciation adipocytaire et le stockage des graisses, ils améliorent également la sensibilité à l'insuline. Il a été prouvé qu'une variété de produits chimiques se lient et sont activés avec, par exemple, des composés perfluoroalkylés, qui se lient principalement aux PPAR α , et avec des organotines, ainsi que certains phthalates ou leurs métabolites tels que le MEHP, qui se lient principalement aux PPAR γ (Hatch et al., 2010; Feige et al., 2007; OECD draft, 2011).

Récemment, le AhR (récepteur d'hydrocarbure d'aryle), bien connu comme étant le récepteur des composés de type dioxine, a été impliqué comme étant un autre régulateur du métabolisme. Les mécanismes ne sont pas encore bien décrits, mais une diaphonie avec l'ER et le PPAR γ pourrait être impliquée en influençant leur expression (Casals-casas & Desvergne, 2011). met de ER en PPAR γ door hun expressie te beïnvloeden, is mogelijk (Casals-casas & Desvergne, 2011).

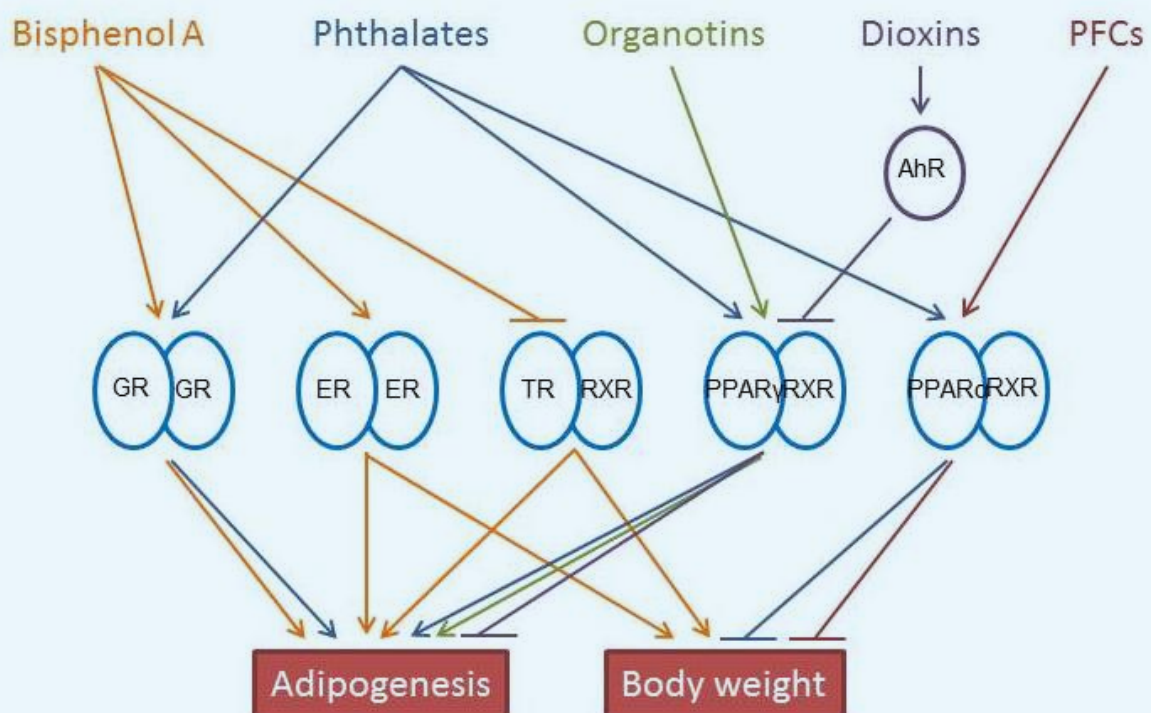


Figure 1: Les perturbateurs endocriniens interagissent avec plusieurs récepteurs nucléaires et avec le récepteur d'aryl hydrocarbon (AhR). PFCs: composés perfluoroalkylés, ER: récepteur d'œstrogènes, GR: récepteur de glucocorticoïdes, TR: récepteur thyroïdiennes, PPAR α / γ : récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes, RXR: récepteur rétinolide x.

Preuves épidémiologiques et *in vivo* : quelques exemples

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont associé l'exposition aux pesticides à l'obésité et au syndrome métabolique. Par exemple, l'exposition *in utero* (ou fœtale) au dichlorodiphényl-dichloroéthylène (DDE) et à l'hexachlorobenzène est associée à un BMI plus élevé chez les femmes et les enfants. Un résultat similaire a été observé pour le diéthylstilbestrol dans un modèle animal. Une corrélation positive avec le BMI a également été observée pour le nonylphénol mesuré dans les tissus adipeux des femmes et les taux sanguins de BPA. Plusieurs métabolites de phthalates sont également associés à une obésité abdominale chez les mâles adultes. (Casals-casas & Desvergne, 2011; Diamanti-Kandarakis et al., 2009)

Les produits pharmaceutiques obésogènes les plus connus sont les thiazolidinediones, utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Ces composés sont associés à une prise de poids chez l'homme via l'activation des PPAR γ . De plus, les métabolites de phthalates dans l'urine humaine sont corrélés à une augmentation du tour de taille et du BMI (Casals-casas & Desvergne, 2011). L'organotine et la tributyltine induisent une adipogenèse dans des modèles de culture cellulaire et augmentent la masse adipeuse *in vivo* chez deux organismes modèles vertébrés, les grenouilles et les souris (Grun et al., 2006). Cependant, pour la tributyltine, aucune donnée épidémiologique n'est disponible concernant l'exposition humaine.

Dépistage des candidats obésogènes

Le PPAR γ étant le régulateur le plus important dans l'adipogenèse et le métabolisme des graisses, le dépistage d'activité au travers de ce récepteur est une bonne manière de commencer la recherche. Traditionnellement, un *transactivation reporter assay* peut dépister les liants possibles aux PPAR γ (à la fois agonistes ou antagonistes). Cela consiste en une lignée cellulaire dans laquelle sont exprimés le récepteur PPAR γ humain et un gène rapporteur sensible au PPAR γ (le plus souvent la luciférase). Des essais similaires existent concernant les interactions possibles avec les autres RN mentionnés (OECD draft, 2011).

Cependant, un effet observé dans un test de transactivation ne prouve pas que le composé spécifique est obésogène. De plus, la lignée de cellules préadipeuses de la souris peut être utilisée (cellules 3T3-L1). Cette lignée cellulaire peut être induite pour différencier et accumuler les graisses. Pour plusieurs composés comme le 4-nonylphénol, le BPA, les organotines, ... une accumulation de lipides et une différenciation adipocytaire ont effectivement été observées dans ces cellules (Li et al., 2011). Néanmoins, cela ne signifie pas nécessairement que les changements de différenciation sont dus à une activation des PPAR γ , vu qu'ils peuvent être induits par différentes voies, par exemple ces cellules contiennent aussi des récepteurs ER et GR (OECD draft, 2011).

Une alternative est *le zebrafish obesogenic test* récemment mis au point, l'adiposité y est mesurée en utilisant une sonde fluorescente qui pointe les gouttelettes de lipides. Le poisson zébré est l'un des modèles les plus importants en toxicologie environnementale et il est en train de devenir un modèle majeur pour les études en matière de santé humaine et de maladie. Une augmentation de l'adiposité a été observée dans ce modèle à la fois pour le BPA et pour la tributyltine (Tingaud-Sequeira et al., 2011).

Bien que tous les tests précédents puissent également être utilisés pour analyser les mélanges ou les extraits, ils peuvent seulement indiquer un possible caractère obésogène. Même si nous disposons de preuves attestant que les PE peuvent jouer un rôle dans l'obésité et que certains mécanismes existent bel et bien, il reste toujours difficile de prédire leurs effets sur la santé humaine. De nombreux PE peuvent interagir avec différents récepteurs hormonaux (par exemple le BPA et les phthalates) et il existe un phénomène de diaphonie entre récepteurs. Des expérimentations sur des modèles de mammifères sont à cet effet encore nécessaires, de préférence en combinaison avec un bio monitoring humain.

Heidi Demaegdt, CODA-CERVA Tervuren
heidi.demaegdt@coda-cerva.be

Lectures intéressantes

- Casals-Casas, C. and B. Desvergne, Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*, 2011. 73: p. 135-62.
- Diamanti-Kandarakis, E., et al., Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009. 30(4): p. 293-342.
- Feige, J.N., et al., The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem*, 2007. 282(26): p. 19152-66.
- Grun, F., et al., Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol*, 2006. 20(9): p. 2141-55.
- Grun, F. and B. Blumberg, Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol*, 2009. 23(8): p. 1127-34.
- Hatch, E.E., Nelson, J. W., Stahlhut, R. W., Webster, T. F., Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int J Androl*, 2010. 33(2): p. 324-32.
- Li, X., J. Ycaza, and B. Blumberg, The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011.
- OECD document, Draft Detailed Review Paper: State of the Science on Novel In Vitro and In Vivo Screening and Testing Methods and Endpoints for Evaluating Endocrine Disruptors. 2011.
- Sargis, R.M., Johnson, D. N., Choudhury, R. A., Brady, M. J., Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring)*, 2010. 18(7): p. 1283-8.
- Tingaud-Sequeira, A., N. Ouadah, and P.J. Babin, Zebrafish obesogenic test: a tool for screening molecules that target adiposity. *J Lipid Res*, 2011. 52(9): p. 1765-72.
- Zoeller, T.R., Environmental chemicals targeting thyroid. *Hormones (Athens)*, 2010. 9(1): p. 28-40.

