

L'obésité est une pandémie qui a atteint des proportions mondiales, affectant tous les pays¹. L'augmentation la plus spectaculaire de l'incidence de l'obésité s'est produite au cours des cinq dernières décennies. L'étude ObEpi dévoile non seulement une augmentation du poids moyen en France, mais aussi du tour de taille, passé de 84,6 cm en 1997, à 86,2 cm en 2000 et 87,2 cm en 2003. La situation est encore plus alarmante chez les enfants. En 1965, 3% avaient un excès pondéral. Cette proportion a doublé tous les quinze ans, pour atteindre 6 % dans les années 1980, 10 à 14 % en 1996 et 16 % en 2000². Selon les définitions internationales, il y aurait actuellement en France 18 % d'enfants en surpoids, dont environ 3 % d'obèses. Dans certains pays, la prévalence de l'obésité infantile dépasse celle des adultes³. L'obésité et l'indice de masse corporelle élevé (IMC) ne sont pas seulement des problèmes esthétiques. Il est urgent de comprendre tous les facteurs contribuant à l'obésité afin de mieux mettre en œuvre des approches efficaces de prévention et de traitement qui se sont jusqu'à présent révélées insatisfaisant.

La crise du Covid-19 est venue questionner nos ordres de priorité et a relancé le débat public sur l'importance de nombreux aspects de la qualité et de la durabilité de la vie humaine et notamment la santé. La cruelle réalité du terrain, tristement confortée par les études françaises et internationales, démontrent que les personnes souffrant d'obésité ont été sévèrement touchés par la pandémie.

Dans ce contexte, l'impact de l'environnement obésogène dans lequel la société évolue désormais prend non seulement tout son sens mais nous apporte également la preuve de l'urgence à agir en matière de santé environnementale. La maladie obésité, qui se saurait se résumer au discours simpliste alimentation/sédentarité, trouve notamment ses racines dans le bouleversement des métabolismes impactés par l'exposition aux produits chimiques.

Les obésogènes ont été définis fonctionnellement comme des produits chimiques qui conduisent à une accumulation accrue de tissu adipeux blanc, in vivo, après exposition. Ainsi, on peut affirmer que la plupart des obésogènes sont un sous-ensemble d'une plus grande classe de produits chimiques appelés produits chimiques perturbant le

1 World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva, Switzerland: Fact Sheet, World Health Organization; 2018.

2 Enquête Obépi 2003, Institut Roche de l'Obésité, INSERM, Hôtel-dieu, SOFRES.

3 GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years.

métabolisme, qui ne sont pas tous des obésogènes⁴.

Nous résumons ici ce que l'on sait des mécanismes sous-jacents à l'action des obésogènes. Il convient de discuter des nouveaux obésogènes identifiés et des produits chimiques potentiellement obésogènes.

De nombreux obésogènes qui ont été identifiés à l'aide d'études in vivo agissent par le biais de mécanismes dépendants des récepteurs des hormones nucléaires, tout comme nombre de ceux détectés à l'aide de tests d'adipogenèse⁵ in vitro.

Les modifications épigénétiques du génome sont un mécanisme par lequel des facteurs environnementaux, tels que l'exposition aux produits chimiques, peuvent altérer l'expression des gènes et conduire à des résultats indésirables. De nombreuses modifications épigénétiques ont été observées après l'exposition à l'obésogène.

De nombreux produits chimiques environnementaux, y compris des obésogènes connus, ont entraîné des modifications épigénétiques in vivo et altéré les signatures épigénétiques et les phénotypes d'obésité dans les générations non exposées. Il est suggéré que de telles épimutations peuvent être héritées et que les expositions chimiques au cours du développement fœtal peuvent induire des changements épigénétiques dans la lignée germinale conduisant à des phénotypes observés dans les générations suivantes.

Bien que le domaine de l'environnement obésogène n'ait que quinze ans, il devient clair que les expositions aux produits chimiques peuvent être des contributeurs importants à la pandémie d'obésité. De nombreux progrès ont été réalisés dans les mécanismes potentiels sous-jacents à l'action de l'obésogène et comment l'exposition à l'obésogène peut prédisposer les humains et les animaux à l'obésité. Étant donné que certains de ces produits chimiques peuvent avoir des effets multigénérationnels ou transgénérationnels, leur identification devrait être un objectif urgent de santé publique.

L'hypothèse obésogène

L'explication médicale prédominante continue d'être que l'obésité est le résultat d'un simple déséquilibre entre un apport calorique excessif et une dépense énergétique insuffisante⁶ - le bilan énergétique ou le modèle «calories entrantes, calories sortantes». Cependant, des études récentes ont démontré que ce paradigme simple ne peut pas expliquer l'augmentation de l'IMC observée ces dernières années. Une étude analysant les données de l'enquête américaine sur la santé et la nutrition du centre américain des statistiques en santé, a comparé l'IMC entre les adultes américains en 1988 et 2006 et a constaté, pour une même quantité d'apport énergétique et une même dépense énergétique⁷, une augmentation de 2,3 kg / m² de l'IMC des adultes en 2006 par rapport à 1988. De plus, la qualité des calories glucidiques consommées (charge glycémique élevée vs faible) semble être plus importante que la quantité totale de calories consommées. On pense généralement que la génétique est associée à l'obésité; cependant, les variantes génétiques connues ne peuvent expliquer que 2,7% de la variation individuelle de l'IMC. Par conséquent, les deux explications les plus couramment données - génétique et bilan

4 Papalou O, Kandaraki EA, Papadakis G, Diamanti-Kandaraki E. Endocrine disrupting chemicals: an occult mediator of metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:112

5 Lee MK, Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125(Suppl 3):44-57.

6 Brown RE, Sharma AM, Ardern CI, Mirdamadi P, Mirdamadi P, Kuk JL. Secular differences in the association between caloric intake, macronutrient intake, and physical activity. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098-1103.

7 Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond "calories in, calories out". *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098-1103.

énergétique - ne peuvent pas expliquer pleinement les augmentations substantielles de l'incidence de l'obésité observées dans le monde.

De multiples facteurs environnementaux peuvent affecter la sensibilité à l'obésité.⁸

Il s'agit notamment de la composition du microbiome⁹ intestinal, du stress et des rythmes circadiens perturbés, pour n'en nommer que quelques-uns. Les facteurs de stress¹⁰ environnementaux rencontrés pendant le développement du fœtus ont des impacts importants sur la sensibilité à l'obésité plus tard dans la vie. Par exemple, les mères qui étaient dans leur premier et deuxième trimestre de grossesse pendant la famine au Pays Bas de 1944 à 1945 ont donné naissance à des enfants qui étaient prédisposés à l'obésité par rapport aux mères non exposées à la famine pendant la grossesse¹¹. Il a également été démontré que le tabagisme maternel pendant la grossesse entraîne une prédisposition à l'obésité¹².

En 2003, Jerry Heindel a mis pour la première fois sur la même carte les produits chimiques perturbateurs du système endocrinien¹³ (PE) et l'obésité. Son idée découle d'une proposition faite à l'origine par Paula Baillie-Hamilton selon laquelle l'augmentation de l'utilisation de produits chimiques depuis la Seconde Guerre mondiale était responsable de l'augmentation rapide de l'obésité au cours de la même période¹⁴. Bien qu'à l'époque, il ne puisse pas lier scientifiquement l'utilisation accrue de produits chimiques, à l'obésité, la proposition de Heindel selon laquelle les PE pourraient influencer l'obésité était raisonnable car presque tous les aspects du contrôle de l'appétit, de la satiété, du métabolisme et du stockage des graisses sont réglementés par le système endocrinien. La proposition de Heindel a finalement déclenché des recherches dans le domaine de l'obésité parmi les chercheurs travaillant déjà sur les PE.

L'idée des PE en tant que facteurs d'obésité ne s'est cristallisée que lorsqu'il a été reconnu que certains PE pouvaient activer des récepteurs hormonaux nucléaires importants pour le développement des adipocytes blancs, tels que le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes γ (PPAR γ)¹⁵. Un autre soutien est venu des conclusions selon lesquelles les PE tels que le tributylétain (TBT) pourraient conduire à une adipogenèse accrue dans les modèles de culture cellulaire¹⁶, se lier à et activer PPAR γ et son partenaire hétérodimérique, le récepteur 9-cis rétinoïde X (RXR), *in vitro*¹⁷ et conduisent à une augmentation de l'adiposité *in vivo*. L'identification des produits chimiques qui ont activé PPAR γ pour favoriser la différenciation des adipocytes et l'accumulation de tissu adipeux blanc a conduit à la formation du terme *obésogène*¹⁸.

8 Heindel JJ, Blumberg B. Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:89–106.

9 Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2126–2132.

10 Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*. 2007;23(11-12):887–894.

11 Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*. 1976;295(7):349–353.

12 Shan Z, Rehm CD, Rogers G, et al. Trends in dietary carbohydrate, protein, and fat intake and diet quality among US adults, 1999–2016. *JAMA*. 2019;322(12):1178–1187.

13 Heindel JJ. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicol Sci*. 2003;76(2):247–249.

14 Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med*. 2002;8(2):185–192.

15 Hurst CH, Waxman DJ. Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters. *Toxicol Sci*. 2003;74(2):297–308.

16 Inadera H, Shimomura A. Environmental chemical tributyltin augments adipocyte differentiation. *Toxicol Lett*. 2005;159(3):226–234.

17 Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S, Nakanishi T, Nishikawa J.

Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor pathway. *Mol Pharmacol*. 2005;67(3):766–774.

18 Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006;147(6)

Les obésogènes ont été définis fonctionnellement comme des produits chimiques qui conduisent à une accumulation accrue de tissu adipeux blanc, *in vivo*¹⁹, après exposition. L'hypothèse de l'environnement obésogène soutient que l'exposition à l'obésogène est un facteur sous-reconnu et sous-étudié dans la pandémie d'obésité²⁰. Bien que l'hypothèse de l'obésogène ait été initialement controversée, de nombreux produits chimiques connus pour être obésogènes dans les modèles animaux sont aujourd'hui largement associés par les chercheurs à une augmentation de la prévalence de l'obésité, de l'IMC et du poids corporel chez l'homme. La recherche dans ce domaine a pris de l'ampleur et de nombreux examens récents ont résumé les aspects de la recherche^{21 22} sur les obésogènes.

Il a été reconnu par la suite que les obésogènes peuvent avoir des effets plus divers sur le métabolisme que simplement contribuer à l'obésité; bien que l'obésité puisse être un facteur clé de tels effets. Il s'agit notamment du diabète de type 2, de la stéatose hépatique non alcoolique et du contrôle central du métabolisme.

Ainsi, on peut affirmer que la plupart des obésogènes sont un sous-ensemble d'une plus grande classe de produits chimiques appelés produits chimiques perturbant le métabolisme, qui ne sont pas tous des obésogènes²³.

Effets et mécanismes classiques des obésogènes

Les obésogènes affectent la différenciation des adipocytes blancs, *in vitro*, et le stockage des graisses, *in vivo*, dans plusieurs organismes modèles. Nous distinguons les obésogènes de bonne foi qui induisent un poids accru de tissu adipeux blanc, *in vivo*, des obésogènes potentiels qui peuvent induire l'adipogenèse, *in vitro*, mais il n'a pas encore été démontré qu'ils induisent une accumulation de tissu adipeux blanc *in vivo*. De nombreux composés potentiellement obésogènes ont été identifiés à l'aide de tests *in vitro* qui évaluent la capacité des produits chimiques candidats à promouvoir la différenciation des lignées cellulaires établies telles que les préadipocytes²⁴ 3T3-L1 ou les cellules souches stromales mésenchymateuses multipotentes humaines dans des adipocytes²⁵ matures. De nombreux produits chimiques qui favorisent la différenciation des adipocytes blancs dans ces tests activent PPAR γ et / ou la protéine RXR. Cela n'est pas surprenant car l'hétérodimère PPAR γ : la protéine RXR est considéré comme le «maître régulateur de l'adipogenèse»²⁶.

Suppl):S50–S55.

19 Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol*. 2006;20(9):2141–2155.

20 Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011;93(1):34–50

21 Chamorro-García R, Blumberg B. Current research approaches and challenges in the obesogen field. *Front Endocrinol(Lausanne)*. 2019;10:167.

22 Darbre PD. Endocrine disruptors and obesity. *Curr Obes Rep*. 2017;6(1):18–27.

23 Papalou O, Kandaraki EA, Papadakis G, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disrupting chemicals: an occult mediator of metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:112

24 Pereira-Fernandes A, Demaegdts H, Vandermeiren K, et al. Evaluation of a screening system for obesogenic compounds: screening of endocrine disrupting compounds and evaluation of the PPAR dependency of the effect. *PloS One*. 2013;8(10):e77481

25 Foley B, Doheny DL, Black MB, et al. Editor's highlight: screening toxicant prioritized chemicals for PPAR γ function in a human adipose-derived stem cell model of adipogenesis. *Toxicol Sci*. 2017;155(1):85–100

26 Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ . *Annu Rev Biochem*. 2008;77:289–312.

L'un des obésogènes les mieux caractérisés est l'organoétain, le TBT.

Les organostanniques sont largement utilisés dans l'industrie et dans une certaine mesure dans l'agriculture. L'exposition humaine aux organostanniques peut se produire par l'alimentation, comme les fruits de mer contaminés par le TBT utilisés dans les applications de transport maritime, ou comme fongicides pour les papeteries et les systèmes d'eau industriels²⁷. L'utilisation du triphénylétain comme fongicide et acaricide sur les cultures vivrières et une source importante d'exposition humaine²⁸.

Le TBT contamine les plastiques en chlorure de polyvinyle et des organostanniques se trouvent dans des échantillons de poussière domestique^{29 30}.

Le TBT se lie et active PPAR γ et la protéine RXR à des niveaux pertinents pour l'environnement (nanomolaire; nM), favorisant l'adipogenèse et l'accumulation de lipides. Les cellules souches mésenchymateuses humaines et les préadipocytes 3T3-L1 ont été induits à se différencier en adipocytes blancs via une voie dépendante de PPAR γ après exposition à des niveaux nM de TBT³¹. L'exposition prénatale au TBT détourne les cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse de préférence vers la lignée adipeuse et loin de la lignée osseuse³².

L'exposition prénatale et / ou périnatale au TBT chez la souris a entraîné une augmentation de la graisse corporelle chez la progéniture³³. Le TBT a également induit une obésité chez la souris des deux sexes lorsqu'elle a été traitée à tout âge³⁴. Des effets similaires ont été observés chez le rat, le poisson rouge³⁵ et le poisson zèbre. Par conséquent, les effets obésogènes de l'exposition au TBT, sur le plan du développement et à l'âge adulte, sont bien étayés dans la littérature à travers les systèmes modèles.

Une étude longitudinale de cohorte finlandaise a associé positivement les niveaux de TBT placentaire à la prise de poids du nourrisson, un facteur de risque établi d'obésité chez l'adulte³⁶.

Une analyse récente des données de l'enquête américaine sur la santé et la nutrition a révélé un lien étroit entre les niveaux urinaires ayant un taux élevé d'étain et le

27 Lagadic L, Katsiadaki I, Bieber R, et al. Tributyltin: advancing the science on assessing endocrine disruption with an unconventional endocrine-disrupting compound. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2018;245:65–127.

28 Golub M, Doherty J. Triphenyltin as a potential human endocrine disruptor. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2004;7(4):281–295.

29 Fromme H, Mattulat A, Lahrz T, Rüdén H. Occurrence of organotin compounds in house dust in Berlin (Germany). *Chemosphere*. 2005;58(10):1377–1383.

30 Kannan K, Takahashi S, Fujiwara N, Mizukawa H, Tanabe S. Organotin compounds, including butyltins and octyltins, in house dust from Albany, New York, USA. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2010;58(4):901–907.

31 Li X, Ycaza J, Blumberg B. 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;127(1-2):9–15.

32 Yanik SC, Baker AH, Mann KK, Schlezinger JJ. Organotins are potent activators of PPAR γ and adipocyte differentiation in bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Toxicol Sci*. 2011;122(2):476–488.

33 Chamorro-Garcia R, Diaz-Castillo C, Shoucri BM, et al. Ancestral perinatal obesogen exposure results in a transgenerational thrifty phenotype in mice. *Nat Commun*. 2017;8(1):2012.

34 Bo E, Viglietti-Panzica C, Panzica GC. Acute exposure to tributyltin induces c-fos activation in the hypothalamic arcuate nucleus of adult male mice. *Neurotoxicology*. 2011;32(2):277–280.

35 Zhang J, Sun P, Yang F, Kong T, Zhang R. Tributyltin disrupts feeding and energy metabolism in the goldfish (*Carassius auratus*). *Chemosphere*. 2016;152:221–228.

36 Rantakokko P, Main KM, Wohlfart-Veje C, et al. Association of placenta organotin concentrations with growth and ponderal index in 110 newborn boys from Finland during the first 18 months of life: a cohort study. *Environ Health*. 2014;13(1):45.

diabète³⁷. L'exposition humaine à l'étain³⁸ est omniprésente, et il vient d'être démontré que les récipients en plastique pour échantillons lient fortement les organostanniques (en particulier le TBT), nuisant fortement à la récupération. Par conséquent, les études antérieures sur les niveaux d'organoétain dans des échantillons humains³⁹ ont probablement considérablement sous-estimé les niveaux de TBT en raison de leur utilisation de récipients en plastique pendant le traitement et l'analyse.

Une étude clinique récente qui confirme l'hypothèse obésogène a révélé que les personnes ayant des taux élevés en produits chimiques perfluorés dans le sang avaient des métaboliques au repos plus faibles et retrouvaient du poids plus rapidement après un régime que celles ayant les niveaux les plus bas⁴⁰.

En accord avec les prédictions des études sur les rongeurs, le même groupe a montré que les humains avec les taux élevés de composés perfluoroalkyles avaient une densité minérale osseuse plus faible au départ et ont perdu plus rapidement la densité minérale osseuse dans un essai de perte de poids⁴¹.

Des effets obésogènes similaires ont été observés avec d'autres produits chimiques environnementaux, tels que les phtalates, les polluants organiques persistants et les composants des plastiques et des résines époxy. Le phtalate MEHP (phtalate de mono-2-éthylhexyle) a induit une adipogenèse dans les préadipocytes 3T3-L1 via l'activation de PPAR γ ⁴². Le DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle) a induit l'expression de gènes adipogènes in vivo et d'un phénotype d'obésité chez la souris après une exposition périnatale. L'exposition prénatale⁴³ au bisphénol A (BPA) a été liée à divers effets néfastes sur la santé, notamment des problèmes de reproduction et de comportement, une prise de graisse chez la souris et le rat⁴⁴ et d'autres effets métaboliques tels que le diabète de type 2⁴⁵. Certaines données confirment la possibilité que le BPA influence l'adipogenèse en tant qu'agoniste PPAR γ , bien que le BPA soit un activateur relativement faible du PPAR γ in vitro⁴⁶. D'autres ont proposé que le BPA puisse induire ses effets obésogènes indirectement via sa capacité à se lier aux récepteurs des œstrogènes et à interférer avec

37 Liu B, Sun Y, Lehmler HJ, Bao W. Association between urinary tin concentration and diabetes in nationally representative sample of US adults. *J Diabetes*. 2018;10(12):977–983.

38 Lehmler HJ, Gadogbe M, Liu B, Bao W. Environmental tin exposure in a nationally representative sample of U.S. adults and children: the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2014. *Environ Pollut*. 2018;240:599–606.

39 National Toxicology Program (NTP). NTP research report on organotin and total tin levels in Danish women of reproductive age. NTP Research Report Series. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. Research Report 2; 2016.

40 Liu G, Dhana K, Furtado JD, et al. Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: a prospective study. *PLoS Med*. 2018;15(2):e1002502.

41 Hu Y, Liu G, Rood J, et al. Perfluoroalkyl substances and changes in bone mineral density: a prospective analysis in the POUNDSLOST study. *Environ Res*. 2019;179(Pt A):108775

42 Feige JN, Gelman L, Rossi D, et al. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem*. 2007;282(26):19152–19166.

43 Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One*. 2013;8(1):e55387.

44 Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol A increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atheroscler Thromb*. 2007;14(5):245–252.

45 Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Quesada I, Nadal Á. Bisphenol-A treatment during pregnancy in mice: a new window of susceptibility for the development of diabetes in mothers later in life. *Endocrinology*.

46 Ahmed S, Atlas E. Bisphenol S- and bisphenol A-induced adipogenesis of murine preadipocytes occurs through direct peroxisome proliferator-activated receptor γ activation. *Int J Obes (Lond)*.

la signalisation des œstrogènes⁴⁷.

Les effets des obésogènes agissant par le biais d'autres récepteurs nucléaires tels que le récepteur des glucocorticoïdes, les récepteurs des œstrogènes et les récepteurs des androgènes ont été signalés et discutés en détail ailleurs.

Plus récemment, il a été observé qu'une exposition chronique de 52 semaines de souris mâles à un mélange de 6 pesticides couramment utilisés en France, à des doses équivalentes à l'apport quotidien tolérable de chaque pesticide, entraînait une augmentation du poids corporel, du poids en Tissu adipeux blanc⁴⁸.

De leurs côtés, les souris femelles exposées de façon similaire présentaient une glycémie à jeun élevée, une augmentation du rapport du glutathion réduit au glutathion oxydé dans le foie et des niveaux perturbés de métabolites urinaires liés au microbiome. La perte du récepteur xénobiotique constitutif du récepteur androstane (CAR) a empêché le gain de poids corporel et les changements dans le métabolisme du glucose chez les souris mâles, tandis que les femelles ont présenté une toxicité accrue, des poids corporels plus élevés et des taux de mortalité élevés en l'absence de CAR.

De nombreux obésogènes qui ont été identifiés à l'aide d'études in vivo agissent par le biais de mécanismes dépendants des récepteurs des hormones nucléaires, tout comme nombre de ceux détectés à l'aide de tests d'adipogenèse⁴⁹ in vitro. De plus, une interaction entre les récepteurs nucléaires et une diaphonie entre les voies de signalisation a été rapportée⁵⁰.

Mécanismes de l'action de l'obésogène: au-delà du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes γ

Étant donné que de nombreux obésogènes connus activent le PPAR γ et induisent l'adipogenèse, l'activation du PPAR γ est généralement considérée comme un mécanisme majeur par lequel les obésogènes peuvent contribuer à l'obésité. PPAR γ continue d'être le récepteur le plus souvent ciblé dans les tests de dépistage des obésogènes⁵¹. Cependant, des études récentes ont démontré des mécanismes alternatifs et nouveaux d'action de l'obésogène. Ceux-ci comprennent l'activation de la protéine RXR pour induire l'engagement de la lignée adipocytaire et nuire à la santé des adipocytes⁵², l'activation de plusieurs autres récepteurs nucléaires, l'induction de modifications épigénétiques dans les tissus adipeux⁵³, l'altération de l'accessibilité ou de l'architecture de la chromatine⁵⁴, et induction d'une dysbiose du microbiome intestinal⁵⁵.

Ainsi, les obésogènes ont un spectre d'actions large et diversifié. Cette section traite de

47 Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*.

48 Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Régnier M, et al. Metabolic effects of a chronic dietary exposure to a low-dose pesticide cocktail in mice: sexual dimorphism and role of the constitutive androstane receptor. *Environ Health Perspect*.

49 Lee MK, Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125(Suppl 3):44–57.

50 Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:135–162.

51 Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPAR γ as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;127(1-2):4–8.

52 Shoucri BM, Hung VT, Chamorro-García R, Shioda T, Blumberg B. Retinoid X receptor activation during adipogenesis of female mesenchymal stem cells programs a dysfunctional adipocyte. *Endocrinology*. 2018;159(8):2863–2883.

53 King SE, Nilsson E, Beck D, Skinner MK. Adipocyte epigenetic alterations and potential therapeutic targets in transgenerationally inherited lean and obese phenotypes following ancestral exposures. *Adipocyte*. 2019;8(1):362–378.

54 Diaz-Castillo C, Chamorro-García R, Shioda T, Blumberg B. Transgenerational self-reconstruction of disrupted chromatin organization after exposure to an environmental stressor in mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):13057.

55 Wang D, Yan S, Yan J, et al. Effects of triphenyl phosphate exposure during fetal development on obesity and metabolic dysfunctions in adult mice: impaired lipid metabolism and intestinal dysbiosis. *Environ Pollut*. 2019;246:630–638.

certains mécanismes indépendants de PPAR γ de l'action des obésogènes. Un résumé des mécanismes connus et proposés par lesquels les obésogènes peuvent agir, ainsi que leurs effets possibles, est illustré dans le schéma ci-dessous.

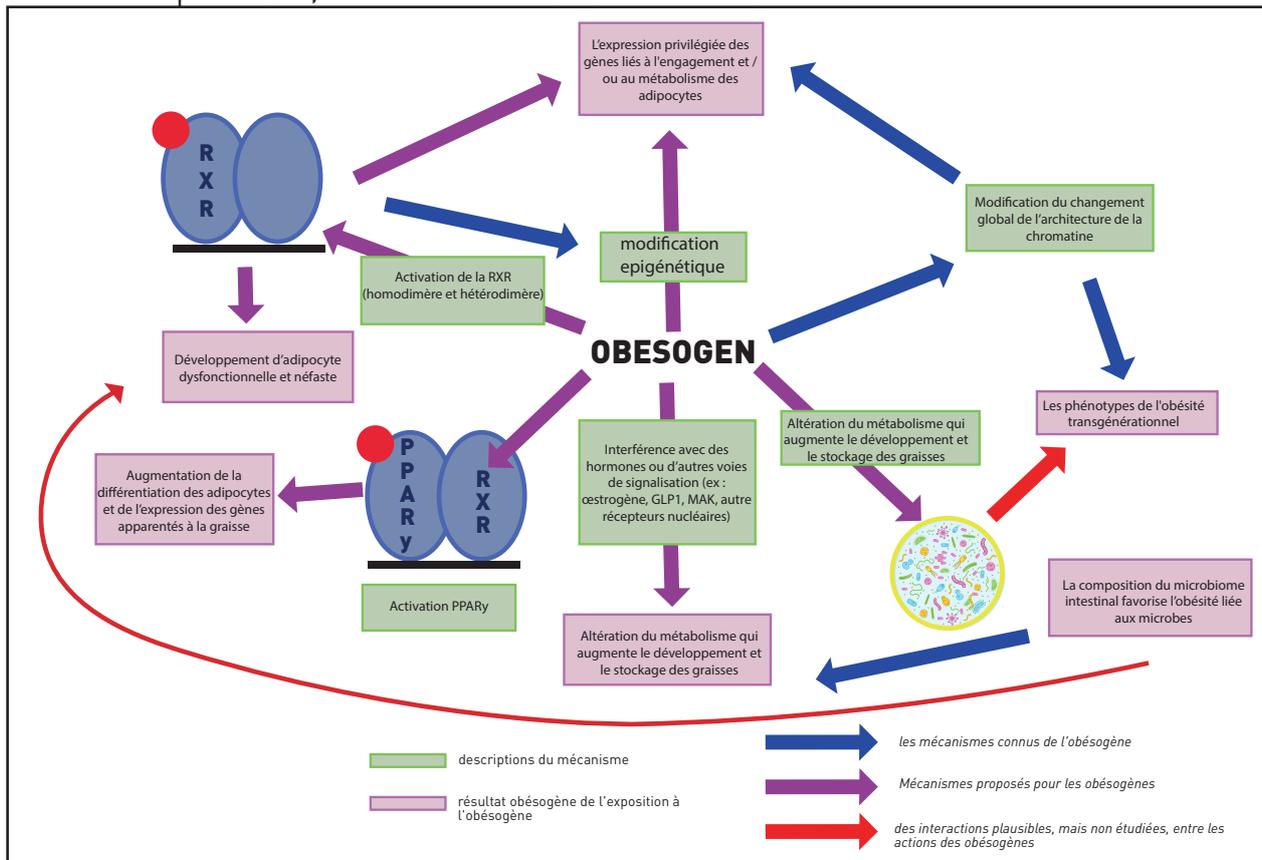


Schéma des mécanismes et effets connus et proposés de l'exposition aux obésogènes. Les mécanismes connus par lesquels les obésogènes agissent sont illustrés par des flèches violettes pleines. Les mécanismes proposés sont indiqués par des flèches bleues. Les interactions plausibles, mais non étudiées, entre les actions obésogènes sont indiquées par des flèches rouges. Les mécanismes connus sont décrits dans des encadrés verts et les résultats des expositions aux obésogènes sont indiqués dans des encadrés roses.

Engagement des adipocytes

Il a été démontré que le TBT se lie à et active la protéine RXR, qui est un partenaire hétérodimère obligatoire pour de nombreux récepteurs nucléaires, y compris PPAR γ ⁵⁶. Le TBT, ainsi que des activateurs sélectifs de la protéine RXR (rexinoïdes), pourraient engager des CSM de souris femelles dans la lignée adipocytaire en activant la protéine RXR, alors que l'activation pharmacologique sélective du PPAR γ ne le pouvait pas. Il a été proposé que l'activation de la protéine RXR dans les CSM inhibe l'expression de l'amplificateur de zeste 2, la sous-unité catalytique du complexe répresseur polycomb 2, qui dépose la marque de triméthylation de l'histone 3 lysine 27 répressive (H3K27me3) sur la chromatine. La perte de H3K27me3 dans les cellules souches mésenchymateuses traitées par le TBT près de gènes importants pour l'engagement adipogène a conduit à une expression accrue de ces gènes, ce qui explique en grande partie l'engagement accru de ces MSC envers la lignée adipeuse. Ces résultats ont également démontré que l'activation TBT de la protéine RXR

56 Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell. 2014;157(1):255–266.

peut induire des modifications épigénomiques, révélant un nouveau mode d'action pour ce toxique bien connu.

Santé des adipocytes

Les adipocytes ont des fonctions importantes dans le maintien de la santé métabolique, y compris l'absorption du glucose et des triglycérides dans la circulation sanguine en réponse à l'insuline. La perturbation de la fonction adipocytaire contribue à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2. Shane Regnier et ses collègues de l'Université de Chicago ont d'abord montré que les adipocytes induits à se différencier des cellules 3T3-L1 par le TBT étaient fonctionnellement distincts des adipocytes induits par l'activateur PPAR γ , la troglitazone⁵⁷. Il est généralement admis que les activateurs sélectifs de PPAR γ , tels que la troglitazone et la rosiglitazone, favorisent le développement d'adipocytes blancs sains *in vitro* et *in vivo*⁵⁸. Les adipocytes blancs sains sont caractérisés par une sensibilité à l'insuline; production d'adipokines sensibilisantes à l'insuline et anti-inflammatoires telles que l'adiponectine, l'apéline et le facteur de croissance des fibroblastes 21; normoxie; et une expression faible ou nulle des gènes marqueurs inflammatoires ou fibrotiques. Les adipocytes blancs sains ont la capacité de se transformer en adipocytes beiges lorsqu'ils sont traités avec l'hormone thyroïdienne, une exposition au froid ou des agonistes des récepteurs β 3-adrénergiques. Ces adipocytes thermogéniques expriment des gènes tels que Ucp1 pour dissocier la phosphorylation oxydative de la production d'adénosine 50-triphosphate, conduisant à la production de chaleur.

L'activation de la protéine RXR par le TBT et d'autres rétinoides a non seulement entraîné une augmentation de l'engagement adipogène, mais les adipocytes traités avec du TBT ou des rétinoides lors de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses⁵⁹ étaient dysfonctionnels. Ces adipocytes présentaient une altération de l'absorption du glucose et de la signalisation de l'insuline, une expression accrue des marqueurs inflammatoires et fibrotiques, une fonction respiratoire réduite et une expression réduite des gènes marqueurs des adipocytes beige / brun tels que Ucp1, Elovl3, Cidea et PPAR α lorsqu'ils étaient stimulés par l'hormone thyroïdienne.

Le TBT n'a pas non plus induit de gènes marqueurs caractéristiques des adipocytes thermogéniques beige / brun dans une analyse transcriptomique des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse. Il existe également des preuves que d'autres obésogènes peuvent altérer la thermogénèse *in vivo*. Par exemple, l'exposition périnatale à l'obésogène DDT a entraîné une altération de la thermogénèse dans le tissu adipeux brun, entraînant une température corporelle plus basse et une sensibilité accrue à la résistance à l'insuline⁶⁰.

57 Regnier SM, El-Hashani E, Kamau W, Zhang X, Massad NL, Sargis RM. Tributyltin differentially promotes development of a phenotypically distinct adipocyte. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(9):1864–1871.

58 Sharma AM, Staels B. Review: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue—understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):386–395.

59 Kim S, Li A, Monti S, Schlezinger JJ. Tributyltin induces a transcriptional response without a beige adipocyte signature in adipocyte models. *Arch Toxicol*. 2018;92(9):2859–2874.

60 La Merrill M, Karey E, Moshier E, et al. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS One*. 2014;9(7):e103337

Ensemble, ces résultats ont révélé un nouveau mécanisme d'action de l'obésogène indépendant de l'activation de PPAR γ . Ils ont également démontré que certains adipocytes induits par l'obésogène peuvent être dysfonctionnels, aggravant les effets négatifs de la promotion d'une accumulation accrue de graisse blanche.

Dysbiose du microbiome intestinal

Un mécanisme relativement inexploré par lequel l'exposition à l'obésogène pourrait prédisposer les individus exposés à l'obésité consiste à modifier le microbiome intestinal. Il est bien établi que l'obésité est associée à la composition du microbiome intestinal. La transplantation du microbiome intestinal d'individus obèses peut induire l'obésité chez des souris exemptes de germes. En revanche, la transplantation du microbiome⁶¹ d'un individu maigre a favorisé un phénotype maigre dans des expériences similaires. La transplantation du microbiome de donneurs maigres a amélioré les paramètres métaboliques chez les receveurs atteints du syndrome métabolique⁶².

De nombreux xénobiotiques, y compris des obésogènes connus, ont induit des changements dans la composition du microbiome intestinal⁶³. Par exemple, l'exposition au BPA a entraîné une augmentation de la prévalence des protéobactéries et des hélicobactéries ainsi qu'une réduction des clostridies dans le microbiote intestinal des souris exposées, mais l'étude n'a pas cherché à savoir si le microbiome altéré était directement associé à des paramètres métaboliques.

L'exposition au TBT a été associée à des modifications du microbiome intestinal chez la souris, y compris une augmentation de la prévalence des protéobactéries et des Helicobacteriaceae, et une diminution de la prévalence des Clostridia, Bifidobacteriaceae et Lactobacillaceae. L'exposition au phosphate de triphényle a augmenté l'abondance d'Erysipelotrichia et de Bacilli et a également diminué la prévalence de Clostridia. Dysbiose microbienne intestinale chez la souris après exposition au phosphate de triphényle ou au TBT a été associée à une accumulation accrue de graisses ou à un métabolisme lipidique modifié.

En outre, les métabolites microbiens ont été identifiés comme des ligands agonistes pour le récepteur d'hydrocarbure aryle (AhR)⁶⁴.

La promotion de l'activité AhR a inhibé l'adipogenèse⁶⁵, l'obésité et la stéatose hépatique chez les souris mâles et femelles⁶⁶ et protégé des effets d'un régime riche en graisses⁶⁷. L'inhibition de l'expression ou de l'action d'AhR a favorisé l'obésité et la stéatose hépatique.

Le «schéma alimentaire occidental» est fortement associé à l'obésité, et plusieurs études récentes ont démontré que les composants du régime alimentaire occidental (par exemple, les aliments ultra-transformés, les additifs alimentaires, les édulcorants artificiels)

61 Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3(4):213–223

62 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913–916.e7.

63 Lai KP, Chung YT, Li R, Wan HT, Wong CK. Bisphenol A alters gut microbiome: Comparative metagenomics analysis. *Environ Pollut*. 2016;218:923–930.

64 Ji J, Qu H. Cross-regulatory circuit between AHR and microbiota. *Curr Drug Metab*. 2019;20(1):4–8.

65 Dou H, Duan Y, Zhang X, et al. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) regulates adipocyte differentiation by assembling CRL4B ubiquitin ligase to target PPAR γ for proteasomal degradation. *J Biol Chem*. 2019;294(48):18504–18515

66 Moyer BJ, Rojas IY, Kerley-Hamilton JS, et al. Obesity and fatty liver are prevented by inhibition of the aryl hydrocarbon receptor in both female and male mice. *Nutr Res*. 2017;44:38–50

67 Xu CX, Wang C, Zhang ZM, et al. Aryl hydrocarbon receptor deficiency protects mice from diet-induced adiposity and metabolic disorder through increased energy expenditure. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1300–1309.

peuvent perturber le microbiome⁶⁸ intestinal.

Il a été récemment démontré que deux émulsifiants alimentaires courants, la carboxyméthylcellulose et le P-80, induisent une inflammation intestinale et perturbent le microbiome intestinal, entraînant un syndrome métabolique chez la souris ainsi qu'une augmentation du poids corporel et du poids du dépôt WAT⁶⁹.

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la perturbation de la composition du microbiome intestinal pourrait être un nouveau mécanisme par lequel l'exposition à l'obésogène peut favoriser l'obésité. Ils révèlent également que les additifs alimentaires courants constituent une nouvelle classe d'obésogènes qui nécessitent une enquête plus approfondie.

Mécanismes possibles sous-jacents aux effets transgénérationnels de l'exposition aux obésogènes

Un résultat intrigant est que les effets de l'exposition précoce à l'obésogène peuvent être transmis aux générations futures. Lorsque des femelles enceintes de souris F0 ont été traitées avec du TBT, les animaux F1 ont été exposés sous forme d'embryons et F2 ont été exposés sous forme de cellules germinales dans F1.

F3 et les générations suivantes n'ont pas été exposées; les effets sur ces générations sont considérés comme transgénérationnels et permanents⁷⁰. Il a été démontré que les effets du traitement TBT sur l'obésité étaient transgénérationnels et pouvaient être détectés chez les descendants F1, F2, F3 et F4 de souris F0 exposées pendant la grossesse ou pendant la grossesse et l'allaitement. Fait intéressant, l'obésité transgénérationnelle n'a pas été observée dans des expériences similaires utilisant le puissant activateur PPAR γ rosiglitazone; par conséquent, des voies en plus de PPAR γ peuvent être nécessaires pour produire le phénotype transgénérationnel.

Alternativement, il pourrait être possible que les adipocytes «malsains» produits par l'exposition au TBT soient responsables des phénotypes transgénérationnels dans le tissu adipeux; c'est un domaine mûr pour une étude future. Il a été proposé que l'exposition à l'obésogène puisse reprogrammer en permanence les cellules souches mésenchymateuses pour favoriser la lignée adipeuse. L'expression des gènes dans les cellules souches mésenchymateuses prélevées sur des souris de génération F1 à F3 après une exposition à F0 tout au long de la grossesse était également biaisée vers la lignée adipogène. Il est suggéré que l'exposition au TBT favorisait des changements épigénomiques favorisant le développement de l'obésité; ainsi, cela peut être un exemple d'un événement de programmation maternelle conduisant à un phénotype à vie.

En plus du TBT, des effets héréditaires de plusieurs produits chimiques environnementaux sur l'obésité ont été démontrés, bien qu'à des doses relativement élevées. Les composants en plastique tels que le BPA, les phtalates de diéthylhexyle et de dibutyle, le pesticide méthoxychlore⁷¹, un mélange mixte d'hydrocarbures⁷² (carburéacteur JP-8)

68 Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western diet-microbiomehost interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients*. 2018;10(3):365.

69 Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519(7541):92-96

70 Janesick AS, Shioda T, Blumberg B. Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;398(1-2):31-35.

71 Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson EE, Skinner MK. Pesticide methoxychlor promotes the epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease through the female germline. *PLoS One*. 2014;9(7):e102091.

72 Tracey R, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Hydrocarbons (jet fuel JP-8) induce epigenetic transgenerational inheritance of

et le pesticide autrefois largement utilisé, le DDT⁷³, ont tous induit une transgénération d'obésité chez le rat, observée chez les descendants F3 et / ou F4 suite à une exposition obésogène prénatale ou périnatale ancestrale aux mères F0. Les mécanismes qui sous-tendent ces effets transgénérationnels restent flous. Certains mécanismes proposés pour les effets transgénérationnels de l'exposition aux obésogènes sont discutés dans cette section et illustrés dans le schéma précédent. Les effets transgénérationnels de l'exposition aux obésogènes sont particulièrement préoccupants car les paradigmes actuels d'évaluation des risques ne considèrent pas cette «toxicologie générationnelle»⁷⁴.

Modifications épigénétiques

Les modifications épigénétiques du génome sont un mécanisme par lequel des facteurs environnementaux, tels que l'exposition aux produits chimiques, peuvent altérer l'expression des gènes et conduire à des résultats indésirables. De nombreuses modifications épigénétiques ont été observées après l'exposition à l'obésogène. Par exemple, l'obésogène TBT a induit des changements globaux de la méthylation de l'ADN et de la méthylation⁷⁵ des histones *in vitro*.

De nombreux produits chimiques environnementaux, y compris des obésogènes connus, ont entraîné des modifications épigénétiques *in vivo* et altéré les signatures épigénétiques et les phénotypes d'obésité dans les générations non exposées. Il est suggéré que de telles épimutations⁷⁶ peuvent être héritées et que les expositions chimiques au cours du développement fœtal peuvent induire des changements épigénétiques dans la lignée germinale conduisant à des phénotypes observés dans les générations suivantes⁷⁷.

Certains soutiennent qu'une altération de la méthylation de l'ADN elle-même peut être transmise d'une génération à l'autre⁷⁸, mais d'autres contestent ces résultats et soutiennent que la méthylation de l'ADN n'est pas facilement héritable.

En effet, le zygote subit un effacement à l'échelle du génome des marques épigénétiques peu de temps après la fécondation, et les cellules germinales en développement subissent une vague supplémentaire de déméthylation globale à mesure qu'elles mûrissent.

Ces étapes de déméthylation⁷⁹ globale à la fois dans le génome du zygote et dans la lignée germinale en développement empêcheraient probablement l'héritage de la plupart des marques de méthylation de l'ADN altérées. Il y a une discussion sur une méthylation⁸⁰ de l'ADN échappant à la reprogrammation dans un mécanisme «semblable à l'empreinte»; cependant, la présence de méthylation de l'ADN sur des sites particuliers n'a pas été

obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *Reprod Toxicol.* 2013;36:104–116.

73 Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Med.* 2013;11:228

74 Nilsson EE, Sadler-Riggelman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet.* 2018;4(2):dvy016.

75 Bastos Sales L, Kamstra JH, Cenijn PH, van Rijt LS, Hamers T, Legler J. Effects of endocrine disrupting chemicals on *in vitro* global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicol In Vitro.* 2013;27(6):1634–1643.

76 Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005;308(5727):1466–1469.

77 Nilsson EE, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease susceptibility. *Transl Res.* 015;165(1):12–17.

78 Hanson MA, Skinner MK. Developmental origins of epigenetic transgenerational inheritance. 2016;2(1):dvw002.

79 Eckersley-Maslin MA, Alda-Catalinas C, Reik W. Dynamics of the epigenetic landscape during the maternal-to-zygotic transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(7):436–450.

80 Iqbal K, Tran DA, Li AX, et al. Deleterious effects of endocrine disruptors are corrected in the mammalian germline by epigenome reprogramming. *Genome Biol.* 2015;16:59.

démontrée d'une génération à l'autre.

En effet, le contraire a été démontré; il y a peu, voire aucune cohérence dans la méthylation de l'ADN entre les générations et entre les tissus dans les expériences transgénérationnelles^{81 82}. Le consensus d'une variété d'expositions est qu'une altération de la méthylation de l'ADN peut être détectée dans la génération F3 et au-delà dans des expériences transgénérationnelles, mais un mécanisme plausible pour la façon dont ces changements sont transmis à travers les générations fait défaut.

En plus de la méthylation de l'ADN, d'autres types de changements épigénétiques ont été observés à la suite d'une exposition chimique ancestrale. Les modifications des histones sont capables d'induire des changements dans le conditionnement de la chromatine et, par conséquent, l'accessibilité à l'ADN et l'expression des gènes. Dans la lignée germinale mâle, la majorité des histones sont retirées lors de la spermatogenèse.

Cependant, 5 à 15% des histones sont conservées dans le sperme des mammifères. L'analyse du sperme de rats F3 exposés par le passé au pesticide DDT ou au fongicide vinclozoline a révélé des sites différentiels supplémentaires de rétention d'histone pour l'histone H3 par rapport au sperme des animaux de la lignée témoin F3⁸³. La rétention d'histones dans le sperme peut être affectée par l'exposition aux toxiques environnementaux et peut être transmise à des générations non exposées.

L'expression d'ARN non codant (ARNnc) est un autre type de changement épigénétique qui a été observé dans les expériences transgénérationnelles. Plus de 200 petits ARN non codants (sncRNA) exprimés de manière différentielle ont été identifiés dans le sperme entre des rats F3 exposés à la vinclozoline par le passé par rapport aux témoins⁸⁴. Certains de ces sncRNA dérégulés étaient en corrélation avec les profils d'ARN messenger observés dans les tissus malades chez les animaux exposés à la vinclozoline.

Accessibilité à la chromatine

Une explication potentielle de la façon dont les changements épigénomiques sont observés dans les générations non exposées a été récemment proposée. Dans ce modèle, l'exposition au TBT a induit des changements globaux dans l'organisation de la chromatine qui ont entraîné des changements dans la méthylation de l'ADN. L'analyse épigénétique du tissu adipeux des souris mâles obèses F4 exposées de façon ancestrale à l'obésogène TBT a révélé plus de 10 000 régions où la méthylation a été modifiée chez 4 animaux sur 4 du groupe TBT par rapport aux témoins. Cependant, aucune de ces régions n'était étroitement associée aux promoteurs de gènes dont l'expression était altérée chez ces animaux. Lorsque la méthylation a été analysée d'une manière différente, en évaluant des blocs plus grands de régions différentiellement méthylées dans l'ADN génomique avec la même direction de méthylation, le résultat était différent. Ces régions ont été appelées blocs méthylés différentiellement isodirectionnellement, ou isoDMB. Les isoDMB hypométhylés ont été associés à une surexpression de gènes liés au métabolisme, tels que la leptine, dans le tissu adipeux des souris F4 traditionnellement exposées au TBT.

81 Ben Maamar M, King SE, Nilsson E, Beck D, Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance of parent-of-origin allelic transmission of outcross pathology and sperm epimutations. *Dev Biol.* 2020;458(1):106–119.

82 Luján S, Caroppo E, Niederberger C, et al. Sperm DNA methylation epimutation biomarkers for male infertility and FSH therapeutic responsiveness. *Sci Rep.* 2019;9(1):16786.

83 Ben Maamar M, Sadler-Riggelman I, Beck D, Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance of altered sperm histone retention sites. *Sci Rep.* 2018;8(1):5308.

84 Skinner MK, Ben Maamar M, Sadler-Riggelman I, et al. Alterations in sperm DNA methylation, non-coding RNA and histone retention associate with DDT-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Epigenetics Chromatin.*

L'étude de l'accessibilité à la chromatine du sperme des souris F3 ou F4 a révélé que les isoDMB hypométhylés dans le tissu adipeux blanc coïncidaient avec une diminution de l'accessibilité à la chromatine dans les mêmes régions du sperme. Il a été proposé que l'exposition au TBT modifie l'architecture de la chromatine, ce qui entraîne une diminution de l'accessibilité à la chromatine des régions où se trouvent des gènes importants pour le métabolisme, produisant un «phénotype économe».

Une analyse plus approfondie du foie, des CSM et du tissu adipeux blanc provenant de la même expérience a révélé que les transcriptomes des tissus de souris traditionnellement exposés au TBT présentaient un biais dans l'expression des gènes liés à l'organisation de la chromatine, à l'organisation des chromosomes et aux processus métaboliques par rapport au groupe témoin et que ces différences s'étaient étalées sur les générations (F3, F4), les types de tissus (foie, CSM, WAT) et l'ontogenèse (mésoderme vs endoderme). Les auteurs ont déduit que l'exposition au TBT a perturbé l'organisation de la chromatine et des chromosomes et que cette structure perturbée a pu s'auto-reconstruire dans les générations suivantes, tout comme la structure normale est capable de le faire chez les témoins. Dans ce modèle, la structure de la chromatine perturbée entraîne des altérations de la méthylation de l'ADN, de la rétention des histones et de l'expression des ARN messagers ainsi que des ARNc plutôt que ces altérations épigénomiques sont héritées directement. Cependant, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette structure perturbée et comment elle pourrait se reconstruire dans les générations suivantes restent inconnus à l'heure actuelle.

Obésogènes nouvelles découvertes (nouvelles menaces)

Les obésogènes ont été largement examinés ces dernières années et plusieurs publications rapportent et classent les obésogènes connus⁸⁵. D'autres produits chimiques sont en train d'être identifiés qui pourraient agir comme obésogènes in vitro et in vivo. Cette section résume les résultats récents concernant les nouveaux obésogènes potentiels et comment leur action (lorsqu'elle est connue) se compare à celle des obésogènes modèles, tels que le TBT.

Dibutylétain

Le dibutylétain (DBT) est le principal produit de dégradation du TBT in vivo et est plus répandu dans l'environnement que le TBT en raison de sa présence à des concentrations importantes (jusqu'à 3% p/p) dans les plastiques en chlorure de polyvinyle (PVC)⁸⁶. Il a été démontré que le DBT s'infiltré dans l'eau potable à partir de tuyaux en PVC et, par conséquent, peut présenter un danger pour l'homme⁸⁷. Le DBT a activé les mêmes récepteurs que le TBT et induit des préadipocytes⁸⁸ 3T3-L1 et des cellules souches mésenchymateuses humains et murins pour se différencier en adipocytes. De plus, l'exposition périnatale au DBT a entraîné une augmentation du poids de WAT chez la souris

85 Lee MK, Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(Suppl 3):44–57.

86 Muncke J. Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: an updated review of exposure, effect and risk assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(1-2):118–127.

87 Fristachi A, Xu Y, Rice G, Impellitteri CA, Carlson-Lynch H, Little JC. Using probabilistic modeling to evaluate human exposure to organotin in drinking water transported by polyvinylchloride pipe. *Risk Anal.* 2009;29(11):1615–1628.

88 Milton FA, Lacerda MG, Sinoti SBP, et al. Dibutyltin compounds effects on PPAR γ /RXR α activity, adipogenesis, and inflammation in mammalian cells. *Front Pharmacol.* 2017;8:507.

comparable à celle du TBT⁸⁹ obésogène modèle, bien qu'une dose plus élevée de DBT ait été nécessaire pour obtenir le même effet que le TBT. Étonnamment, la progéniture des mères exposées au DBT a démontré une résistance à l'insuline, un phénotype non observé avec l'exposition au TBT. Cela soulève la possibilité que le DBT puisse engager des mécanismes cellulaires supplémentaires à ceux par lesquels le TBT agit.

Analogues du bisphénol A

Des preuves considérables des effets néfastes sur la santé de l'exposition au BPA ont conduit à des efforts pour produire des plastiques sans BPA⁹⁰. Cependant, des produits chimiques apparentés tels que le bisphénol S (BPS) et le bisphénol F (BPF) sont souvent utilisés pour remplacer le BPA dans ces nouveaux plastiques alors que les entreprises s'efforcent de développer des produits sans BPA⁹¹ mais conservent les processus de fabrication actuels.

La toxicité de ces analogues du BPA est moins bien connue. Certaines études ont démontré que ces bisphénols ont également des propriétés de perturbation endocrinienne similaires au BPA. Fait intéressant, le BPS et les analogues du BPA halogéné ont démontré une activation plus élevée du PPAR γ et une puissance d'induction de l'adipogenèse que le BPA.

Une étude récente a révélé que l'exposition périnatale au BPS provoquait l'obésité chez la souris⁹². Bien que les niveaux d'exposition au BPA aient été significativement associés à l'incidence de l'obésité, les niveaux de BPS et de BPF n'étaient pas liés à l'obésité dans une étude transversale chez les adultes après ajustement en fonction du mode de vie et des facteurs socioéconomiques. Fait intéressant, une nouvelle étude longitudinale de cohorte de naissance a révélé que le BPS et le BPF étaient significativement associés à l'obésité chez les enfants (âgés de 6 à 19 ans), tandis que les niveaux de BPA et de bisphénol total n'étaient pas significativement associés⁹³. Ces résultats suggèrent que le remplacement d'autres bisphénols par le BPA n'est peut-être pas une stratégie efficace pour atténuer les dangers du BPA pour l'homme.

Acrylamide

L'acrylamide est un produit chimique largement utilisé dans la fabrication de papier, de colorant et d'autres produits industriels. Il peut également se former comme un sous-produit involontaire de la cuisson à haute température d'aliments contenant des glucides par friture, cuisson ou rôtissage, qui est probablement la principale source d'exposition humaine⁹⁴. Une étude récente a rapporté que l'exposition à l'acrylamide induisait une accumulation de graisses chez les souris mâles lorsqu'elles étaient nourries avec un

89 Chamorro-García R, Shoucri BM, Willner S, Käch H, Janesick A, Blumberg B. Effects of perinatal exposure to dibutyltin chloride on fat and glucose metabolism in mice, and molecular mechanisms, in vitro. *Environ Health Perspect*. 2018;126(5):057006.

90 Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, et al. Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross-sectional study. *Lancet Planet Health*. 2017;1(3):e114–e122

91 Pelch K, Wignall JA, Goldstone AE, et al. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogue and functional alternatives. *Toxicology*.

92 Ivry Del Moral L, Le Corre L, Poirier H, et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*. 2016;357-358:11–20.

93 Jacobson MH, Woodward M, Bao W, Liu B, Trasande L. Urinary bisphenols and obesity prevalence among U.S. children and adolescents. *J Endocr Soc*. 2019;3(9):1715–1726

94 Ruiz P, Faroon O, Mumtaz M, et al; Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Acrylamide. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20859>

régime riche en graisses⁹⁵. Bien que l'acrylamide ait apparemment augmenté l'expression de PPAR γ , il n'a pas été identifié comme activateur de PPAR γ . Au lieu de cela, c'est que l'acrylamide a agi par les voies de la protéine kinase activée par un mitogène et de l'AMPK-ACC (protéine kinase activée par l'adénosine 5'-monophosphate - acétyl-CoA carboxylase). Des études dans 2 études longitudinales différentes de cohortes de naissance de France⁹⁶ et de Norvège⁹⁷ ont montré que les enfants exposés avant la naissance à des niveaux plus élevés d'acrylamide étaient plus susceptibles de naître petits pour l'âge gestationnel et obèses à l'âge de 3 ans. Des adduits d'hémoglobine à l'acrylamide (HbAA) et au glycidamide (HbGA)⁹⁸ ont été proposés comme biomarqueurs de l'exposition à l'acrylamide chez l'homme. Une analyse des données de l'enquête américaine sur la santé et la nutrition (2003-2006) a démontré une association positive entre les taux d'HbGA et l'obésité, mais une association négative entre l'HbAA et l'obésité⁹⁹.

Tensioactifs

Le sulfosuccinate de dioctyle sodique (DOSS) est couramment utilisé comme émulsifiant alimentaire et comme composant majeur d'un adoucissant en vente libre et couramment recommandé (Colace / Docusate). Le DOSS était également un composant principal des dispersants COREXIT (Corexit Environmental Solutions LLC, Nalco Holding Company) qui ont été utilisés pour nettoyer la marée noire de Deepwater Horizon en 2010¹⁰⁰. DOSS a activé PPAR γ et induit une adipogenèse in vitro¹⁰¹. Une récente étude in vivo chez la souris a montré que l'exposition périnatale des mères enceintes de souris au DOSS entraînait l'obésité chez leur progéniture¹⁰². Un deuxième tensioactif couramment utilisé (et composant de COREXIT), Span-80 (monooléate de sorbitan, Croda International PLC.), a activé le RXR α et induit des préadipocytes 3T3-L1 pour se différencier en adipocytes. Lorsque les cellules 3T3-L1 ont été traitées avec une combinaison de Span-80 et de DOSS, l'induction adipogène était plus importante qu'avec l'un ou l'autre produit chimique individuellement.

Additifs alimentaires

De plus en plus de preuves ont émergé reliant les composants du «régime alimentaire occidental» (par exemple, les ultra-transformés, les additifs alimentaires) à l'obésité. Il a notamment été démontré que les additifs alimentaires couramment utilisés ont un potentiel obésogène. Les émulsifiants alimentaires carboxyméthylcellulose et P-80 (voir

95 Lee HW, Pyo S. Acrylamide induces adipocyte differentiation and obesity in mice. *Chem Biol Interact.* 2019;298:24–34.

96 Kadawathagedara M, Tong ACH, Heude B, et al; The Eden Mother-Child Cohort Study Group. Dietary acrylamide intake during pregnancy and anthropometry at birth in the French EDEN Mother-Child Cohort Study. *Environ Res.* 2016;149:189–196.

97 Kadawathagedara M, Botton J, de Lauzon-Guillain B, et al. Dietary acrylamide intake during pregnancy and postnatal growth and obesity: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environ Int.* 2018;113:325–334

98 Chu PL, Lin LY, Chen PC, Su TC, Lin CY. Negative association between acrylamide exposure and body composition in adults: NHANES, 2003-2004. *Nutr Diabetes.* 2017

99 Huang M, Zhuang P, Jiao J, Wang J, Zhang Y. Association of acrylamide hemoglobin biomarkers with obesity, abdominal obesity and overweight in general US population: NHANES 2003-2006. *Sci Total Environ.* 2018;631–632:589–596.

100 Gray JL, Kanagy LK, Furlong ET, et al. Presence of the Corexit component dioctyl sodium sulfosuccinate in Gulf of Mexico waters after the 2010 Deepwater Horizon oil spill. *Chemosphere.* 2014;95:124–130

101 Temkin AM, Bowers RR, Magaletta ME, et al. Effects of crude oil/dispersant mixture and dispersant components on PPAR γ activity in vitro and in vivo: identification of dioctyl sodium sulfosuccinate (DOSS; CAS #577-11-7) as a probable obesogen. *Environ Health Perspect.* 2016;124(1):112–119

102 Temkin AM, Bowers RR, Ulmer CZ, et al. Increased adiposity, inflammation, metabolic disruption and dyslipidemia in adult male offspring of DOSS treated C57BL/6 dams. *Sci Rep.* 2019;9(1):1530.

la section «Dysbiose du microbiome intestinal») ainsi que DOSS et Span-80 (voir la section «Surfactants») ont induit une adipogenèse in vitro et / ou in vivo. Il a également été démontré que d'autres additifs alimentaires ont un potentiel obésogène. Le conservateur alimentaire largement utilisé, le 3-tert-butyl-4-hydroxyanisole (3-BHA) a induit la différenciation des adipocytes dans les préadipocytes 3T3-L1, et l'exposition au 3-BHA a augmenté l'adiposité et les taux plasmatiques lipidiques chez les souris exposées. Le exhausteur de goût MSG (glutamate monosodique) s'est révélé depuis longtemps être un obésogène in vivo. Deux études ont montré que le MSG pouvait induire ses effets adipogènes en altérant la sécrétion du glucagon-like peptide-1, une hormone importante régulant l'appétit et la satiété et / ou en antagonisant l'action des récepteurs aux androgènes. Ensemble, ces études donnent un aperçu des raisons pour lesquelles la consommation d'aliments hautement transformés entraîne une prise de poids plus importante que la consommation du même nombre de calories provenant des aliments frais. C'est un domaine mûr pour de futures enquêtes.

Pesticides

De nombreux pesticides ou leurs principaux produits de dégradation ont été liés à l'obésité chez les animaux et les humains. Un exemple est le DDT chez le rat et l'homme et son principal produit de dégradation DDE chez l'homme. Bien que le DDT ait été interdit en vertu de la Convention de Stockholm, il persiste dans l'environnement et continue d'être utilisé dans certains pays (en particulier en Afrique). L'obésité induite par le méthoxychlore chez le rat et d'autres pesticides ont été identifiés comme obésogènes candidats. L'insecticide néonicotinoïde largement utilisé, l'imidaclopride, s'est récemment révélé induire la différenciation des préadipocytes 3T3-L1 en adipocytes¹⁰³ (mesurée par l'accumulation de lipides et l'expression des gènes marqueurs) et de promouvoir l'obésité induite par un régime riche en graisses chez la souris¹⁰⁴. Le glyphosate, l'herbicide le plus utilisé au monde, a provoqué l'obésité chez les descendants F2 et F3 de rats femelles F0 exposés pendant la gestation. L'herbicide quizalofop-p-éthyl induit l'adipogenèse dans les préadipocytes 3T3-L1. Divers autres produits agrochimiques ont induit une adipogenèse dans les préadipocytes 3T3-L1 et dans les cellules souches mésenchymateuses de souris et d'humains. Bien que le potentiel de bon nombre de ces produits agrochimiques à promouvoir l'obésité in vivo¹⁰⁵ n'ait pas encore été exploré, l'utilisation intensive de ces produits chimiques et l'exposition humaine généralisée via la consommation d'aliments indiquent que de telles études seront importantes pour comprendre les contributions de l'exposition agrochimique à l'obésité. .

Directions futures

Bien que le domaine de l'environnement obésogène n'ait que quinze ans, il devient clair que les expositions aux produits chimiques peuvent être des contributeurs importants à la pandémie d'obésité. De nombreux progrès ont été réalisés dans les mécanismes potentiels sous-jacents à l'action de l'obésogène et comment l'exposition à l'obésogène

103 Sun Z, Yang X, Liu QS, et al. Butylated hydroxyanisole isomers induce distinct adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Hazard Mater.* 2019;379:120794.

104 Sun Q, Xiao X, Kim Y, et al. Imidacloprid promotes high fat diet-induced adiposity and insulin resistance in male C57BL/6J mice. *J Agric Food Chem.* 2016;64(49):9293–9306.

105 Matsuyama S, Oki Y, Yokoki Y. Obesity induced by monosodium glutamate in mice. *Natl Inst Anim Health Q (Tokyo).* 1973;13(2):91–101

peut prédisposer les humains et les animaux à l'obésité (Voir schéma). Cependant, nous venons tout juste de gratter la surface et nous devons en savoir beaucoup plus sur le nombre d'obésogènes qui existent, comment ils agissent et comment nous pouvons mieux nous protéger et protéger les générations futures contre leurs effets néfastes. Une combinaison d'études mécanistiques dans des modèles cellulaires et animaux ainsi que d'études longitudinales épidémiologiques et de biosurveillance chez l'homme sera nécessaire pour une évaluation complète des risques et des coûts de ces expositions à la santé publique. Les premières estimations suggèrent que ces coûts pourraient être substantiels¹⁰⁶.

Les effets sexuellement dimorphes des obésogènes sont assez courants. Le premier produit chimique signalé comme obésogène *in vivo* a été l'œstrogène diéthylstilbestrol synthétique, qui n'a provoqué l'obésité après une exposition périnatale que chez des souris femelles adultes. Ces effets pourraient être médiés par les récepteurs des œstrogènes, mais cela reste à démontrer. Le TBT a provoqué une augmentation de la masse grasse chez les deux sexes de la génération F1, mais l'obésité n'a été observée que chez les hommes des générations F2 à F4 et il n'a pas été possible de lier ces effets aux récepteurs des stéroïdes sexuels. De nombreux autres exemples d'effets sexuellement dimorphes de l'exposition aux obésogènes existent dans les modèles animaux. L'incidence de l'obésité augmente chez les deux sexes dans les populations humaines; cependant, l'effet est plus frappant chez les femmes, en particulier aux États-Unis.

Il sera important de comprendre les effets des mélanges sur l'obésité et de savoir si l'exposition combinée des obésogènes interagira de manière synergique. De nombreux obésogènes semblent induire une variété d'effets et, par conséquent, peuvent agir par le biais de multiples mécanismes.

Le TBT, par exemple, active PPAR γ et la protéine RXR, mais induit également des modifications épigénétiques et des changements dans l'architecture de la chromatine. Cependant, on ne sait pas comment ces changements dans l'architecture de la chromatine peuvent être transmis aux générations futures. Il a été démontré que plusieurs produits chimiques provoquent des effets transgénérationnels sur l'obésité, mais nous ne savons pratiquement rien sur la façon dont ces effets se propagent d'une génération à l'autre.

De nombreuses études ont établi que le microbiome peut être lié à des changements épigénétiques¹⁰⁷ ¹⁰⁸. Il est également possible que l'impact des obésogènes sur la pandémie d'obésité soit le résultat d'une exposition à une combinaison d'obésogènes, chacun pouvant agir par une voie différente, plutôt que par une seule voie. De nombreuses études ont montré que les mélanges chimiques peuvent induire une activation plus élevée des récepteurs ou des phénotypes¹⁰⁹ plus forts.

Bien que nous ayons beaucoup appris sur le nombre et la nature des obésogènes et que nous ayons glané des indices sur la façon dont certains agissent nous ne connaissons pas

106 Attina TM, Hauser R, Sathyanarayana S, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):996–1003

107 Qin Y, Roberts JD, Grimm SA, et al. An obesity-associated gut microbiome reprograms the intestinal epigenome and leads to altered colonic gene expression. *Genome Biol.* 2018;19(1):7

108 Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, et al. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics.* 2015;7:112

109 Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, et al. Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reprod Toxicol.* 2012;34(2):237–250.

le spectre complet des obésogènes et leurs mécanismes d'action. Comprendre comment agissent les obésogènes ouvrira la voie à l'identification de nouveaux obésogènes susceptibles d'agir par des mécanismes similaires. Ce qui est nécessaire pour les PE en général, et les obésogènes en particulier, sont de meilleurs systèmes de dépistage qui peuvent identifier les candidats probables pour un dépistage approfondi. L'agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA) a développé une bibliothèque de 4400 produits chimiques uniques (ToxCast et Tox21). Il sera important d'établir des méthodes de dépistage normalisées et harmonisées au niveau international, fiables, robustes et performantes de manière reproductible dans tous les laboratoires. L'Union européenne, dans le cadre de son programme Horizon 2020, a financé huit consortiums internationaux pour développer de tels tests de dépistage afin d'identifier les PE. Trois de ces consortiums se concentrent sur le développement de méthodes pour identifier les produits chimiques perturbant le métabolisme. Ces efforts jetteront les bases des efforts internationaux pour identifier les PE et les obésogènes potentiels. Étant donné que certains de ces produits chimiques peuvent avoir des effets multigénérationnels ou transgénérationnels, leur identification devrait être un objectif urgent de santé publique.

Enfin, on peut se demander dans quelle mesure les effets de l'exposition aux obésogènes peuvent être traités et s'il est possible d'éviter l'exposition à ces produits chimiques. Une conséquence malheureuse de la vie dans une société industrialisée est l'exposition à une pléthore de produits chimiques synthétiques.

Malgré des preuves substantielles des effets généralisés des PE sur les animaux de laboratoire, la faune et les humains, il a été difficile de modifier les politiques publiques pour limiter les expositions.

Il sera sans doute tout aussi difficile de mettre en œuvre des politiques publiques visant à réduire l'exposition aux obésogènes. Il semble beaucoup plus probable que des changements efficaces dans la politique publique soient mieux mis en œuvre au niveau régional et local où l'influence des citoyens concernés est égale ou supérieure à celle des lobbyistes de l'industrie, par rapport au niveau étatique où l'inverse prévaut.

Cela s'est avéré être le cas dans un certain nombre de villes, de départements et de régions qui ont mis en œuvre des politiques visant à réduire considérablement l'exposition aux produits chimiques toxiques, y compris les PE. Dans un avenir prévisible, l'approche la plus efficace sera probablement une action personnelle pour réduire ou éliminer nos expositions. Nous recommandons de mettre en œuvre un «principe de précaution» personnel selon lequel nous prenons des mesures pour éliminer les PE et les obésogènes dans nos propres régimes, produits de soins personnels et modes de vie dans la mesure du possible.

Pour cela, nous demandons au gouvernement français de communiquer largement sur les connaissances actuelles, notamment, comme aux États-Unis, en mettant à disposition aux Françaises et Français une plateforme numérique regroupant les principaux obésogènes identifiés par les chercheurs afin d'encourager des choix de consommation et des comportements respectueux de l'environnement et de la santé. Nous proposons notre aide pour ce travail. De même, nous encourageons l'Etat à accompagner la disponibilité des aliments biologiques frais, des produits de soins personnels sans PE et des produits de nettoyage sans ingrédients toxiques, ainsi qu'une augmentation des mouvements pour réduire l'utilisation de plastiques à usage unique.

Recommandations pour un plan d'action

Il faut refonder notre dispositif en santé, changer de regard, changer de paradigme

- **Mise à disposition des Françaises et des Français d'une plateforme regroupant les principaux obésogènes identifiés par les chercheurs afin d'encourager des choix de consommation et des comportements respectueux de l'environnement et de la santé**
- **Recenser les usages des obésogènes par les différentes filières**
- **Informers le grand public sur les obésogènes**
- **Expliquer les bonnes pratiques et alerter sur les mauvais usages (plastique, cosmétique, etc.)**
- **Étiqueter les produits obésogènes**
- **Alerter sur les risques encourus par les femmes enceintes (principe des 1 000 jours)**
- **Prendre des mesures incitatives pour accompagner les changements**
- **Réglementer l'utilisation des produits obésogènes au niveau européen**
- **Intégrer une formation sur l'obésité dans le cursus des étudiants en médecine, des professionnels de santé et de la petite enfance**
- **Donner des moyens à la formation continue des professionnels de santé**
- **Accroître la recherche sur l'obésité et les perturbateurs endocriniens**

Glossaire

Dysbiose: déséquilibre de l'écosystème bactérien (aussi appelé microbiote) présent dans et sur le corps d'un organisme, notamment le corps humain, dont le microbiote cutané, le microbiote vaginal, le microbiote buccal, et plus particulièrement le microbiote intestinal humain sur lequel se porte en grande partie la recherche actuelle. Ce déséquilibre se traduit souvent par la réduction de diversité en taxa bactériens, la réduction en diversité et richesse génique (métagénomique) et un excès d'un ou plusieurs pathobiontes (bactéries pathogènes du microbiote)

Xénobiotique: substance étrangère à un organisme vivant, qui est parfois considérée comme toxique pour cet organisme. Cette substance n'est donc pas produite par l'organisme et ne vient pas de son alimentation, elle entre dans l'organisme par d'autres moyens: respiration, ingestion, etc. Par exemple, les pesticides ou les additifs alimentaires sont des xénobiotiques toxiques

Abréviations

IMC	Indice de masse corporelle
TAB	Tissu adipeux blanc
AhR	Aryl hydrocarbon receptor (<i>particulièrement exprimé dans l'intestin</i>)
CAR	Constitutif Androstane Receptor (<i>particulièrement exprimé dans le foie et la thyroïde</i>)
CSM	Les cellules souches mésenchymateuses (<i>présentent dans le sang, le cordon ombilical et le tissu embryonnaire</i>)
PPAR γ	Peroxisome proliferator activated receptor γ (<i>particulièrement exprimé dans le tissu adipeux</i>)
RXR	Retinoid X receptor (<i>protéine</i>)
PE	Perturbateurs endocriniens
BPA	Bisphénol A
BPF	Bisphénol F
BPS	Bisphénol S
DBT	Dibutylétain
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEHP	Phtalate de di-2-éthylhexyle (<i>augmenter la flexibilité des plastiques</i>)
MEHP	Phtalate de mono-2-éthylhexyle
DOSS	Sulfosuccinate de dioctyle (<i>émulsifiant alimentaire</i>)
HbAA	Adduit d'hémoglobine d'acrylamide
HbGA	Adduit d'hémoglobine de glycidamide
isoDMBs	Blocs méthylés différenciellement isodirectionnellement
PVC	Chlorure de polyvinyle
TBT	Tributylétain
SPAN 80	Polysorbate 80, émulsifiant (<i>souvent utilisé dans les aliments et les cosmétiques</i>)
MSG	Glutamate monosodique
VOC	Vinclozoline, fongicide (<i>utilisé pour lutter contre les maladies telles que les brûlures, les pourritures et les moisissures dans les vignobles et sur les fruits et légumes</i>)

24, rue Tronchet
75008 Paris

Tél. : 09.54.92.14.70
Tél. : 07.83.23.39.38

www.liguecontrelobesite.org
contact@liguecontrelobesite.org

