



Institut des Sciences
Vétérinaires - Blida

Université Saad
Dahlab Blida - 1



Projet de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Leptine et axe corticotrope

Présenté par :

CHOGUEUR Ouahiba

et

TOUAIBIA Moufida

Devant le jury :

Présidente :	BOUKENAOUI-FERROUK N.	M.C.A.	ISV, Université de Blida - 1
Examinatrice :	CHERGUI N.	M.C.B.	ISV, Université de Blida - 1
Promotrice :	GHOURI I.	M.C.B.	ISV, Université de Blida - 1
Invitée :	HADJ-BEKKOUCHE F.	Professeur	FSB, USTHB, Alger

Année Universitaire : 2019 / 2020

REMERCIEMENTS

Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH, le Très-Haut qui nous a donné le pouvoir, la santé et le courage de réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à Mme HADJ-BEKKOUCHE F., Professeur à la Faculté des Sciences Biologiques (USTHB, Alger), Directrice de Recherche et Chef du Projet de Recherche axé sur les interactions hormonales pour avoir proposé le thème du présent mémoire.

Nous tenons à remercier infiniment notre promotrice, Mme GHOURI Imane pour avoir suivi et dirigé notre Projet de Fin d'Etudes.

Un grand merci également à Mme BOUKENAOUI-FERROUK N., Maître de Conférences A à l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida - 1, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant la présidence de ce jury.

Nous remercions également Mme CHERGUI N., Maître de Conférences B à l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida - 1, pour avoir accepté d'évaluer notre modeste travail.

Nous tenons à remercier également Monsieur le Professeur ABDELLALI M., Chef de l'Unité d'Histologie du Centre Hospitalo-Universitaire Nafissa HAMMOUD (Ex. Parnet), ainsi que Mme KHELIFA Kenza pour leur accueil chaleureux, leur aide et leur soutien.

Merci aussi au personnel de l'Institut des Sciences Vétérinaires de Blida, pour leurs efforts et leur disponibilité tout au long de ces années.

DEDICACES

Je dédie mon Projet de Fin d'Etudes en premier lieu à mes parents qui m'ont conseillée et soutenue tout au long de mes études et qui m'ont accompagnée jusque-là.

Je dédie mon travail également à mon frère unique Mehdi, ma jolie sœur Hayet, sans oublier ma belle-sœur Wahiba.

A toute la famille CHOGUEUR.

A mon binôme Moufida, avec laquelle j'ai eu l'honneur de participer à ce travail.

A mes âmes sœurs et mes vieilles amies de lycée Hind et Sabrina et ma meilleure amie Lydia.

A mes plus belles copines Katba, Ikram, Rafika, Sabrina et mes autres amis avec qui j'ai partagé de bons moments pendant ces 5 années d'université.

- CHOGUEUR OUAHIBA -

DEDICACES

Je dédie ce mémoire,

A mes parents, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance en espérant que votre bénédiction m'accompagnera toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mes frères Sid Ahmed, Abdenacer et Ismail, à ma sœur Rawen, à ma belle-sœur Ikram. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, Le Tout Puissant, vous protège et vous garde.

A mon binôme Ouahiba qui m'a tant soutenue, à qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite.

Au Docteur ESSALHI Mohamed qui m'a toujours donné du courage et qui m'a tant soutenue durant mon stage.

A ma chère Docteur EL HOUARI Ouafa.

A mes Amis, à tous ceux qui me sont chers "Noor Elhouda, Fairouz, Asmaa, Abir, Khadidja Amira et Rafika".

A la mémoire de mes grands-parents à qui je pense très souvent.

A tous les gens qui m'aiment.

RESUME

Ce document est une synthèse bibliographique traitant de la leptine (découverte, récepteurs, transport, voies de signalisation, régulations de l'expression de l'hormone et effets physiologiques), de la surrénale (anatomie, histologie et physiologie) ; ainsi que de l'impact de la leptine sur l'axe corticotrope. La leptine est une hormone peptidique codée par le gène ob. Elle est essentiellement synthétisée et sécrétée par les adipocytes. Son rôle principal est de réguler les apports et les dépenses de l'organisme afin d'assurer l'homéostasie énergétique. La leptine se lie à ses récepteurs Ob-Rs situés au niveau du système nerveux central et dans plusieurs tissus périphériques. Plusieurs facteurs semblent réguler l'expression et la libération de la leptine notamment, la masse corporelle, l'exposition au froid, les glucocorticoïdes, les cytokines, le NPY, l'âge et le sexe. La leptine a un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par inhibition de la stéroïdogénèse directement via ses récepteurs Ob-Rs exprimés au niveau de la corticosurrénale. Par ailleurs, elle exerce une puissante action suppressive sur la sécrétion de glucocorticoïdes en inhibant la libération de CRH hypothalamique et d'ACTH hypophysaire. Elle stimule la prolifération de cellules chromaffines au niveau de la zone médullaire, ainsi que la sécrétion des catécholamines impliquées dans la réponse au stress.

Mots clés : *Leptine, surrénale, axe corticotrope*

الملخص

هذه الذاكرة عبارة عن ملخص بليوغرافي حول اللبتين (الاكتشاف، المستقبلات، النقل، مسارات الإشارات، تنظيم التعبير الهرموني والتأثيرات الفسيولوجية)، الغدة الكظرية (علم التشريح، علم الأنسجة وعلم وظائف الأعضاء)؛ وكذا تأثير اللبتين على المحور القشري. اللبتين هرمون بيتيدي مشفر بواسطة جين Ob. يتم تصنيعه وإفرازه بشكل أساسي من طرف الخلايا الشحمية. دوره الرئيسي هو تنظيم تناول وإفراق الجسم من أجل ضمان توازن الطاقة. يرتبط اللبتين بمستقبلات Ob-Rs المتواجدة في الجهاز العصبي المركزي والعديد من الأنسجة المحيطة. يبدو أن العديد من العوامل تنظم تعبير اللبتين وإفرازه بما في ذلك كتلة الجسم، التعرض للبرد، القشرانيات السكرية، السيبتوكينات، NPY، العمر والجنس. للبتين تأثير كبح على المحور الوطائي - النخامي - الكظري عن طريق تثبيط تكوين الستيرويد مباشرة عبر مستقبلات Ob-R المعبر عنها في مستوى قشرة الغدة الكظرية. علاوة على ذلك، فإنه يمارس عمل قمعي قوي على إفراز الجلوكوكورتيكويد عن طريق تثبيط إطلاق CRH تحت المهاد و ACTH في الغدة النخامية. كما أنه يحفز تكاثر خلايا chromaffin في منطقة النخاع، وكذلك إفراز الكاتيكولامينات المشاركة في الاستجابة للضغط العصبي.

الكلمات المفتاحية: اللبتين، الغدة الكظرية، المحور القشري

ABSTRACT

This document is a bibliographic review on leptin (discovery, receptors, transport, signaling pathways, regulation of hormone expression and physiological effects), adrenal gland (anatomy, histology and physiology); as well as the impact of leptin on the corticotropic axis. Leptin is a peptide hormone encoded by the *ob* gene. It is mainly synthesized and secreted by adipocytes. Its main role is to regulate the intake and expenditure of the body in order to ensure energy homeostasis. Leptin binds to its Ob-Rs receptors located in the central nervous system and peripheral tissues. Several factors appear to regulate leptin expression and release including body mass, exposure to cold, glucocorticoids, cytokines, NPY, age and gender. Leptin has an inhibitory effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by inhibiting steroidogenesis directly via its Ob-Rs receptors expressed in the adrenal cortex. In addition, it exerts a powerful suppressive action on the secretion of glucocorticoids by inhibiting the release of hypothalamic CRH and pituitary ACTH. It stimulates the proliferation of chromaffin cells in the medullary zone, as well as the secretion of catecholamines involved in the stress response.

Key words: *Leptin, adrenal, corticotropic axis*

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RESUME

الملخص

ABSTRACT

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LEPTINE.....	2
1. Généralités	2
2. Historique et découverte	2
3. Gène et récepteurs.....	3
3.1. Gène.....	3
3.2. Récepteurs.....	3
4. Transport de la leptine	5
5. Voies de signalisation	7
5.1. Voie JAK / STAT	8
5.2. Voie MAPK / ERK.....	9
5.3. Voie PI3K / PDE3B / AMPc	11
5.4. Autre voie de signalisation	12
6. Régulation de l'expression et de la libération de la leptine.....	12

6.1. Masse corporelle	12
6.2. Exposition au froid	12
6.3. Glucocorticoïdes	13
6.4. Stéroïdes sexuels	13
6.5. Cytokines	13
6.6. Neuromédiateurs.....	13
6.7. Photopériode	13
6.8. Autres facteurs	14
7. Effets physiologiques de la leptine.....	14
7.1. Leptine et prise alimentaire	15
7.2. Leptine et système nerveux sympathique	16
7.3. Leptine et insuline	16
7.4. Leptine et reproduction.....	17
7.5. Leptine et métabolisme osseux.....	17
7.6. Leptine et système immunitaire.....	17
7.7. Leptine et inflammation	17
7.8. Leptine, angiogenèse et contrôle de la pression artérielle.....	18
CHAPITRE II : ANATOMIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA SURRENALE	20
1. Anatomie	20
1.1. Situation anatomique	20
1.1.1. Surrénale gauche	20
1.1.2. Surrénale droite.....	21
1.2. Vascularisation.....	21
1.2.1. Système artériel	21
1.2.2. Système veineux	22
1.3. Innervation	23
2. Histologie.....	23

2.1. Corticosurrénale	23
2.1.1. Zone glomérulée	23
2.1.2. Zone fasciculée.....	23
2.1.3. Zone réticulée	23
2.2. Médullosurrénale	23
3. Fonction endocrine	25
3.1. Stéroïdes surrénaliens	26
3.1.1. Stéroïdogénèse	26
3.1.2. Fonctions biologiques des stéroïdes surrénaliens.....	28
3.2. Fonctions biologiques des catécholamines.....	30
CHAPITRE III : LEPTINE ET AXE CORTICOTROPE	31
1. Physiologie de l'axe corticotrope	31
1.1. Activation de l'axe corticotrope	31
1.2. Rétrocontrôle négatif	32
2. Effet de la leptine sur la fonction surrénalienne.....	33
2.1. Corticosurrénale	34
2.2. Médullosurrénale	34
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	36
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Expression de la forme longue ou courte d'Ob-R	4
--	---

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la leptine	3
Figure 2 : Différentes isoformes du récepteur à la leptine	5
Figure 3 : Transport de la leptine vers le cerveau	7
Figure 4 : Schématisation de la cascade réactionnelle JAK / STAT	9
Figure 5 : Schématisation de la cascade réactionnelle MAPK / ERK	10
Figure 6 : Schématisation de la cascade réactionnelle PI3K	11
Figure 7 : Effets physiologiques de la leptine chez les rongeurs	14
Figure 8 : Situation et anatomie des glandes surrénales chez la souris	20
Figure 9 : Vascularisations artérielle et veineuse des reins et des surrénales chez la souris.....	22
Figure 10 : Anatomie, schéma histologique du cortex surrénalien et d'une portion de la médullosurrénale (a) et histologie de la glande surrénale (b).....	25
Figure 11 : Schéma illustrant la biosynthèse des stéroïdes au niveau de la surrénale	27
Figure 12 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et contrôle des glucocorticoïdes.....	35

LISTE DES ABREVIATIONS

°C	: Degré Celsius
µg	: Microgramme
3βHSD	: 3βhydroxysteroid Dehydrogenase
aa	: Acide aminé
AASH	: Adrenalandrogen Stimulating Hormone
ACTH	: Adreno Corticotropic Hormone (Adénocorticotrophine ou Hormone corticotrope)
AgRP	: Agouti Related Peptide
AKR1C3	: Aldo-keto reductase family 1 member C3
AMPC	: Adénosine Monophosphate cyclique (ou cAMP)
AMPK	: 5'-AMP-Activated Protein Kinase
ARN	: Acide ribonucleique
ARNm	: ARN messenger (ou mRNA)
AT	: Angiotensine
AVP	: Arginine Vasopressine
BCL2	: B-cell lymphoma 2
BHE	: Barrière Hémato-Encéphalique
CoA	: Coenzyme A
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone
CYP11A1	: Cholestérol monooxygénase ou Cholestérol desmolase
DAG	: Diacylglycerol
<i>db/db</i>	: Souris diabétique
DHEA	: Déhydroépiandostérone
DHEA-S	: DHEA sulfate
ERK	: Extracellular signal-regulated Kinase
FGF3	: Fibroblast Growth Factor 3
FSH	: Follicule Stimulating Hormone
g	: Gramme

GC	: Glucocorticoïdes
GLUT 4	: Transporteur du glucose 4
GnRH	: Gonadotrophine Releasing Hormone
GR	: Récepteurs des glucocorticoïdes
Grb2	: Growth factor receptor binding protein
GSK3	: Glycogène Synthase Kinase 3
H	: Hydrogène
HDL	: High-Density-Lipoprotein
HMG-CoA	: 3-hydroxy-3-méthylglutary coenzyme A
HPA	: Hypothalamc-Pituitary-Adrenal
IL	: Interleukine
IP ₃	: Inositol triphosphate
IRS1 / 2	: Insulin Receptor Substrate 1 et 2
JAK	: Janus Kinase
JNK	: c-JUN N-Terminal kinase
K ⁺	: Ion Potassium
kDa	: Kilo Dalton
LDL	: Low Density Lipoprotein
LDL-R	: Récepteur des LDL
LH	: Luteinizing Hormon
LHRH	: Hormone de libération de la lutéinostimuline
LT	: Lymphocyte T
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK	: Mitogen-activated extracellular signal regulated protein kinase
MR	: Récepteurs des minéralocorticoïdes
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycine
Na	: Sodium
NFκB	: Nuclear Factor-kappa B
NO	: Monoxyde d'azote ou Oxyde Nitrique
NPV	: Noyau Paraventriculaire
NPY	: Neuropeptide Y (ou Neuropeptide Protéique Hypothalamique Y)
Ob	: Leptine ou Gène codant pour la leptine

<i>ob/ob</i>	: Souris obese
Ob-R	: Récepteur de la leptine ou LepR
P	: Phosphorylation
P450-17 α	: 17 α - hydroxylase/17-20-lyase
PDE3B	: Phosphodiesterase 3B
PFK2	: Phosphofructokinase 2
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase
PKB	: Protéine kinase B
PKC	: Protéine Kinase C
PKD1 / 2	: Polycystine-1 / 2
PLC	: Phospholipase C
POMC	: Pro-opiomelanocortine
PVN	: Noyau Para-Ventriculaire
ROS	: Reactive Oxygen Species
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SDHEA	: Sulfate Déhydroépiandrostérone
SH2	: Src-like Homology 2
SHP-2	: SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase
SOS	: Son of Sevenless
SR-BI	: Scavenger class B type I
SRC	: Proto-oncogène tyrosine-protéine kinase
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VEGF	: Vascular Endothelium Growth Factor
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide
ZF	: Zone fasciculée
ZG	: Zone glomérulée
ZR	: Zone réticulée

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La leptine est une hormone protéique de 16 kDa codée par le gène ob. Elle est principalement sécrétée par le tissu adipeux. La découverte de la leptine en 1994 par Zhang et ses collaborateurs a ouvert de nouvelles perspectives dans l'étude des mécanismes qui contrôlent le métabolisme énergétique et le poids corporel. En effet, cette adipokine joue un rôle primordial dans le contrôle de l'appétit ; son absence pourrait être à l'origine d'une obésité chez l'homme et les rongeurs (Casanueva et Dieguez, 1999).

La leptine est impliquée dans la régulation de la balance énergétique et dans de nombreux processus physiologiques. Elle intervient au niveau de l'axe corticotrope (Halaas et *al.*, 1995 ; Heiman et *al.*, 1997) en inhibant la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes par son effet direct sur la corticosurrénale, ou en inhibant leur sécrétion induite par l'ACTH (Adreno Corticotropic Hormone) (Bornstein et *al.*, 1997 ; Heiman et *al.*, 1997).

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un Projet de Recherche axé sur les interactions hormonales, engagé par une équipe de l'Endocrinologie du Laboratoire de Biologie et de Physiologie des Organismes (L.B.P.O.), de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B.), dirigé par Madame Le Professeur HADJ-BEKKOUCHE F. Initialement, ce mémoire avait pour intitulé : « *Influence de la leptine sur la structure surrénalienne chez le rat femelle Wistar* », l'objectif étant d'étudier l'effet de cette hormone à travers une étude histo-morphométrique des surrénales. L'étude histologique n'ayant pas pu être menée à terme compte tenu de la situation sanitaire exceptionnelle liée à la COVID-19, ce document est une synthèse bibliographique comprenant trois chapitres : le premier aborde la découverte de la leptine, son récepteur, son transport, les voies de signalisation, la régulation de son expression, ainsi que ses effets physiologiques ; le deuxième chapitre porte sur l'anatomie, l'histologie et la physiologie des surrénales. Enfin, le troisième chapitre traite de l'impact de la leptine sur l'axe corticotrope.

CHAPITRE I
Leptine

CHAPITRE I : LEPTINE

1. Généralités

La leptine, du grec « *leptos* », signifiant mince, a été découverte en 1994 après isolation du gène *ob* dans l'adipocyte (Zhang et *al.*, 1994). Cette protéine est principalement synthétisée par les adipocytes (Leroy et *al.*, 1996). La leptine est également synthétisée et sécrétée en moindre mesure par le placenta (Gavrilova et *al.*, 1997 ; Hoggard et *al.*, 1997 ; Masuzaki et *al.*, 1997), l'estomac (Bado et *al.*, 1998), les glandes mammaires, les cellules endothéliales et les muscles squelettiques (Wang et *al.*, 1998). L'expression du gène codant pour la leptine a également été observée dans le cerveau au niveau de l'hypothalamus, du cervelet, du cortex et de l'hypophyse (Morash et *al.*, 1999).

La leptine possède une structure apparentée à celles des cytokines et présente une bonne conservation phylogénique. L'action de cette protéine passe par une diminution de la prise alimentaire et une augmentation des dépenses énergétiques (Friedman et Halaas, 1998).

2. Historique et découverte

Le concept selon lequel la masse adipeuse peut être régulée via des facteurs circulants sécrétés par le tissu adipeux ou « *Théorie du lipostat* », résulte des expériences de parabioses entre des rats normopondéraux et des rats rendus obèses suite à une lésion de l'hypothalamus (Kennedy, 1953 ; Hervey, 1959), ainsi qu'entre souris obèses de génotypes *ob/ob* (Souris présentant une mutation du gène *ob* codant pour la leptine) et *db/db* (Souris diabétiques présentant un défaut dans le gène *db* codant pour le récepteur de la leptine) (Coleman, 1978).

Cette hypothèse a été validée en 1994, lorsque l'équipe de Friedman a réussi à cloner le gène *ob* (chez la souris et chez l'homme) et à démontrer son implication dans les dérèglements du contrôle de la masse adipeuse (Zhang et *al.*, 1994). Un an plus tard, Halaas, décrit la protéine OB obtenue à partir de ce gène (Halaas et *al.*, 1995 ; Maffei et *al.*, 1995a).

3. Gène et récepteurs

3.1. Gène

La leptine est une protéine de 146 acides aminés (aa), de poids moléculaire égal à 16 kDa chez les mammifères. Elle est codée par le gène *ob*, situé sur le chromosome 7 chez l'homme et sur le chromosome 6 chez la souris. Les deux gènes sont à 84% homologues (Auwerx et Staels, 1998 ; Ahima et Flier, 2000).

Le gène *ob* mesure 650 kilobases, réparties en trois exons, séparés par deux introns, la région codante pour la leptine se situant sur les exons 2 et 3 (He et *al.*, 1995). Elle est formée de quatre hélices alpha antiparallèles caractéristiques de la famille des cytokines (Figure 1) (Denver et *al.*, 2011).

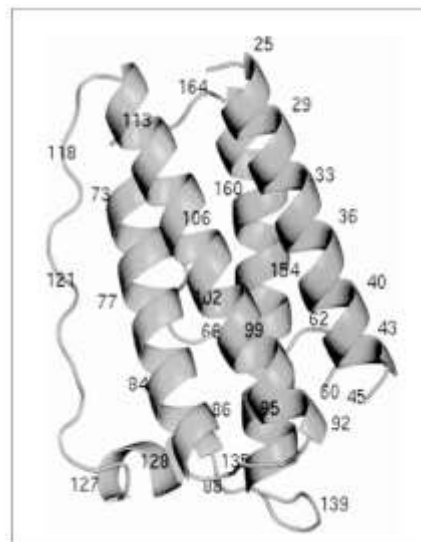


Figure 1 : Structure de la leptine
(Zhang et *al.*, 1997)

3.2. Récepteurs

La leptine se lie à ses récepteurs Ob-Rs situés dans tout de l'organisme, le système nerveux central et plusieurs tissus périphériques (Tableau 1) (Okano et *al.*, 1994). Au moins six isoformes du récepteur de la leptine ont été identifiées (Figure 2) : Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re et Ob-Rf (Lee et *al.*, 1996). Ces isoformes ont des domaines extracellulaires homologues mais des domaines intracellulaires distincts qui varient en longueur et en séquence en raison de l'existence d'autres domaines de recherche de l'épissage de l'ARNm (Lee et *al.*, 1996 ; Tartaglia, 1997).

Les isoformes d'Ob-R sont regroupées en trois sous-classes :

- les isoformes courtes : Ob-Ra (396 aa), Ob-Rc (894 aa), Ob-Rd (892 aa) et Ob-Rf (901 aa) qui jouent un rôle important dans le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Bjorbaek et *al.*, 1998 ; Hileman et *al.*, 2002) ;
- l'isoforme longue du récepteur de la leptine Ob-Rb (1162 aa) qui est principalement responsable de la signalisation de la leptine (Lee et *al.*, 1996 ; Tartaglia, 1997; Bjorbaek et *al.*, 1998). Ce récepteur fonctionnel de la leptine Ob-Rb, présent dans plusieurs organes, est fortement exprimé dans l'ensemble du système nerveux central, mais en particulier dans l'hypothalamus où il régule l'homéostasie énergétique et la fonction neuroendocrinienne (Okano et *al.*, 1994 ; Elmquist et *al.*, 1998) ;
- l'isoforme de forme soluble Ob-Re avec 805 aa (Signore et *al.*, 2008).

Tableau 1 : Expression de la forme longue ou courte d'Ob-R (*in*: Caldefie-Chézet et *al.*, 2003)

Type de récepteur	Localisations	Espèce	Références
Ob-Rb	Glande pituitaire et estomac	Souris	Lollmann et <i>al.</i> (1997)
	Lymphocytes CD4+	Homme	Lord et <i>al.</i> (1998)
Ob-Rb Ob-Ra	Cœur, rate, poumons, muscles squelettiques, foie, reins et testicules	Souris	Fei et <i>al.</i> (1997)
	Hypothalamus, thymus, noyaux lymphatiques, rate, intestin grêle, côlon, surrénales, vessie, vésicules séminales, tissu adipeux epididymal, tissu adipeux péri-rénal, tissu adipeux sous cutanée, peau, moelle osseuse, glande pituitaire et estomac	Souris	Lollmann et <i>al.</i> (1997)
	Surrénales, tissu adipeux, cœur, foie, poumons, ovaires, pancréas endocrine, muscles squelettiques et testicules	Souris	De Matteis et <i>al.</i> (1998)
	Monocytes circulants	Homme	Tsiotra et <i>al.</i> (2000)

Toutes les variantes de l'Ob-R ont des domaines extracellulaires et transmembranaires similaires (sauf l'Ob-Re) avec des domaines intracellulaires différents (Liefers et *al.*, 2005). Le domaine intracellulaire de l'Ob-Rb a une longueur d'environ 300 aa avec plusieurs domaines de liaison, essentiels pour la transduction du signal. A l'inverse, les domaines intracellulaires des variantes des récepteurs courts ne font que 30 à 40 aa de long environ, sans domaines de liaison pour la transduction du signal (Obertson et *al.*, 2008).

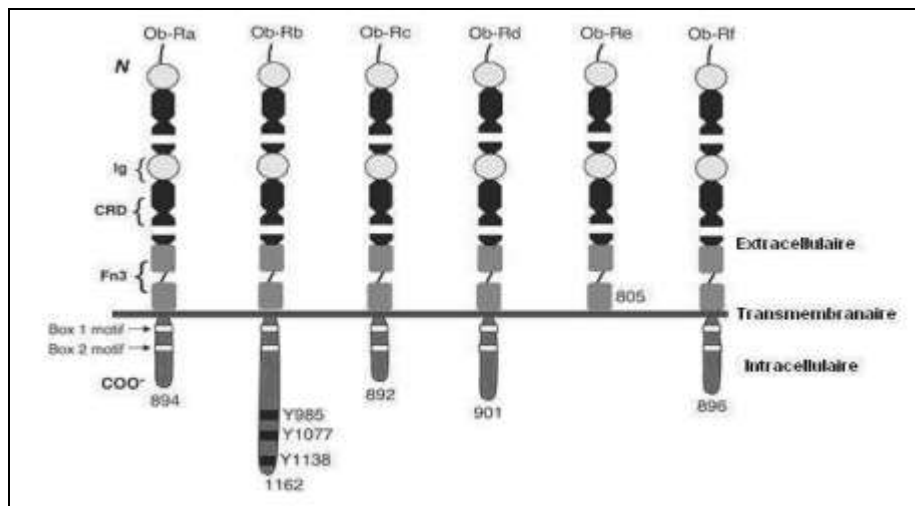


Figure 2 : Différentes isoformes du récepteur à la leptine
(Ceddia, 2005)

4. Transport de la leptine

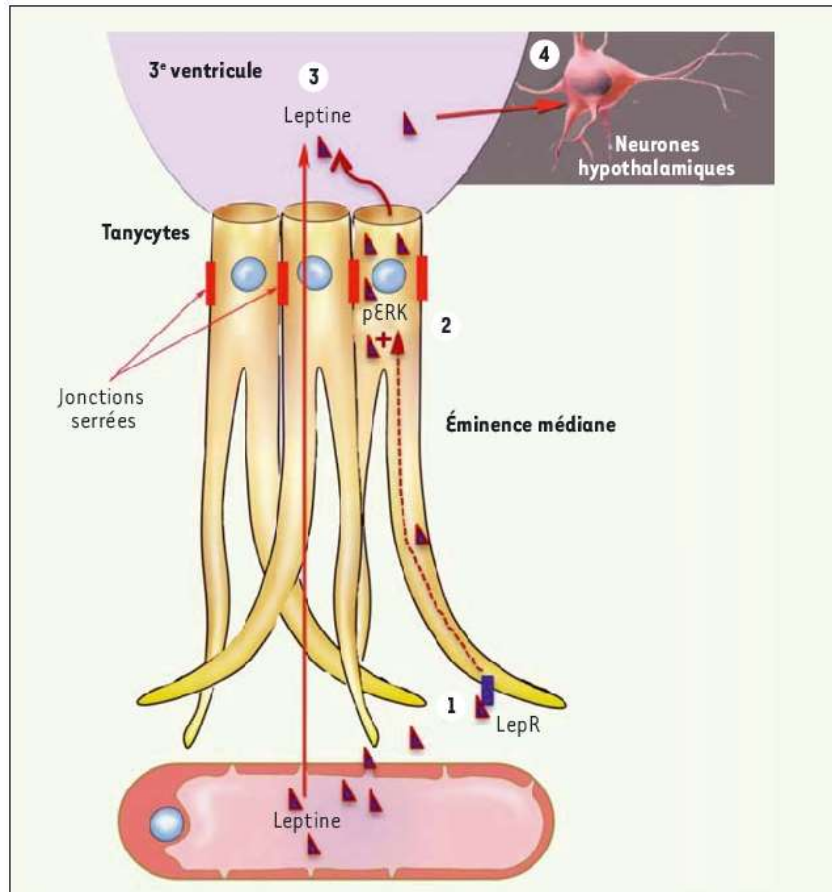
La leptine se trouve dans le sang sous forme libre ou liée à des protéines sériques. Une forme circulante de la leptine a été mise en évidence et agit comme la protéine de liaison de la leptine dans le sang (Casanueva et Dieguez, 1999 ; Lammert et *al.*, 2001).

Le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) vers l'hypothalamus est un processus actif, saturable, spécifique, semblable à celui des cytokines et de l'insuline. Il est finement régulé et n'induit pas de dégradation de cette hormone (Banks, 2004 ; Ahima, 2005). Il a été suggéré que les transporteurs spécifiques à ce niveau soient les isoformes courtes du récepteur de la leptine (principalement Ob-Ra) qui se trouvent très abondants dans le plexus choroïde et les capillaires sanguins du cerveau. Ces isoformes permettent le passage de la leptine de la circulation sanguine périphérique à travers le plexus choroïde pour se retrouver dans le liquide céphalorachidien. La leptine peut ainsi atteindre les neurones cibles et exercer son effet (Tartaglia, 1997).

Ce transport est réduit en période de jeûne (où le niveau plasmatique de leptine est faible) et augmenté lors de la prise alimentaire (Kastin et Akerstrom, 2000). Lorsque les concentrations plasmatiques de leptine sont très élevées (notamment lors d'obésité sévère), le transport à travers la BHE est fortement diminué conduisant au phénomène de résistance à la leptine (Banks et *al.*, 1999). De la même manière, ce transport est perturbé dans les cas d'anorexie (Mantzoros et *al.*, 1997).

La leptine peut par ailleurs atteindre l'hypothalamus par un passage direct à travers la BHE. Comme l'organe circumventriculaire, les cellules endothéliales des capillaires dans l'éminence médiane ne contiennent pas de jonctions serrées et laissent passer les grosses molécules (Broadwell et Brightman, 1976). La leptine peut ainsi atteindre ses neurones cibles dans l'hypothalamus ventro-basal (Elmqvist et *al.*, 1998) à proximité de l'éminence médiane (Ahima et *al.*, 2000).

La barrière hémato-encéphalique est assurée par des cellules gliales spécialisées appelées *tanycytes*, cellules hautement polarisées, leurs corps cellulaires sont localisés dans les parois du 3^{ème} ventricule et leurs prolongements s'étendent dans le parenchyme cérébral au contact de la pie-mère (Figure 3) (Rodriguez et *al.*, 2005 ; Goodman et Hajihosseini, 2015). Les tanycytes sont impliqués dans la régulation de fonctions clefs hypothalamiques comme la reproduction ou le métabolisme, grâce à leur capacité à contrôler de façon dynamique le passage des neuropeptides hypothalamiques dans le système porte hypothalamo-hypophysaire (Parkash et *al.*, 2015).



Les tanycytes capturent la leptine circulante à partir des vaisseaux sanguins du système porte hypothalamo-hypophysaire dont l'endothélium a la particularité d'être fenêtré (Etape 1). Lors de son parcours dans le tanycyte, la leptine, capturée par une voie nécessitant la présence de récepteurs fonctionnels (LepR ou Ob-R), active une voie de signalisation dépendant d'ERK ou Extracellular Signal-regulated Kinase (Etape 2) qui enclenche sa libération dans le liquide céphalorachidien (Etape 3). La leptine active alors les zones cérébrales qui véhiculent son action anorexigène (Etape 4).

Figure 3 : Transport de la leptine vers le cerveau (Florent et *al.*, 2016)

5. Voies de signalisation

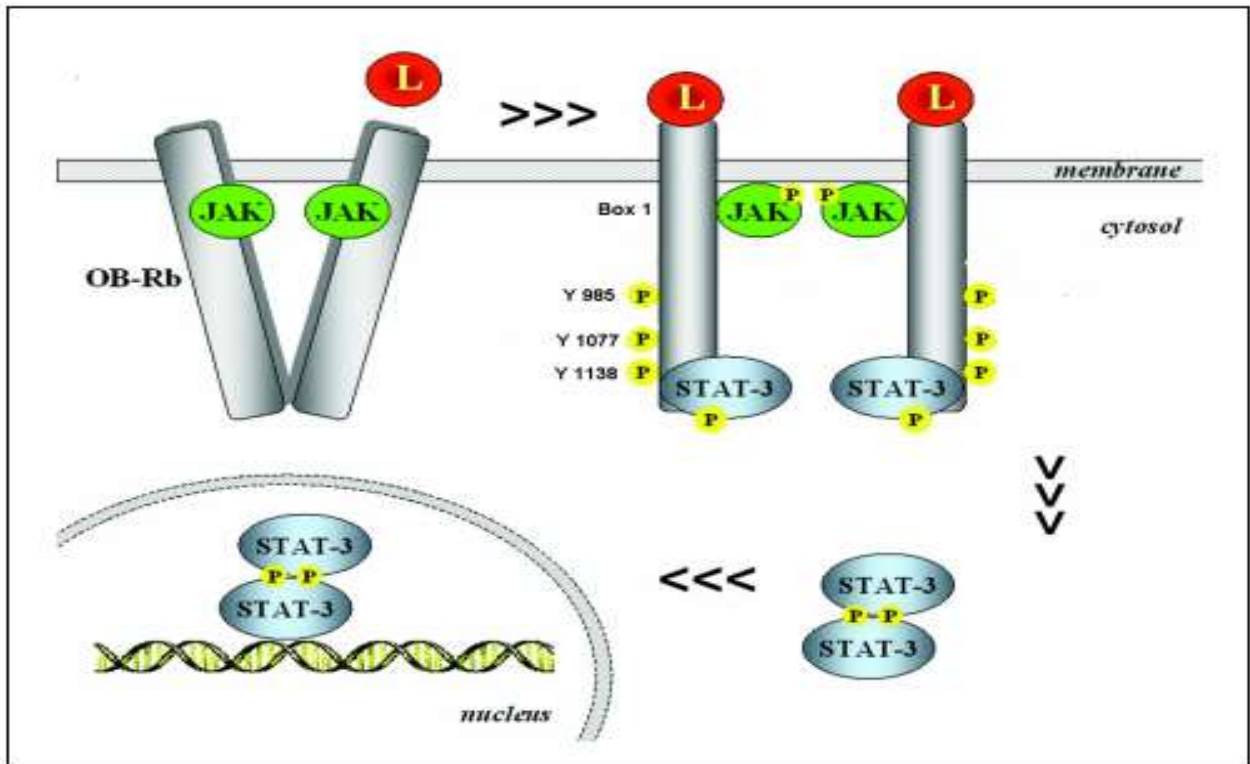
Trois voies de signalisation ont principalement été décrites comme étant couplées au récepteur à la leptine et activées par la fixation de la leptine sur son récepteur Ob-R. Ainsi, on retrouve la voie (Fruhbeck, 2006) :

- JAK / STAT (Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription) ;
- MAPK / ERK (Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular signal-regulated Kinase) ;
- PI3K / PDE3B / AMPc (Phosphoinositide 3-kinase / Phosphodiesterase 3B / Adénosine Monophosphate cyclique).

5.1. Voie JAK / STAT

Seul Ob-Rb est capable d'activer cette voie de signalisation cellulaire grâce à la présence de motifs ou « box » indispensables au recrutement de JAK / STAT. Comme Ob-Rb ne possède pas d'activité enzymatique intrinsèque de type Tyrosine Kinase, les mécanismes de transduction nécessitent l'intervention de tyrosine kinases cytoplasmiques appelées Janus Kinases en particuliers JAK 2 (Ihle et Kerr, 1995) qui s'associent de manière non covalente au premier domaine intracellulaire ou box 1 (Kloek et *al.*, 2002), afin de traduire les actions biologiques de la leptine (Gao et Horvath, 2008). Lorsque la leptine se lie à Ob-Rb, JAK 2 phosphoryle ses propres résidus tyrosyles ainsi que ceux du domaine intracellulaire de Ob-Rb (Y925, Y1077, Y1139) (Kloek et *al.*, 2002). La présence de phosphotyrosyles permet la liaison et l'activation de protéines STAT par phosphorylation de leurs résidus tyrosyles, notamment STAT3 et STAT5 qui vont être recrutées par interaction entre les tyrosines phosphorylées Y1077 et Y1138 de Ob-RL, et leur domaine SH2 (Src-like Homology 2) (Baumann et *al.*, 1996). La tyrosine Y1077 va permettre l'activation de STAT5 alors que la tyrosine Y1138 va permettre l'activation de STAT3. Ces dernières sont alors phosphorylées par JAK2, puis, après leur dissociation du récepteur, les protéines STATs activées migrent dans le noyau où elles vont se rassembler en homodimères et agissent comme facteur de transcription des gènes impliqués notamment dans la prolifération cellulaire, ainsi que dans la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel (Figure 4) (Hekerman et *al.*, 2005).

Les isoformes courtes du récepteur ne possèdent pas les sites de phosphorylation nécessaires à la liaison des facteurs STATs et sont donc incapables d'activer cette voie (Catalano et *al.*, 2009). Alors que STAT5 intervient dans la reproduction, STAT3 semble être le médiateur des principaux effets de la leptine sur l'homéostasie énergétique et sur les fonctions neuroendocrines (Myers et *al.*, 2008), mais semble également jouer un rôle dans la prolifération cellulaire et l'apoptose (Moon et *al.*, 2013).



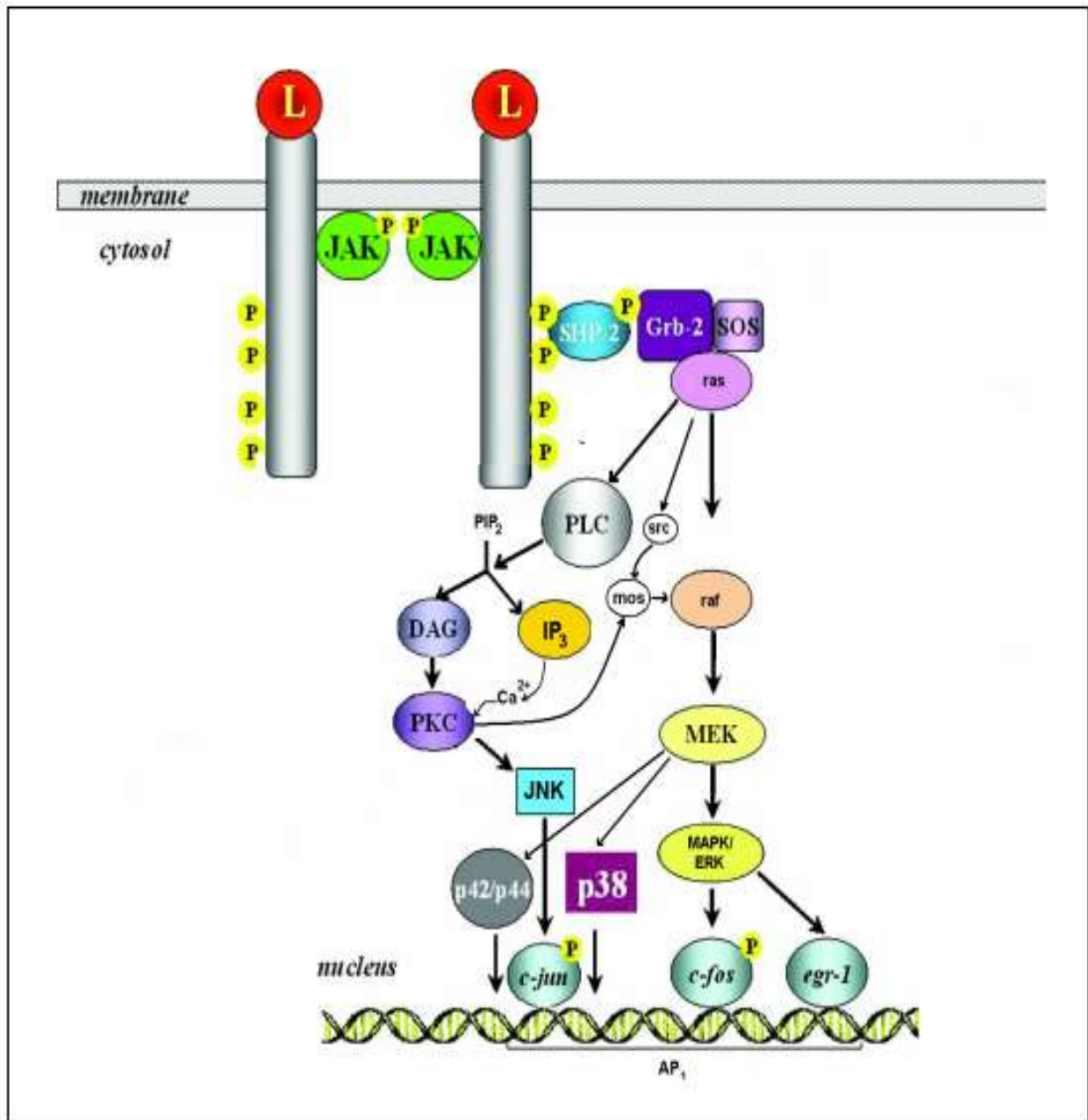
JAK : Janus Kinase, L : Leptine, Ob-Rb : Forme longue du récepteur à la leptine, P : Phosphorylation, STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

Figure 4 : Schématisation de la cascade réactionnelle JAK / STAT (Fruhbeck, 2006)

5.2. Voie MAPK / ERK

Contrairement à la voie JAK / STAT, la voie des MAPK peut être activée par l'isoforme longue et les isoformes courtes d'Ob-R. Son activation peut être initiée selon deux voies distinctes, via le domaine intracellulaire phosphorylé du récepteur ou indépendamment de celui-ci (Bjorbaek et *al.*, 1997). En effet, l'activation d'Ob-R (Figure 5) par la leptine entraîne le recrutement de JAK2 et donc sa phosphorylation sur la tyrosine Y985, permettant ainsi l'activation de la protéine SHP-2 (SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase). Les isoformes courtes du récepteur ne possédant pas de site de phosphorylation, l'activation de SHP-2 se fait directement via JAK2 (Bjorbaek et *al.*, 2001). Dans les deux cas, l'activation de la protéine SHP-2 est indispensable et permet le recrutement de la protéine adaptatrice Grb-2 (Growth factor receptor binding protein 2) qui active ensuite la protéine SOS (Son of Sevenless). Cette protéine active à son tour la protéine Ras, déclenchant ainsi la cascade d'activation des MAPK (Banks et *al.*, 2000). L'activation de Ras entraîne celle de la protéine Raf qui est alors capable d'activer la protéine MEK1 / 2 (Mitogen-activated extracellular signal regulated protein kinase 1 / 2). Cette dernière active ensuite la protéine ERK1 / 2 qui migre alors dans le noyau et agit sur

l'expression de gènes cibles spécifiques tels que *c-fos* et *egr-1*, impliqués dans les phénomènes de survie, de prolifération et de différenciation cellulaires (Bjorbaek et *al.*, 2001). A l'instar des cytokines, la leptine est également capable d'activer les protéines p38MAPK et JNK (c-Jun N-terminal Kinase), impliquées dans des phénomènes de stress cellulaire (Fruhbeck, 2006).



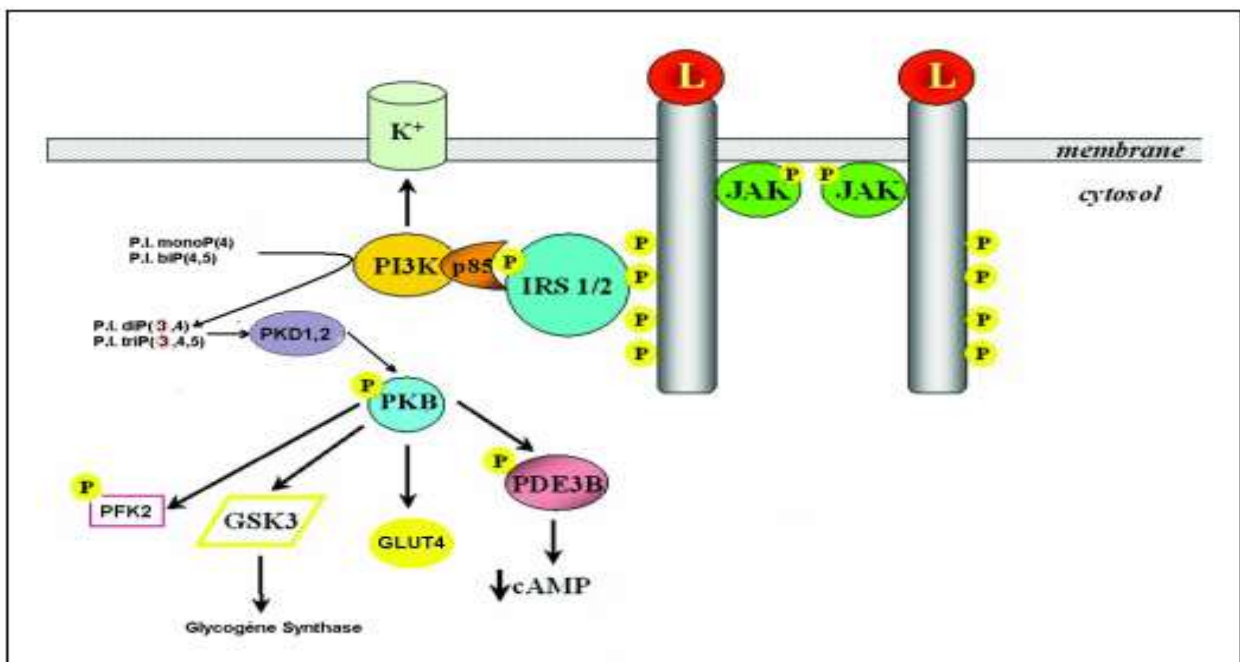
c-fos, *c-jun* et *erg-1* : Facteurs de transcription, DAG : Diacylglycerol, ERK : Extracellular signal Regulated Kinase, Grb 2 : Growth factor receptor binding protein 2, IP₃ : Inositol triphosphate, JAK : Janus Kinase, JNK : c-JUN N-Terminal kinase, L : Leptine, MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase, MEK : Mitogen-activated extracellular signal regulated protein kinase, mos : Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase mos, P : Phosphorylation, PKC : Protéine Kinase C, PLC : Phospholipase C, SHP2 : SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SOS : Son of Sevenless, SRC : Proto-oncogène tyrosine-protéine kinase Src

Figure 5 : Schématisation de la cascade réactionnelle MAPK / ERK (Fruhbeck, 2006)

5.3. Voie PI3K / PDE3B / AMPc

L'activation des protéines IRS1 / 2 (Insulin Receptor Substrate 1 / 2) est la première étape de cette voie. Les isoformes courtes du récepteur à la leptine activent IRS1 / 2 par interaction directe avec la protéine JAK2, alors que l'isoforme longue les active via son domaine intracellulaire préalablement phosphorylé par JAK2 (Kloek et *al.*, 2002). Ces protéines activent alors la protéine PI3K, qui active à son tour les protéines kinases B (PKB ou AKT) ou C (PKC), via différents intermédiaires tels que PIP3 (Phosphoinositol Phosphate 3) ou PDK1 (Phosphoinositide-Dependent Kinase 1) (Fruhbeck, 2006).

AKT est la protéine majeure de la voie de signalisation IRS / PI3K et est impliquée principalement dans des phénomènes de prolifération, de croissance et de survie cellulaires via l'activation de protéines telles que mTOR (Mammalian Target Of Rapamycine), NFκB (Nuclear Factor-kappa B) et BCL2 (B-cell lymphoma 2) (Mattioli et *al.*, 2009 ; Shan et *al.*, 2008). Cette voie semble également être impliquée dans la régulation des fonctions neuroendocrines ainsi que dans les phénomènes de résistance à la leptine et à l'insuline. Il est important de noter que la PKC qui est capable d'activer la protéine Raf, sert de lien entre la voie de la PI3K et la voie des MAPK (Moon et *al.*, 2013).



cAMP : Adénosine Monophosphate cyclique, Glut4 : Transporteur du glucose 4, GSK3 : Glycogène Synthase Kinase 3, IRS 1 / 2 : Insulin Receptor Substrate 1 / 2, K⁺ : Ion Potassium, L : Leptine, P : Phosphorylation, PDE3B : Phosphodiesterase 3B, PFK2 : Phosphoinositide 3-kinase, PI3K : Phosphatidylinositol-3 Kinase, PKB : Protéine kinase B, PKD1 / 2 : Polycystine-1 / 2

Figure 6 : Schématisation de la cascade réactionnelle PI3K (Fruhbeck, 2006)

5.4. Autre voie de signalisation

La leptine peut activer la voie de l'AMPK (5'-AMP-Activated Protein Kinase), une enzyme clé dans le contrôle du métabolisme cellulaire, en cas de déficit énergétique, stimulant notamment l'oxydation des acides gras et l'entrée du glucose dans la cellule. L'AMPK joue également un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire au niveau hypothalamique (Fruhbeck, 2006), ainsi que dans les phénomènes de prolifération et de survie cellulaires (Moon et *al.*, 2013). Bien que la leptine et son récepteur présentent des similarités structurales et fonctionnelles avec l'IL-6 (Interleukine-6) et son récepteur, il est important de noter que l'IL-6 est également capable d'activer la voie de signalisation pro-inflammatoire NFκB, après liaison à son récepteur (Yang et *al.*, 2013).

6. Régulation de l'expression et de la libération de la leptine

6.1. Masse corporelle

L'expression du gène de la leptine varie avec le pourcentage de masse adipeuse corporelle. En effet, le taux de leptine plasmatique augmente avec la masse corporelle (et la masse adipeuse) et baisse lors d'une perte de poids. Ces résultats sont en accord avec les données obtenues *in vitro* suggérant que la sécrétion de leptine reflète l'hypertrophie adipocytaire (Frederich et *al.*, 1995 ; Maffei et *al.*, 1995b ; Caprio et *al.*, 1996 ; Considine et *al.*, 1996 ; Lonqvist et *al.*, 1997 ; Shimizu et *al.*, 1997).

Le repas stimule la sécrétion de leptine pendant 3 à 4 heures (Thompson, 1996 ; Levy et *al.*, 1997). Cependant, le type d'alimentation ne semble pas avoir d'effet à court terme (Ainslie et *al.*, 2000). Des résultats obtenus *in vitro* montrent que la diminution de l'expression du gène *ob* après le jeûne et son augmentation après réalimentation sont liées à un effet transcriptionnel direct de l'insuline (Saladin et *al.*, 1995 ; Trayhurn et *al.*, 1995 ; Hardie et *al.*, 1996 ; Leroy et *al.*, 1996 ; Zheng et *al.*, 1996 ; Koopmans et *al.*, 1998).

6.2. Exposition au froid

A l'inverse de l'insuline, une exposition de 24 heures au froid (+ 4 °C) engendre une diminution de la leptine circulante (Hardie et *al.*, 1996). Cette diminution est liée à la stimulation du système nerveux sympathique. En effet, l'administration de noradrénaline à des animaux laissés à température ambiante engendre une diminution rapide et importante de la sécrétion

de leptine (Trayhurn et *al.*, 1995). On retrouve cette suppression de l'expression du gène *ob* chez l'homme suite à un traitement à base d'adrénaline (Carulli et *al.*, 1999).

6.3. Glucocorticoïdes

Le traitement par des glucocorticoïdes (GC) entraîne une augmentation rapide et dose-dépendante des ARNm codant pour la leptine dans le tissu adipeux blanc chez la souris (De Vos et *al.*, 1995).

6.4. Stéroïdes sexuels

Les œstrogènes jouent un rôle stimulateur alors que les androgènes jouent un rôle inhibiteur sur les concentrations de leptine circulante (Elbers et *al.*, 1997).

6.5. Cytokines

Les cytokines : TNF (Tumor-Necrosis-Factor) et IL-1 (Interleukine-1) modulent positivement la sécrétion de la leptine par les adipocytes (Kirchgessner et *al.*, 1997).

6.6. Neuromédiateurs

L'action de la leptine est médiée, probablement, par des neuromédiateurs tels que le NPY (Neuropeptide Y), la POMC (Pro-opiomélanocortine), la sérotonine ou la galanine (Steiner et *al.*, 1999). En effet, l'existence d'une coexpression abondante d'Ob-R par les neurones POMC, NPY et AgRP (Agouti-Related Peptide) dans le noyau arqué du rat a pu être démontrée (Caprio et *al.*, 2001).

Le NPY est un régulateur potentiel de la nutrition et de la reproduction. Il est surexprimé dans l'hypothalamus d'animaux suralimentés ou génétiquement obèses, c'est un puissant stimulateur de l'appétit et un régulateur de la libération de LHRH (Hormone de libération de la lutéinostimuline) (Dyer et *al.*, 1997a et b), il régule ainsi la production d'insuline dans le pancréas et régule par conséquent directement, positivement ou négativement, l'expression de la leptine (Dyer et *al.*, 1997b).

6.7. Photopériode

Chez l'homme et le rat, la sécrétion de leptine se fait selon un rythme circadien : elle est maximale entre 22h00 et 03h00, et minimale entre 08h00 et 17h00. De plus, elle est libérée sous forme pulsatile avec une fréquence de 32 pulses en 24 heures. Ce mode de sécrétion

pulsatile est synchronisé avec celui de la LH (Luteinizing Hormone) (Caprio et *al.*, 2001). Aussi, cette élévation nocturne des concentrations en leptine pourrait être due, au moins en partie, à une augmentation des sécrétions de prolactine durant la nuit. Celle-ci agit probablement sur ses récepteurs adipocytaires pour stimuler une libération rapide de leptine à partir de ces cellules (Mastronardi et *al.*, 2000).

6.8. Autres facteurs

Certaines études ont rapporté une augmentation de la leptinémie en fonction de l'âge chez le rat (Li et *al.*, 1997).

Contrairement à l'animal, on observe une différence significative de la leptinémie entre l'homme et la femme (Saad et *al.*, 1997). Il a été démontré que la testostérone inhibe l'expression de la leptine (Jockenhovel et *al.*, 1997), contrairement aux œstrogènes qui l'augmentent ou peuvent simplement ne pas avoir d'effet (Casabiell et *al.*, 1998).

7. Effets physiologiques de la leptine

De par la distribution ubiquitaire des ARNm des récepteurs Ob-Rs, la leptine intervient dans de nombreux processus physiologiques, notamment le métabolisme énergétique, la reproduction, le métabolisme osseux, la réponse immunitaire, l'inflammation, l'angiogenèse ainsi que le contrôle de la pression artérielle (Figure 7).

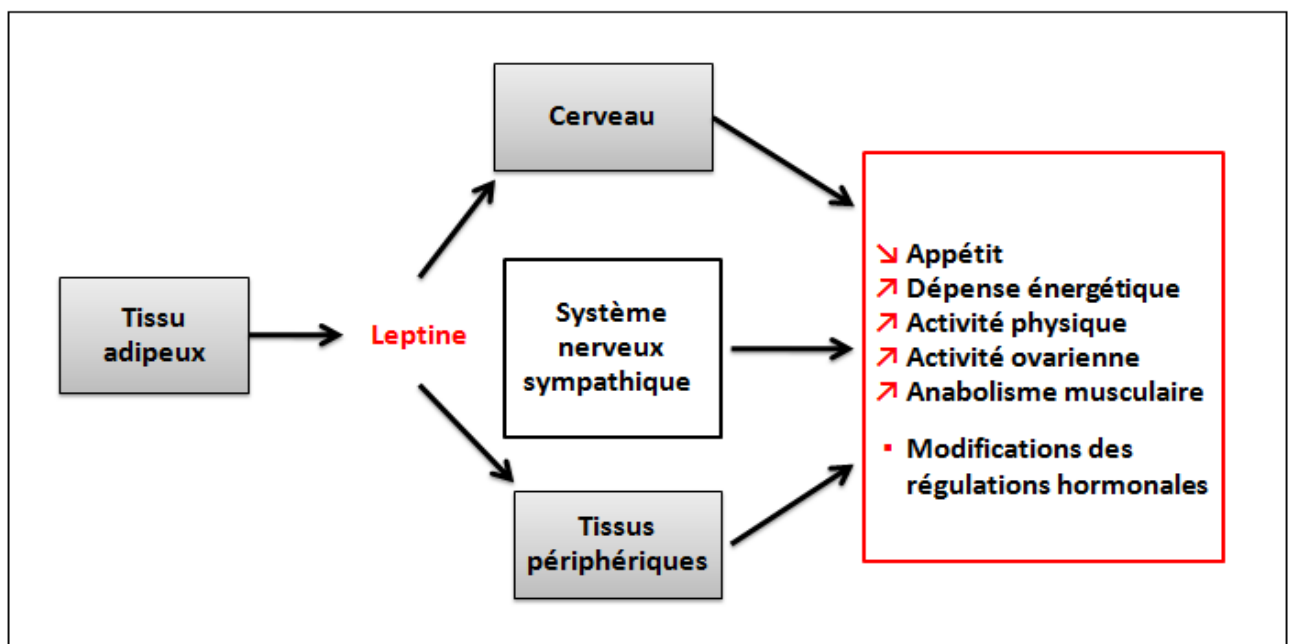


Figure 7 : Effets physiologiques de la leptine chez les rongeurs

(Adaptée de : Chilliard et *al.*, 2001)

7.1. Leptine et prise alimentaire

Bien que rares chez l'homme, des mutations du gène codant pour la leptine (Strobel *et al.*, 1998) ou pour son récepteur Ob-R ont été découvertes chez des patients souffrant d'obésité. Ces patients ont un comportement hyperphagique, mais ne développent pas de résistance sévère à l'insuline. Leur puberté est généralement retardée de façon importante, suggérant que le rôle de la leptine n'est pas limité au contrôle de la balance énergétique chez l'homme (Clement *et al.*, 1998).

La leptine est fréquemment considérée comme une hormone permettant de diminuer la masse du tissu adipeux. Elle agit sur la prise alimentaire grâce à ses propriétés anorexigènes et augmente la dépense énergétique. Cependant, il est possible que l'action principale de la leptine ne soit pas de diminuer la masse adipeuse. Elle représenterait plutôt un signal permettant de préserver un stock suffisant d'énergie sous forme de graisse (Rosenbaum et Leibel, 1999). La concentration de leptine circulante, corrélée à la masse de tissu adipeux, est le reflet de l'état de ce stock. Or la variation de la concentration relative de leptine produite par les adipocytes est beaucoup plus sensible à la baisse qu'à l'augmentation du poids corporel. Une diminution de la lipémie lors d'une perte de poids signifierait donc une réduction des réserves énergétiques et aurait pour conséquence une adaptation de l'organisme avec : hyperphagie, stockage préférentiel de calories sous forme de graisse et, chez la souris, baisse des dépenses énergétiques (Michalik *et al.*, 2000).

L'administration intracérébro-ventriculaire de leptine se traduit par une inhibition de la prise alimentaire. Cet effet anorexigène est accompagnée d'une situation métabolique au cours de laquelle l'organisme utilise de plus en plus de glucose (Kamohara *et al.*, 1997). L'effet anorexigène de la leptine se fait par son action sur la régulation de la disponibilité du NPY et de la protéine Agouti, deux molécules augmentant la prise alimentaire au niveau des neurones AgRP et NPY du noyau arqué (Morton et Schwartz, 2001). En effet, les récepteurs à la leptine Ob-Rb sont co-exprimés dans le noyau arqué qui est un noyau hypothalamique très riche en cellules exprimant le NPY. La leptine inhibe l'expression du NPY dans le noyau arqué de souris obèses *ob/ob* (Stephens *et al.*, 1995).

7.2. Leptine et système nerveux sympathique

La leptine active les neurones hypothalamiques exprimant la POMC (Thornton et *al.*, 1997), un neuropeptide anorexigène.

Elle stimule l'utilisation du glucose au niveau des muscles, du tissu adipeux brun mais pas dans le tissu adipeux blanc (Wang et *al.*, 1998). Cette action spécifique sur le métabolisme du glucose s'effectue via le système nerveux sympathique (Haque et *al.*, 1999).

La leptine est un modulateur positif de l'activité catécholaminergique du tissu adipeux et en retour, cette activation module la sécrétion de la leptine. Une injection intraveineuse de leptine augmente l'activité de nerfs sympathiques, notamment au niveau des fibres innervant le tissu adipeux brun (impliqué dans la thermogénèse), les reins et la glande surrénale (Haynes et *al.*, 1998 ; Dunbar et *al.*, 1997). Par ailleurs, une injection intracérébroventriculaire de leptine augmente l'activité sympathique dans le tissu adipeux brun. La libération de catécholamines suite à une injection de leptine se fait sous le contrôle du noyau ventromédial de l'hypothalamus (Sato et *al.*, 1999). La leptine augmente la lipolyse dans les tissus adipeux blanc et brun via l'activation du système sympathique mais également via des mécanismes autocrines ou paracrines (Fruhbeck et *al.*, 1997).

Il est intéressant de noter que l'augmentation de l'activité sympathique observée par Haynes et *al.* (1997) suite à une injection de leptine ne se traduit pas par une augmentation de la pression artérielle. Chez des rats sympathectomisés, Lembo et *al.* (2000) ont montré un effet hypotenseur de la leptine par son action vasodilatatrice directe sur les vaisseaux sanguins.

7.3. Leptine et insuline

La leptine joue un rôle régulateur sur la sécrétion de l'insuline (Cohen et *al.*, 1996) et sur la sensibilité périphérique à l'insuline. En effet, la leptine présente une action périphérique directe sur les adipocytes de rat se traduisant par une diminution de leur sensibilité à l'insuline et une diminution du transport du glucose (Müller et *al.*, 1997). De plus, des souris homozygotes pour une mutation *ob* du gène codant pour la synthèse de la leptine, développent une résistance à l'insuline et un diabète de type 2 (Kahn et Flier, 2000). Toutefois, il faut noter que ces études réalisées *in vitro* sont contradictoires avec les études *in vivo* montrant qu'une injection chronique de leptine améliore chez le rat la sensibilité à l'insuline (Sivitz et *al.*, 1997).

7.4. Leptine et reproduction

L'infertilité des souris déficientes en leptine serait due à un manque d'hormones hypothalamiques et hypophysaires : GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone), FSH (Follicule Stimulating Hormone) et LH. L'importance du rôle de la leptine dans la maturation du système reproducteur est démontrée par la capacité de la leptine à initier la puberté et à restaurer la fertilité chez des souris femelles *ob/ob* et à accélérer la puberté chez des souris sauvages (Ahima et *al.*, 1997).

7.5. Leptine et métabolisme osseux

Des études *in vitro* ont montré que la leptine augmentait l'apparition de nodules osseux sur des cultures de cellules dérivées de moelles osseuses de rat. Ces données confirment les études *in vivo* qui montrent que des souris *ob/ob* répondent à des injections de leptine par une augmentation du nombre d'ostéoblastes. Cette action sur le tissu osseux se fait directement via les récepteurs à la leptine situés sur les ostéoclastes et les ostéoblastes, et indirectement par l'action de la leptine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire via la régulation de la libération de l'hormone de croissance et de la somatostatine (Quintela et *al.*, 1997). La leptine régule la formation osseuse par l'intermédiaire du système nerveux sympathique (Takeda et *al.*, 2002).

7.6. Leptine et système immunitaire

Au niveau du système immunitaire, l'activation des récepteurs à la leptine sur les cellules CD4+ induit la production de lymphocytes T. Il existe une forte corrélation entre le niveau de leptine plasmatique et le nombre de leucocytes chez les individus obèses (Wilson et *al.*, 1997). La leptine stimule également l'activité du système à corticolibérine (CRH : Corticotropin Releasing Hormone), qui module l'activité de l'axe hypophyso-corticosurrénalien en réponse à un stress (Schwartz et *al.*, 1996).

7.7. Leptine et inflammation

La leptine participe à la réponse inflammatoire en stimulant directement la phagocytose, la prolifération et l'activation des monocytes ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires et de monoxyde d'azote (NO) par ces cellules (Matarese et *al.*, 2005 ; Bernotiene et *al.*, 2006 ; Otero et *al.*, 2006). Elle stimule également la production de réactifs oxygénés (ROS : Reactive Oxygen Species) et le recrutement par chimiotactisme des

granulocytes. Par ailleurs, elle régule la prolifération, la différenciation, l'activation et la cytotoxicité des lymphocytes TNK (Natural Killer T) (Matarese et *al.*, 2005). Une étude a montré que la leptine pourrait favoriser le développement des maladies inflammatoires à médiation auto-immune en agissant directement sur les lymphocytes T régulateurs (LT CD4+ CD25+), importants dans la réponse immunitaire spécifique (De rosa et *al.*, 2007).

7.8. Leptine, angiogénèse et contrôle de la pression artérielle

Chez le rat, la leptine favorise l'angiogénèse par prolifération de l'endothélium vasculaire via les facteurs de croissance Fibroblast Growth Factor 3 (FGF3), Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF) et les protéinases métalliques, qui dissolvent la matrice extracellulaire (Sierra-Honigmann et *al.*, 1998). L'utilisation de substances antiangiogéniques montre que l'angiogénèse induite par la leptine favorise l'expansion du tissu adipeux (Bråkenhielm et *al.*, 2004). Cette action est cependant atténuée par un effet antiadipogénique direct (Müller et *al.*, 1997).

La leptine joue un rôle important dans la régulation physiologique de la pression artérielle chez les rongeurs et chez l'homme via son action sur le système nerveux sympathique. La stimulation sympathique du rein augmente la vasoconstriction rénale et la réabsorption tubulaire du sodium, ce qui se traduit par une augmentation de la pression artérielle systémique. La leptine pourrait donc être le lien entre l'hypertension et l'obésité chez l'homme, l'hyperleptinémie étant associée à une stimulation sympathique chronique des reins qui est responsable de l'apparition du syndrome d'hypertension (Rahmouni et Haynes, 2004).

Il est intéressant de noter que l'augmentation de l'activité sympathique observée par Haynes et *al.* (1997) suite à une injection de leptine ne se traduit pas par une augmentation de la pression artérielle. Sur des rats sympathectomisés, Lembo et *al.* (2000) ont montré un effet hypotenseur de la leptine par son action vasodilatatrice directe sur les vaisseaux. Chez le rat normal, la leptine induit une vasodilatation à la fois dépendante et indépendante du monoxyde d'azote responsable d'une tendance hypertensive (Haynes et *al.*, 1997). Elle est également responsable *in vitro* d'une prolifération des fibres musculaires lisses de la paroi artérielle (Shin et *al.*, 2005). En stimulant l'enzyme mitochondrial acétyl CoA-acétyl transférase, elle favorise l'accumulation d'esters de cholestérol dans les macrophages de la paroi artérielle, aboutissant à la constitution des cellules spumeuses, phase initiale de l'athérogenèse. Malgré son action sur

la vasodilatation artérielle et sur la sensibilisation à l'insuline, la leptine semble accélérer l'athérosclérose (Hongo et *al.*, 2009).

Au niveau des myocytes cardiaques, le déficit congénital en leptine provoque chez la souris une insuffisance myocardique (Ren et Ma, 2008). Expérimentalement, la leptine provoque une amélioration du volume et de la performance des myocytes cardiaques, qui pourrait servir de cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque (Karmazyn et *al.*, 2007).

CHAPITRE II
Anatomie, histologie et physiologie de la surrénale

CHAPITRE II : ANATOMIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA SURRENALE

1. Anatomie

La surrénale, est un organe pair situé au pôle supérieur des reins chez les mammifères (Figure 8). Elle est composée de deux parties fondamentales différentes : le *cortex* ou corticosurrénale d'origine mésoblastique et la *medulla* ou médulosurrénale d'origine neurectolastique (Mitani et *al.*, 1999). Une capsule conjonctive réunit ces deux parties au sein d'un même organe (Banks, 1993).

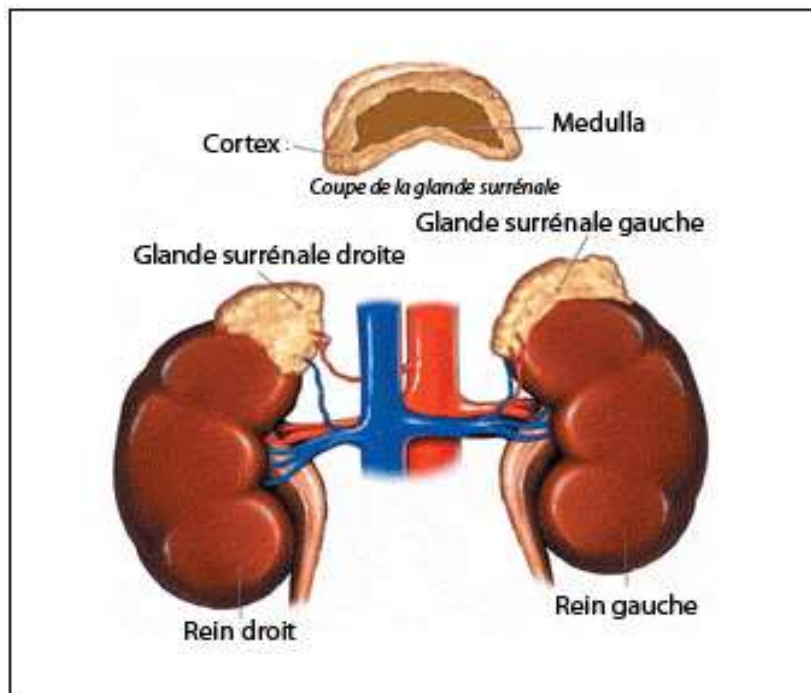


Figure 8 : Situation et anatomie des glandes surrénales chez la souris

(Abdoulay, 2006)

1.1. Situation anatomique

1.1.1. Surrénale gauche

La glande surrénale gauche est située médialement au pôle crânial du rein gauche, dans l'espace formé par l'aorte abdominale et l'artère rénale gauche. Elle est localisée dorso-latéralement à l'aorte, ventralement au muscle psoas mineur et crânialement aux artères

et veines rénales. Elle se positionne dorsalement au lobe gauche du pancréas et caudalement aux artères cœliaque et mésentérique crâniale. Ses faces dorsale et ventrale sont marquées respectivement par le passage de l'artère et de la veine phrénico-abdominales gauches (Drazner, 1987 ; Barone, 1996 ; Dyce et *al.*, 2002 ; Martin et Crump, 2003).

1.1.2. Surrénale droite

La glande surrénale droite est située plus crânialement que la gauche, entre le bord crânio-médial du rein droit (près du hile rénal) et la surface latérale de la veine cave caudale. La veine phrénico-abdominale droite chemine en face ventrale de la surrénale droite, ainsi que la veine cave caudale qui est liée à la glande par du tissu conjonctif. L'artère phrénico-abdominale droite passe en face dorsale de la surrénale droite. La glande surrénale droite est entourée dorsalement par le muscle psoas mineur (au niveau de la treizième vertèbre thoracique), médialement par la veine cave caudale, ventro-latéralement par le rein droit, crânio-ventralement par le lobe latéral droit du foie et caudalement par les artères et veines rénales ainsi que par les artères cœliaque et mésentérique crâniale (Drazner, 1987 ; Barone, 1996 ; Dyce et *al.*, 2002 ; Martin et Crump, 2003).

1.2. Vascularisation

1.2.1. Système artériel

Les glandes surrénales sont des organes richement vascularisés. L'aorte émet crânialement à l'artère rénale une artère surrénale moyenne pour chaque glande. Un plexus vasculaire se forme à la surface dorsale de chaque glande et reçoit, en plus de l'artère surrénale moyenne, des rameaux vasculaires issus de plusieurs artères dont les artères phrénique, rénale, lombaire et cœliaque. Ce plexus vasculaire capsulaire donne naissance à des artérioles corticales qui forment un plexus sous-capsulaire. Ce dernier émet des vaisseaux sinusoïdes irriguant les zones du cortex. Les artérioles corticales cheminent ensuite verticalement vers la *medulla* en se ramifiant en capillaires, formant un plexus médullaire. Des anastomoses existent entre les réseaux capillaires de la corticale et ceux de la médullosurrénale à la limite corticomédullaire (Figure 9) (Drazner, 1987 ; Barone, 1996).

1.2.2. Système veineux

Des veines collectrices de chaque plexus (corticosurrénalien et médullosurrénalien) assurent le drainage veineux de l'organe. Chaque glande surrénale possède une veine supra rénale caudale qui chemine vers la veine cave caudale ou la veine rénale correspondante (Figure 9) (Drazner, 1987 ; Barone, 1996).

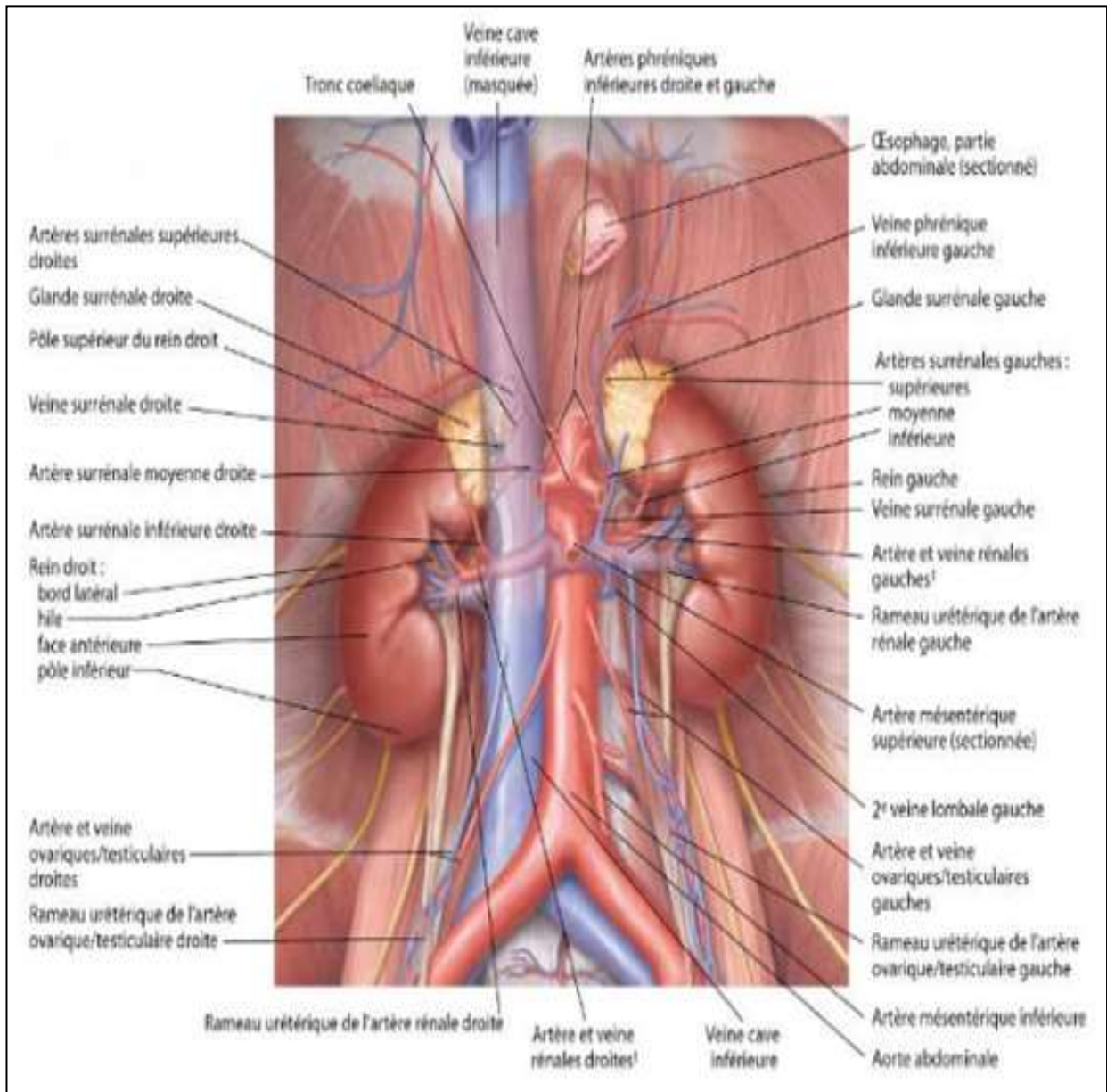


Figure 9 : Vascularisations artérielle et veineuse des reins et des surrénales chez la souris (Gest et Tank, 2010)

1.3. Innervation

Les glandes surrénales sont très innervées. La corticosurrénale est traversée par des fibres nerveuses sympathiques amyéliniques, qui se prolongent dans la médullosurrénale. Celles-ci sont issues des cornes ventrales de la moelle épinière et cheminent à travers le nerf grand splanchnique (Drazner, 1987 ; Combrisson, 2011).

2. Histologie

Du point de vue histologique, les glandes surrénales adultes sont constituées de deux parties : la corticosurrénale périphérique et la médullo-surrénale centrale. Chez les mammifères, on observe de la surface jusqu'au centre de la glande (Lullman- Rauch. 2008) : une capsule conjonctive, le cortex et la médullaire (Figure 10).

2.1. Corticosurrénale

2.1.1. Zone glomérulée

La zone glomérulée (ZG) est constituée de petites cellules agglomérées en petits glomérules formant une couche mince située au-dessous de la capsule conjonctive (Therien et Iostein, 2000).

2.1.2. Zone fasciculée

La zone fasciculée (ZF) occupe la majeure partie de la corticosurrénale. Les cellules de cette zone sont assemblées en cordons perpendiculaires entre lesquels circulent des sinusoides (Lullmann-Rauch, 2008).

2.1.3. Zone réticulée

La zone réticulée (ZR) est formée par les cellules polyédriques formant des cordons enchevêtrés sous forme de réseaux entourés de capillaires (Rosol et *al.*, 2001).

2.2. Médullosurrénale

La *medulla* est responsable de la synthèse des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) qui jouent un rôle important dans la réponse au stress (Kim et *al.*, 2009), dans la

stimulation de la glycolyse au niveau du foie et du muscle squelettique, et dans l'augmentation de la fréquence cardiaque (Gannong, 2005).

La médullosurrénale contient des cordons sans orientation préférentielle, composés de grandes cellules polygonales granuleuses, associées à des capillaires sanguins de type fenêtré. Ces cellules étaient anciennement appelées : *cellules chromaffines*, en raison de leur coloration brune en présence de sels de chrome. Il existe deux types de cellules dans la *medulla* :

- Des cellules sombres, au cytoplasme basophile, également appelées : *cellules épinéphrines* car elles sécrètent de l'adrénaline. Elles sont majoritaires et forment 80 % des cellules médullosurréaliennes. Les granulations cytoplasmiques, présentes en faible quantité, sont sphériques et de petite taille. Ces cellules sont qualifiées de *hyalochromes* car leur cytoplasme est peu granuleux, elles ont donc moins d'affinité pour les sels de chrome que le deuxième type de cellules.
- Des cellules claires, au cytoplasme sans réelle coloration, minoritaires (20 %), appelées *cellules norépinephrines*, car elles sécrètent de la noradrénaline. Dans leur cytoplasme, les granulations sont nombreuses et volumineuses. L'ultrastructure des cellules glandulaires de la médullosurrénale, révélée par microscopie électronique, montre la présence d'un volumineux noyau, d'organites de synthèse (réticulum endoplasmique rugueux, appareil de Golgi et mitochondries à crêtes lamellaires) ainsi que des grains de sécrétion.

Les cellules de la médullosurrénale synthétisent, stockent et libèrent de l'adrénaline, de la noradrénaline ainsi que divers peptides. Elles sont innervées par des fibres nerveuses sympathiques pré-ganglionnaires cholinergiques. Leurs extrémités contiennent des vésicules synaptiques. Il se forme une jonction neuro-épithéliale qui correspond à une synapse de type neuro-glandulaire (Chastain et Ganjam, 1986 ; Drazner, 1987 ; Cordonnie et Fontaine, 2005 ; Hullinger et Andrisani, 2006).

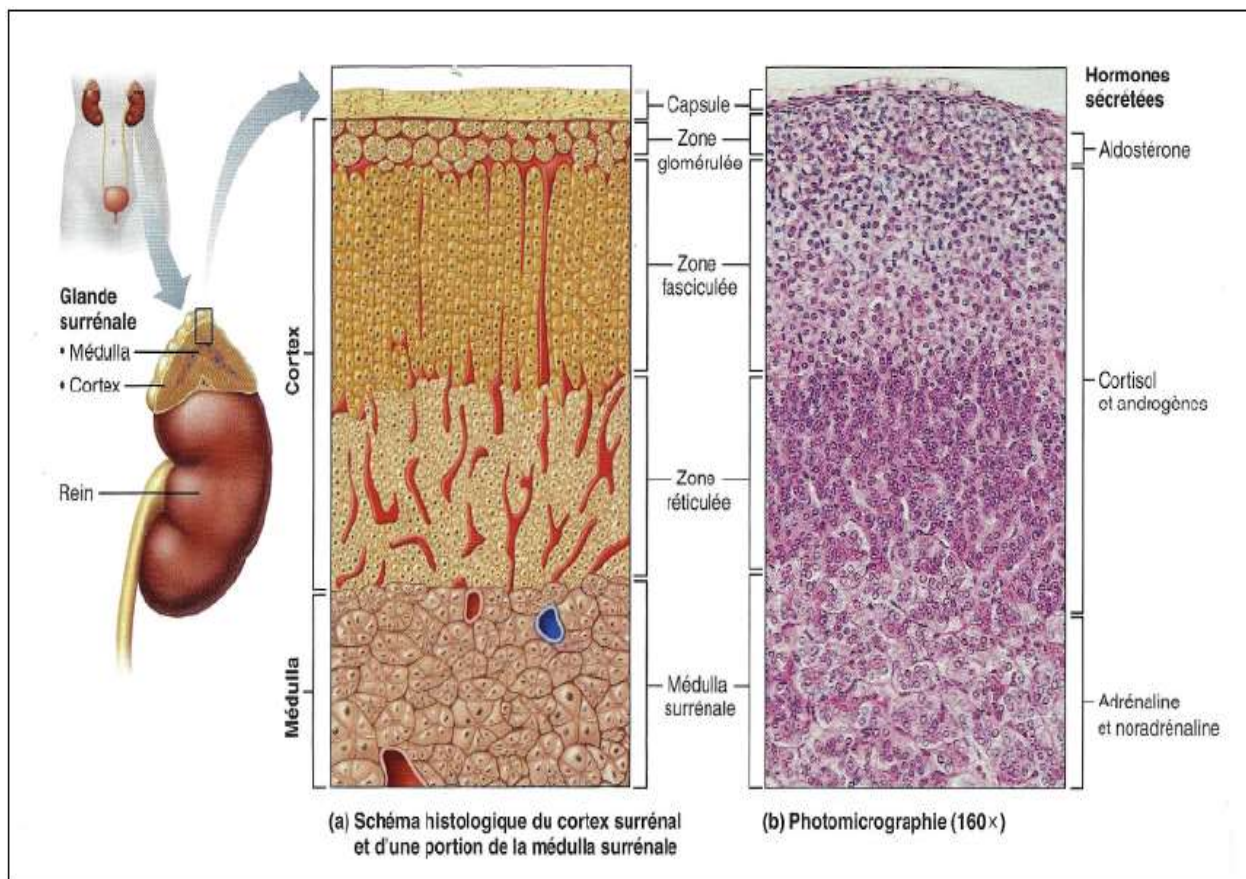


Figure 10 : Anatomie, schéma histologique du cortex surrénalien et d'une portion de la médulosurrénale (a) et histologie de la glande surrénale (b)
(Marieb et *al.*, 2010)

3. Fonction endocrine

La ZG est responsable de la sécrétion des minéralocorticoïdes impliqués dans la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique. L'aldostérone, principal minéralocorticoïde exerce son action physiologique au niveau des tubules rénaux distaux (Therien et Iostein, 2000).

La ZF est à l'origine de la sécrétion des glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme ; corticostérone chez les volailles et les rongeurs) qui jouent un rôle important dans la réponse au stress (Lullmann-Rauch, 2008).

La ZR est responsable de la sécrétion d'androgènes (DHEA : Déhydroépiandostérone et DHEA-S : DHEA sulfate) qui jouent un rôle dans le développement des organes génitaux externes masculins et influencent le métabolisme de différents tissus tels que les os, les muscles, la peau et le tissu adipeux (Rosol et *al.*, 2001).

Les hormones de la corticosurrénale sont des stéroïdes dérivés du cholestérol. Elles sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique lisse et dans la mitochondrie. Ces hormones liposolubles diffusent à travers les bicouches lipidiques et se fixent à leur récepteur à l'intérieur de la cellule cible.

Les catécholamines produites par la médullosurrénale dérivent de la décarboxylation et de la modification de la tyrosine. Le récepteur de ces hormones est une protéine membranaire faisant face au milieu extracellulaire. La liaison des catécholamines entraîne la libération d'un second messenger dans le milieu intracellulaire pour initier la réponse biologique (Chastain et Ganjam, 1986 ; Drazner, 1987 ; Combrisson, 2011).

3.1. Stéroïdes surrénaliens

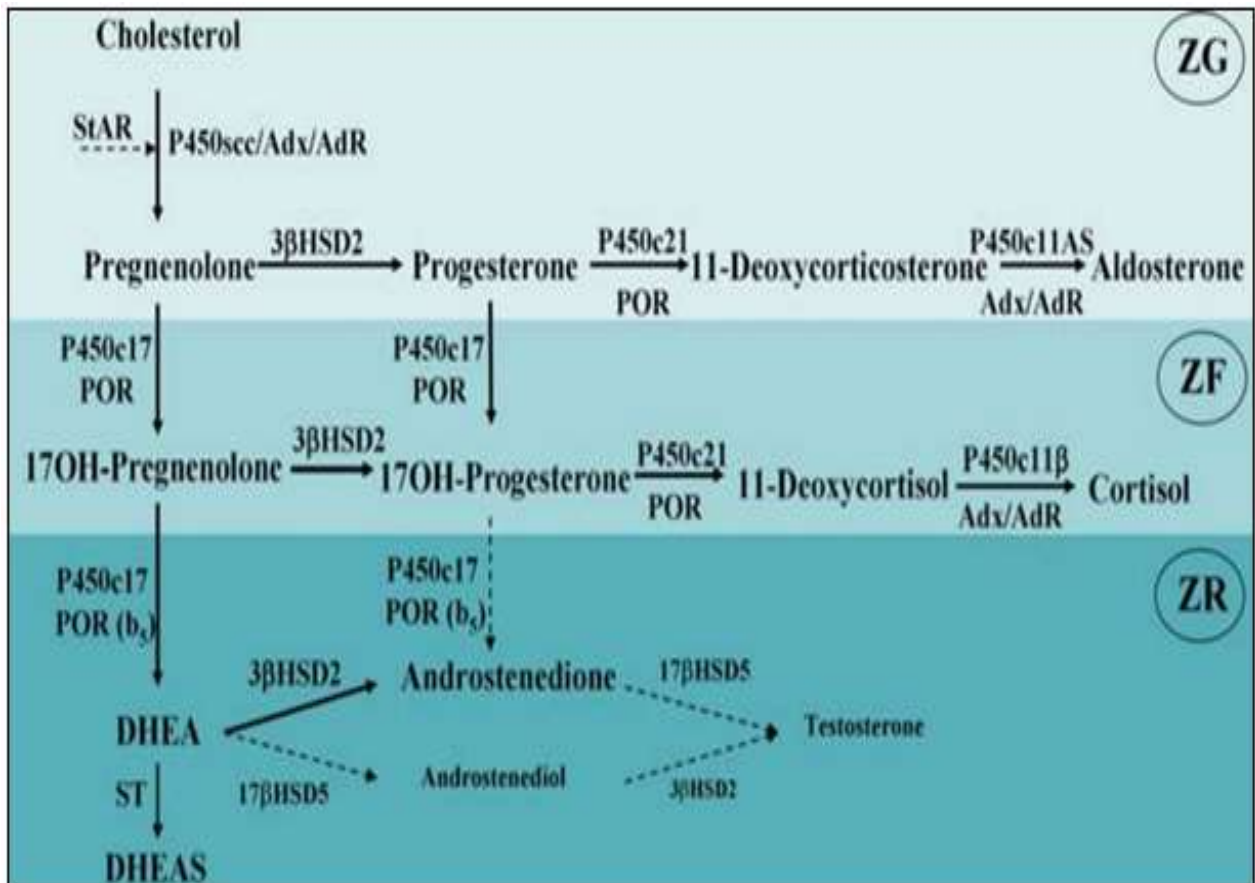
3.1.1. Stéroïdogénèse

Chez les mammifères, la biosynthèse des hormones stéroïdiennes s'amorce avec le cholestérol comme précurseur commun. Un apport constant en cholestérol doit être disponible dans les cellules afin d'initier et de maintenir la stéroïdogénèse (Hu et *al.*, 2010). Dans la glande surrénale, le cholestérol nécessaire provient de trois sources potentielles. En effet, il peut être synthétisé :

- par la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzymeA (HMG-CoA) réductase du réticulum endoplasmique ;
- à partir de l'acétyl CoA, tiré de la circulation sanguine par la captation des lipoprotéines de basse densité (LDL) par les récepteurs des LDL (LDL-R) ou par la captation sélective des lipoprotéines de haute densité (HDL) ;
- par les récepteurs Scavenger Class B type I (SR-BI), mobilisés à partir des réserves intracellulaires de cholestérol estérifié (Kraemer, 2007 ; Bibeau, 2008).

Lors d'une stimulation de la surrénale, le cholestérol est modifié par une batterie d'enzymes dérivées de la famille des cytochromes P450. L'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (CYP11A1 : Cholestérol monooxygénase ou Cholestérol desmolase) transforme alors le cholestérol en prégnénolone, précurseur des stéroïdes surrénaliens. Cette enzyme est commune à toutes les cellules du cortex. La modification de la prégnénolone détermine donc le type de stéroïdes produits par les différentes zones du cortex (Kraemer, 2007 ; Bibeau, 2008).

Dans les zones fasciculée et réticulée, la formation de DHEA est catalysée par la P450 17 α (17 α -hydroxylase/17-20-lyase) qui possède deux activités enzymatiques, l'activité 17 α hydroxylase qui transforme la prégnénolone en 17 α hydroxy prégnénolone et l'activité 17, 20 lyase qui transforme la 17 α hydroxy prégnénolone en DHEA. L'androstènedione est synthétisé à partir de la DHEA par la 3 β HSD (3 β hydroxysteroïd Dehydrogenase) et à partir de la 17 α hydroxy progesterone. La formation de l'androstènedione nécessite la présence des deux activités enzymatiques : la P450 17 α et la 3 β HSD. La P450 17 α qui est aussi nécessaire pour la synthèse du cortisol (mais pas la corticostérone) est présente dans la surrénale de l'homme et du lapin, et absente chez les espèces sécrétant uniquement la corticostérone à l'exemple du rat. AKR1C3 (17 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 5) est responsable de la formation de la testostérone à partir de l'androstènedione. Elle est exprimée dans la surrénale humaine avec un taux élevé au niveau de la zone réticulée (Figure 11) (Nakamura et *al.*, 2009).



AdR : Adrenotoxine réductase, Adx : Adrenodoxine, DHEA: Déhydroépiandostérone, DHEAS: DHEA sulfate, P450_{scc} : P45 Side-chaincleavage enzyme, POR : P450 Oxydoréductase, ST : Sulphonyl Transferase, StAR : Steriodogenic Acute Regulatory protein

Figure 11 : Schéma illustrant la biosynthèse des stéroïdes au niveau de la surrénale (Kempna et Fluck, 2008)

3.1.2. Fonctions biologiques des stéroïdes surrénaliens

Le cortex surrénalien est chargé de la synthèse d'hormones entrant en jeu dans les mécanismes de régulation et de contrôle des grandes fonctions comme l'adaptation au stress et le maintien du milieu intérieur (Stevens et Lowe, 2000).

3.1.2.1. Minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes contrôlent l'homéostasie hydroélectrolytique par la régulation de la balance hydrominérale. Le rein est le principal site d'action de l'aldostérone. Cette dernière stimule la réabsorption du sodium par le tube contourné distal et le tube collecteur. En même temps, l'aldostérone augmente l'excrétion des ions K^+ et H^+ . Une réduction du volume sanguin, causée par une déshydratation, une carence en Na^+ ou une hémorragie, entraîne une chute de la pression artérielle. Cette chute stimule certaines cellules rénales, appelées *cellules juxta-glomérulaires*, à sécréter dans le sang une enzyme appelée : *rénine*. Cette dernière est libérée dans la circulation sanguine où elle rencontre son substrat : l'angiotensinogène, qu'elle transforme en angiotensine-I (AT-I). Celle-ci est rapidement convertie en angiotensine-II (AT-II) par son clivage par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) présente, entre autres, dans les poumons et le tissu vasculaire. L'AT-II stimule la zone glomérulée à sécréter l'aldostérone (Walmor et De Mello, 2005). Dans le rein, la réabsorption du sodium et de l'eau de l'urine vers la cellule principale des tubes collecteur et contourné distal se fait de façon passive via un canal sodique épithélial (ENaC) situé sur la membrane apicale. De la cellule à l'espace interstitiel, les électrolytes sont transportés de façon active par des transporteurs Na^+/K^+ ATPase qui excluent le sodium et font entrer du potassium. L'eau suit les mouvements du sodium à travers la cellule. L'aldostérone agit directement sur ces deux transporteurs au niveau génomique, activant l'expression de différents gènes impliqués dans l'activation de ce processus rénal de réabsorption (Lampron, 2009).

3.1.2.2. Glucocorticoïdes

Les GC représentent un important groupe d'hormones indispensables à la vie. Leurs rôles biologiques sont multiples. D'une manière générale, ils interviennent dans la régulation de l'homéostasie métabolique et dans la réponse au stress.

3.1.2.2.1. Effets métaboliques

Les GC agissent sur les processus métaboliques à presque tous les niveaux : métabolisme du glycogène, gluconéogenèse, métabolisme des lipides, ainsi qu'au niveau de l'utilisation périphérique du glucose. Les GC agissent sur le foie en augmentant la synthèse des enzymes qui stimulent la gluconéogenèse. En effet, les GC activent directement la production du glucose hépatique en stimulant les niveaux d'expression des enzymes clés de cette voie métabolique. Ils stimulent également la gluconéogenèse indirectement en augmentant la disponibilité des substrats, activant la relâche d'acides aminés par les organes périphériques. Dans ces organes périphériques (en particulier les muscles squelettiques), les GC diminuent également la quantité de glucose internalisé en diminuant l'efficacité du transport actif de glucose via la répression de l'expression des transporteurs de glucose. Les GC sont en plus de puissants activateurs de la lipolyse dans le tissu adipeux. Ils agissent sur ce tissu en augmentant la sensibilité des adipocytes à d'autres agents lipolytiques tels que les catécholamines et l'hormone de croissance (Brooker, 2001 ; Lampron, 2009).

3.1.2.2.2. Réponse au stress

La libération des GC par les corticosurrénales en période de stress représente le résultat final de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Sommairement, les réponses endocriniennes de stress représentent une cascade d'activations débutant par l'excitation des neurones du noyau paraventriculaire (NPV), suivie de celle des neurones de l'adénohypophyse et enfin de celle des cellules corticosurrénaliennes qui vont libérer des GC qui se lieront à des récepteurs qui leur sont spécifiques. Les GC sont libérés dans la circulation systémique et distribués partout dans l'organisme afin de stimuler les organes cibles et d'augmenter leur activité. Le but de cette activation est de mobiliser l'énergie emmagasinée et d'assurer un système immunitaire efficace (Millette, 2008).

3.1.2.2. Androgènes surrénaliens

La régulation des androgènes surrénaliens est un aspect mal connu de l'activité corticosurrénalienne. La plupart des recherches sur les principaux régulateurs de la fonction androgénique du cortex surrénalien, supposent que l'ACTH (Adreno Corticotropin Hormone) est le principal régulateur. Néanmoins, elle ne peut pas être le seul facteur. En effet, plusieurs auteurs montrent une dissociation de la sécrétion entre l'ACTH, les glucocorticoïdes et les androgènes surrénaliens dans des situations physiologiques et pathologiques. D'autres

facteurs tels que la prolactine (Clapp et Wiebe, 1983 ; Evans et Schiebinger, 1983), l'insuline, l'AASH (Adrenalandrogen Stimulating Hormone), la CRH, le cortisol, les œstrogènes, le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) et les cytokines semblent être des facteurs régulant les androgènes surrénaliens (Anderson 1980 ; Bornstein *et al.*, 1996 ; Kristiansen *et al.*, 1997 ; Smith *et al.*, 1998 ; Haidan *et al.*, 1998 ; Paust *et al.*, 2006 ; Belgorosky *et al.*, 2008) et sont susceptibles d'intervenir dans cette régulation (De Perretti et Forest, 1976 ; Parker *et al.*, 1978 ; Nishida *et al.*, 1979 ; Parker et Odell, 1980).

3.2. Fonctions biologiques des catécholamines

Les catécholamines contribuent à moduler l'activité des grands systèmes physiologiques et métaboliques en réponse à des situations auxquelles est confronté l'organisme. Ces hormones exercent leurs effets par l'occupation de récepteurs adrénergiques à la surface des tissus cibles. Ces récepteurs se subdivisent en α_1 et α_2 , β_1 et β_2 . Les récepteurs α_1 , α_2 et β_1 réagissent de manière égale à l'adrénaline et à la noradrénaline, tandis que les récepteurs β_2 réagissent préférentiellement à l'adrénaline. La réponse biologique aux catécholamines est dose dépendante et tous les tissus ne montrent pas la même sensibilité. Sur le plan métabolique, les catécholamines activent les récepteurs β_1 des adipocytes et provoquent la lipolyse par activation de la lipase-hormone-dépendante. Au niveau des muscles squelettiques et par activation de leur récepteurs β_2 , les catécholamines stimulent la glycogénolyse. Au niveau du foie, l'activation des récepteurs β_2 provoque la glycogénolyse et accélère la gluconéogenèse. Les effets cardiovasculaires sont également très importants (Hennen, 2001).

Les catécholamines assurent, via l'activation des récepteurs β_1 , la régulation de la dynamique cardiaque (augmentation de la fréquence cardiaque et accélération de la conduction de l'influx dépolarisant). Les effets des catécholamines sur les muscles lisses des vaisseaux s'expriment soit par la relaxation β_2 adrénergiques, soit par la constriction α_1 adrénergiques (Hennen, 2001).

CHAPITRE III
Leptine et axe corticotrope

CHAPITRE III : LEPTINE ET AXE CORTICOTROPE

1. Physiologie de l'axe corticotrope

Quand le cerveau détecte un signal de danger, l'ensemble des réponses physiologiques impliquant des composants du système autonome, neuroendocrinien, métabolique et immunitaire est activé. Un système clé dans la réponse au stress est l'axe corticotrope (HPA : Hypothalamus-Pituitary-Adrenal) qui est composée de 3 structures principales : l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales (Figure 12) (Lupien et *al.*, 2009).

1.1. Activation de l'axe corticotrope

Le point de départ de l'activation de l'axe HPA a lieu au niveau de l'hypothalamus et plus précisément dans le noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus. Ce dernier est le centre intégrateur de l'axe et reçoit des afférences provenant des centres supérieurs comme le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale (système limbique). Au niveau physiologique, l'axe HPA s'active de manière autonome en suivant un rythme circadien, mais aussi suite à certaines stimulations induisant des modifications de l'homéostasie (sommeil ou prise alimentaire). Par ailleurs, un stress systémique (provenant de stimuli internes, comme une hémorragie ou une hypoxie) ou un stress psychologique (nécessitant une intégration des stimuli sensoriels externes, comme un stress social ou la contention) provoque une forte activation de l'axe HPA (Herman et *al.*, 2003).

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire stimule la production des hormones corticostéroïdes qui sont synthétisées en réponse à l'hormone adrénocorticotrope, celle-ci est transportée de l'hypophyse antérieure vers la glande surrénale par la circulation générale. L'ACTH est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules corticotropes hypophysaires à partir de la POMC. Elle présente un effet trophique sur le cortex surrénalien, et augmente la synthèse des glucocorticoïdes via des récepteurs membranaires couplés à l'adénylate-cyclase, dont le principal effet est d'accroître la disponibilité du cholestérol au niveau des mitochondries (Stocco et Clark 1996 ; Galman et *al.*, 2002).

La synthèse et la libération d'ACTH sont elles-mêmes activées par deux neuropeptides : la CRH et l'Arginine Vasopressine (AVP) ou Hormone antidiurétique, qui sont libérées par les neurones parvocellulaires du NPV dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Le CRH active la sécrétion d'ACTH, alors que l'AVP, dont l'action est synergique au CRH présente un faible pouvoir sécrétagogue sur l'ACTH. Les corticostéroïdes sont des hormones synthétisées à partir du cholestérol fourni par la circulation sanguine et également dans les cellules corticales par l'acétate au niveau du cortex surrénalien (Tsigos et Chrousos, 1995).

1.2. Rétrocontrôle négatif

Les glucocorticoïdes agissent sur de nombreux organes mais aussi sur des structures cérébrales afin de réguler leur propre sécrétion : c'est le rétrocontrôle négatif. A partir d'un certain seuil, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur les structures cérébrales et limitent ainsi la durée d'exposition de l'organisme à ces stéroïdes afin d'en minimiser les effets délétères (effets cataboliques et immunodépresseurs). Keller-Wood et Dallman (1984) ont montré que l'activité et la réactivité de l'axe corticotrope dépendent des deux types de récepteurs (MR et GR). Il est classiquement bien établi que les GR contrôlent la sécrétion des corticostéroïdes en réponse à une stimulation (Boyle et *al.*, 2006), alors que les MR déterminent l'activité basale de l'axe corticotrope (Deuschle et *al.*, 1998 ; Young et *al.*, 1998). L'activité de l'axe corticotrope varie au cours du rythme circadien, ainsi, l'intensité du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes est accrue au moment de la phase active du cycle nyctéméral (Follenius et *al.*, 1982 ; Dallman et *al.*, 1994).

Trois structures se distinguent nettement comme étant les acteurs clés du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'axe corticotrope : l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Des structures extrahypothamiques comme l'hippocampe, interviennent aussi dans le rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes. Les récepteurs aux corticostéroïdes, par leur affinité, jouent un rôle régulateur clé aussi bien sur le contrôle basal de l'activité de l'axe corticotrope (MR) que sur la modulation de l'intensité et de la durée de la réponse au stress (MR et GR). Au niveau même des glandes surrénales, les glucocorticoïdes régulent directement la stéroïdogenèse (Carsia et Malamed, 1983) en inhibant l'expression des enzymes impliquées. La sensibilité des surrénales à l'ACTH est un facteur de régulation essentiel des concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes tant en situation basale qu'après un stress. Cette sensibilité

surrénalienne présente des variabilités interindividuelles et génétiques chez l'homme (Altemus et Gold, 1990), et chez l'animal (Kenyon et *al.*, 1993 ; Desautels et *al.*, 1999).

2. Effet de la leptine sur la fonction surrénalienne

La leptine exerce une puissante action suppressive sur la sécrétion des glucocorticoïdes au niveau du cortex surrénalien en inhibant la libération de CRH hypothalamique et d'ACTH hypophysaire chez le rat (Malendowicz et *al.*, 2007). Mais comme l'hypothalamus et l'hypophyse, le troisième composant principal de l'axe HPA, la glande surrénale, est une cible directe de la leptine. À une concentration qui se produit chez les individus obèses *in vivo* (100 ng / mL), la leptine réduit la sécrétion basale de cortisol et atténue l'augmentation de la sécrétion de cortisol induite par l'ACTH des cellules adrénocorticales bovines *in vitro*. Cela suggère fortement que la leptine agit directement sur les cellules corticales pour inhiber la production de corticostéroïdes (Bornstein et *al.*, 1997).

Une conclusion similaire a été tirée par Pralong et *al.* (1998) sur les cellules corticosurrénales de rats et humaines. De plus, une action directe de la leptine sur la libération du cortisol a été confirmée par des études de microdissection laser où les cellules corticales humaines ont été séparées des cellules médullaires et ont révélé (par RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) les ARNm du récepteur de la leptine fonctionnel et de toutes les autres isoformes du récepteur, ainsi que la protéine Ob-R par immunocytochimie (Glasow et Bornstein, 2000).

Par ailleurs, la leptine n'a pas d'effet inhibiteur sur les glandes surrénales obtenues à partir de souris *db/db* (Pralong et *al.*, 1998). De plus, la leptine inhibe la sécrétion du cortisol induite par l'ACTH de manière dépendante de la concentration (Friedman et Halaas, 1998). Il est suggéré que la leptine réduit la synthèse du cortisol surrénalien en régulant à la baisse la cascade d'enzymes productrices de stéroïdes (Kruse et *al.*, 1998).

La leptine elle-même n'est pas exprimée dans les surrénales humaines, ce qui exclut une fonction paracrine ou autocrine locale de la protéine (Glasow et *al.*, 1998). Apparemment, les changements dans l'état nutritionnel ou métabolique de l'organisme, comme le reflètent les changements dans le titre de la leptine circulante, déterminent en fin de compte le titre de cortisol plasmatique (Ahima et *al.*, 1996).

Il est bien établi que les rats dépourvus d'une leptine fonctionnelle (souris *ob/ob*) présentent une élévation de la production des glucocorticoïdes par rapport aux taux normaux d'ACTH circulante (Edwardson et Hough, 1975).

La leptine a un effet inhibiteur sur l'axe HPA au niveau de l'hypothalamus par inhibition de la production du mRNA-CRH, et sur la glande surrénale par inhibition de la stéroïdogénèse directement via les récepteurs Ob-Rs exprimés dans la corticosurrénale (Heiman et *al.*, 1997). Une interrelation inverse entre les taux plasmatiques de leptine et ceux d'ACTH et cortisol est observée chez les animaux normaux (Licinio et *al.*, 2004).

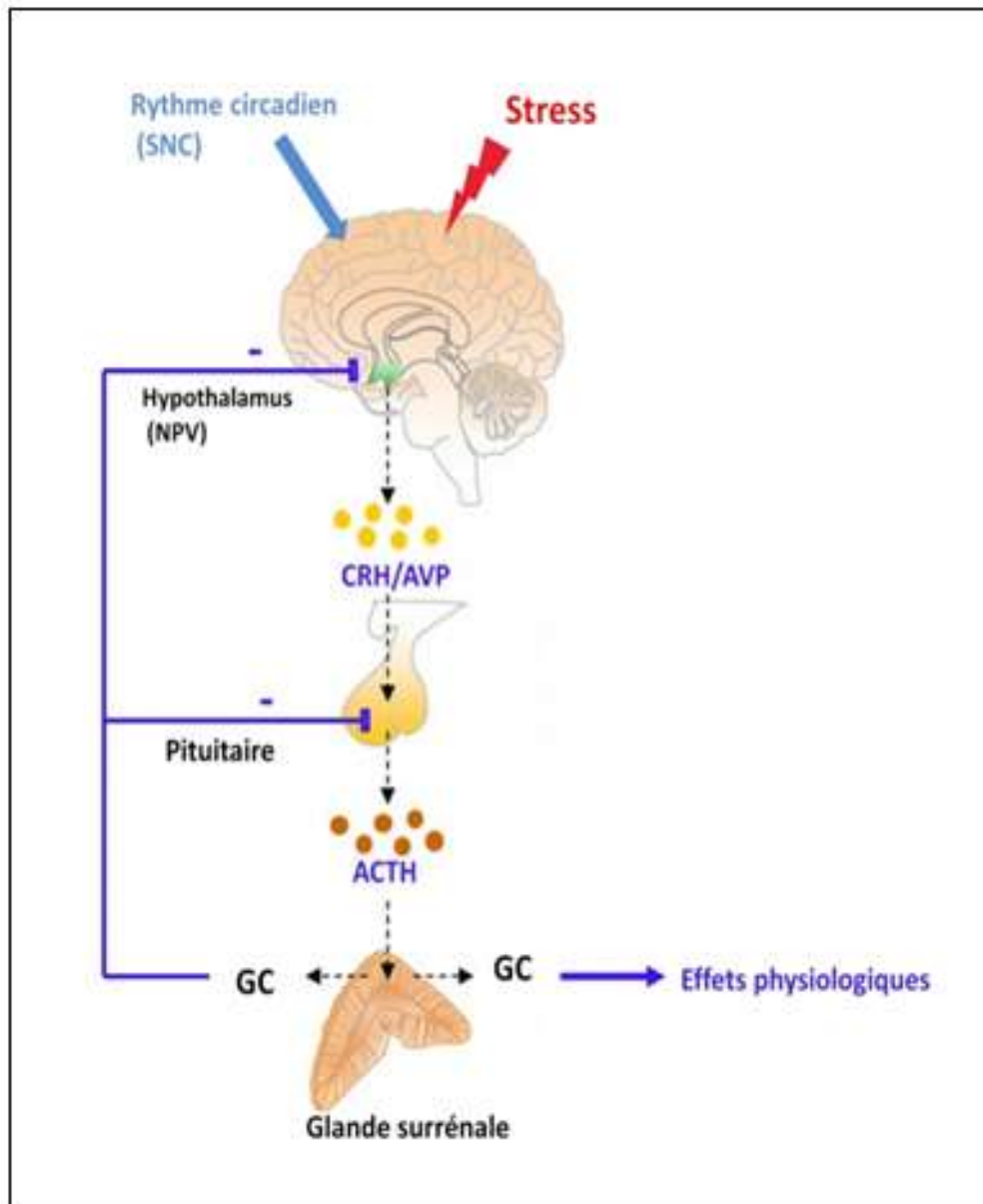
Des études ont montré qu'une augmentation des taux d'ACTH n'est pas accompagnée de celle des taux de leptine, au niveau périphérique ou au niveau des sinus sanguins ou après stimulation de CRH, suggérant, ainsi que la leptine est synthétisée ou stockée dans la glande pituitaire et peut moduler la sécrétion d'autres hormones pituitaires, mais sans changer leurs taux circulants périphériques (Korbonits et *al.*, 2001).

2.1. Corticosurrénale

L'action anticorticotrope de la leptine est renforcée par une action anti surrénalienne directe, la sécrétion de cortisol par des cellules corticosurrénales bovines diminuant *in vitro* en sa présence (Bornstein et *al.*, 1997).

2.2. Médullosurrénale

La leptine stimule la prolifération de cellules chromaffines, ainsi que la sécrétion de catécholamines *in vitro* (Utsunomiya et *al.*, 2001).



AVP : Vasopressine, NPV : Noyau Paraventriculaire, SNC : Système Nerveux Central

Figure 12 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et contrôle des glucocorticoïdes
(D'après Hoon et *al.*, 2011)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La leptine est une hormone essentiellement sécrétée par le tissu adipeux. Elle présente un rôle anorexigène par son action centrale sur l'hypothalamus et agit au niveau de multiples tissus périphériques notamment la glande surrénale.

Ce document est une synthèse bibliographique traitant de la leptine (découverte, récepteurs, transport, voies de signalisation régulations de l'expression de l'hormone et effets physiologiques), de la surrénale (anatomie, histologie et physiologie) ; ainsi que de l'impact de la leptine sur l'axe corticotrope : la leptine exerce un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par inhibition de la stéroïdogénèse et de la sécrétion des glucocorticoïdes. En revanche, elle stimule la prolifération de cellules chromaffines au niveau de la zone médullaire, ainsi que la sécrétion de catécholamines.

En perspectives, il serait intéressant :

- d'effectuer une étude histo-morphométrique de la structure surrénalienne après traitement par la leptine ;
- de rechercher la localisation des récepteurs Ob-Rs au niveau du système corticotrope par immunohistochimie ;
- de doser le cortisol et les androgènes surrénaliens, notamment chez le mâle, après traitement par la leptine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

- Abdoulaye, D., 2006. Stress, axe corticotrope et caractéristiques nutritionnelles et métaboliques. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences, Institut National Agronomique Paris-Grignon : Nutrition Humaine. 175p.
- Ahima, RS., 2005. Central Actions Of Adipocyte Hormones. Trends in Endocrinology and Metabolism. 16: 307-313.
- Ahima, RS., Dushay, J., Flier, SN., Prabakaran, D., Flier, JS., 1997. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. J Clin Invest. 99: 391-395.
- Ahima, RS., Flier J.S., 2000. Leptin. Annu Rev Physiol. 62: 413-437.
- Ahima, RS., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E., Flier, JS., 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature. 382; 250-252.
- Ahima, RS., Saper, CB., Flier, JS., Elmquist, JK. 2000. Leptin Regulation of Neuroendocrine System. Frontiers in Neuroendocrinology. 21: 263-307.
- Ainslie, DA., Proietto, J., Fam, BC., Thorburn, AW. 2000. Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. Am J Clin Nutr. 71: 438-442.
- Altemus, M., Gold, P., 1990. Neuroendocrinology and psychiatric illness. Front Neuroendocrinol. 11: 238-265.
- Anderson, DC., 1980. The adrenal androgen stimulating hormone does not exist. The Lancet. 316 (8192): 454-456.
- Auwerx, J., Staels, B., 1998. Leptin. Lancet. 351: 737-742.

-B-

- Bado, A., Levasseur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, JP., Bortoluzzi, MN., Moizo, L., Lehy, T., Guerre-Millo, M., Le Marchand-Brustel, Y., et Lewin, MJ., 1998. The stomach is a source of leptin. Nature. 20. 394: 790-793.
- Banks, A.S., Davis, S.M., Bates, S.H., Myers, M.G., Jr., 2000. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. J Biol Chem. 275(19): 14563-14572.

- Banks, WA. 2004. The Many Lives Of Leptin. *Peptides*; 25: 331-338.
- Banks, WA., DiPalma, CR., Farrell, CL., 1999. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 20(11): 1341-1345.
- Banks, WJ., 1993. *Applied Veterinary Histology*. 3^{ème} édition. USA, 572p.
- Barone, R., 1996. *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Tome 5 : Angiologie. Paris, Vigot. 904p.
- Baumann, H., Morella, K.K., White, D.W., Dembski, M., Bailon, P.S., 1996. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93(16): 8374-8378.
- Belgorosky, A., Baquedano, MS., Guercio, G., Rivarola, MA., 2008 .Adrenarcho: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res*. 70 (5): 257-267.
- Bernotiene, E., Palmer, G., Gabay, C., 2006. The role of leptin in innate and adaptative immune responses, *Arthr. Res. Ther*. 8(5): 217-225.
- Bibeau, K., 2008. Hypoxie placentaire et atteinte surrénalienne fœtale dans un modèle de restriction de croissance intra-utérine chez le rat. Thèse Ph. D, Université de Montréal : 167p.
- Bjorbaek, C., Buchholz, R.M., Davis, S.M., Bates, S.H., Pierroz, D.D., 2001. Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors. *J Biol Chem*. 276(7): 4747-4755.
- Bjorbaek, C., Elmquist, J.K., Michl, P., Ahima, RS., Van Bueren, A., L McCall, A., Flier, JS., 1998. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology*. 139 (8): 3485-3491.
- Bjorbaek, C., Uotani, S., da Silva, B., Flier, J.S., 1997. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 272(51): 32686-32695.
- Bornstein, SR., Haidan, A., Ehrhart-Bornstein, M., 1996 .Cellular communication in the neuro-adrenocortical axis: role of the vasoactive intestinale polypeptide (VIP). *Endocr. Res*. 22(4): 819-829.
- Bornstein, SR., Uhlmann, K., Haidan, A., Ehrhart-Bornstein, M., Scherbaum, WA., 1997. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes*. 46(7): 1235-1238.
- Boukenaoui-Ferrouk, N., Ferrouk, M., 2016. Guide de méthodologie de rédaction d'un mémoire de Projet de Fin d'Etudes. 15p.

Boyle, MP., Kolber, BJ., Vogt, SK., Wozniak, DF., Muglia, LJ., 2006. Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *J Neurosci.* 26: 1971-1978.

Bråkenhielm E, Cao R, Gao B, Angelin B, Cannon B, Parini P., Cao, T., 2004. Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice. *Circ Res.* 94(12): 1579-1588

Broadwell, RD., Brightman, MW., 1976. Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *The Journal of Comparative Neurology.* 166: 257-283.

Brooker, C., 2001. *Le corps humain: Etude, structure et fonction.* Edition De boeck. p166-170.

-C-

Caldefie-Chézet, F., Guillot, J., Vasson, MP., 2003. La leptine : hormone et cytokine impliquées dans la réponse à l'agression. *Leptin, hormone and mediator of the response to stress. Nutrition, Clinique et métabolisme.* 17: 15-23.

Caprio, M., Fabbrini, E., Isodori, AM., Aversa, A., Fabbri, A., 2001. Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol. Metab.* 12 (2): 65-72.

Caprio, S., Tamborlane, WV., Silver, D., Robinson, C., Leibel, R., McCarthy, S., Grozman, A., Belous, A., Maggs, D., Sherwin, RS., 1996. Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol.* 271: E626-630.

Carsia, RV., Malamed, S., 1983. Glucocorticoid control of steroidogenesis in isolated rat adrenocortical cells. *Biochim Biophys Acta.* 763:83-89.

Carulli, L., Ferrari, S., Bertolini, M., Tagliafico, E., Del Rio, G., 1999. Regulation of ob gene expression: evidence for epinephrine induced suppression in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 3309-3312.

Casabiell, X., Pineiro, V., Peino, R., Lage, M., Camina, J., Gallero, R., Vallejo, LG., Dieguez, C., Casanueva, FF., 1998. Gender Differences in Both Spontaneous and Stimulated Leptin Secretion by Human Omental Adipose Tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate Leptin release in women, but not in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 83: 2149-2155.

Casanueva, FF., Dieguez, C., 1999. Neuroendocrine regulation and action of leptin. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 20: 317-363.

- Catalano, S., Giordano, C., Rizza, P., Gu, G., Barone, I., 2009. Evidence that leptin through STAT and CREB signaling enhances cyclin D1 expression and promotes human endometrial cancer proliferation. *J Cell Physiol.* 218(3): 490-500.
- Ceddia, RB., 2005. Direct metabolic regulation is in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implication for glucose and fatty acids homeostasis. *Nature.* 29: 1175-1183.
- Chastain, CB., Ganjam, VK., 1986. *Clinical Endocrinology of companion animals.* Philadelphia, Lea and Febiger, 568p.
- Chilliard, Y., Bonnet, M., Delavaud, C., Faulconnier, Y., Leroux, C., Djiane, J., Bocquier, F., 2001. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2: 271- 295.
- Clapp, DH., Wiebe, RH., 1983 .The effect of hyperprolactinemia on the diurnal variation of adrenal androgens. *Fertil Steril.* 39: 749-752.
- Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gormelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, JM., et *al.*, 1998. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 392: 398-401.
- Cohen, B., Novick, D., Rubinstein, M., 1996. Modulation of insulin activities by leptin. *Science.* 274: 1185-1188.
- Coleman, DL., 1978. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia.* 14: 141-148.
- Combrisson, H., 2011. *Glandes endocrines.* Polycopié. École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de physiologie-thérapeutique, 60p.
- Considine, RV., Sinha, MK., Heiman, ML., Kriauciunas, A., Stephens, TW., Nyce, MR., Ohannesian, JP., Marco, CC., McKee, LJ., Bauer, TL., 1996. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 334: 292-295.
- Cordonniee, N., Fontaine, JJ., 2005. *Histologie. Le système endocrine.* Polycopié. École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'histologie et d'anatomie pathologique, 35p.

-D-

- Dallman, MF., Akana, SF., Levin, N., Walker, CD., Bradbury, MJ., Suemaru, S., Scribner, KS., 1994. Corticosteroids and the control of function in the hypothalamopituitary-adrenal (HPA) axis. *Ann N Y Acad Sci.* 746: 22-31.

- De Matteis, R., Dashtipour, K., Ognibene, A., Cinti, S., 1998. Localization of leptin receptor splice variants in mouse peripheral tissues by immunohistochemistry. *Proceedings of the Nutrition Society*. 57(3): 441-448.
- De Peretti, M., Forest, M., 1976. Unconjugated DHA plasma levels in normal subjects from birth to adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 982
- De Rosa, V., Procaccini C, Cali, G., Pirozzi, G., Fontana, S., Zappacosta, S., LA Cava, A., Matarese, G., 2007. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation, *Immunity*. 26(2): 241-255.
- De Vos, P., Saladin, R., Auwerx, J., Staels, B., 1995. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem*. 270: 15958-15961.
- Denver, R.J., Bonett, R.M., and Boorse G.C., 2011. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology*. 94(1): 21-38.
- Desautels, C., Sarrieau, A., Caritez, J.C., Mormede, P., 1999. Behavior et pituitary-adrenal function in large white and Meishan pigs. *Domest Anim Endocrinol*. 16: 193-205.
- Deuschle, M., Weber, B., Colla, M., Muller, M., Kniest, A., Heuser, I., 1998. Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans. *Neuroendocrinology*. 68:355-360.
- Drazner, F.H., 1987. *Small Animal Endocrinology*. New York, Churchill Livingstone, 508p.
- Dunbar, J.C., Hu, Y., Lu, H., 1997. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes*. 46: 2040-2043.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., Wensing, C.J.G., 2002. *Textbook of veterinary anatomy*. 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 840p.
- Dyer, C.J., Simmons, J.M., Matteri, R.L., Keisler, D.H., 1997a. cDNA cloning and tissue-specific gene expression of ovine leptin, NPY-Y1 receptor, and NPY-Y2 receptor. *Domest. Anim. Endocrinol*. 14(5):295-303.
- DYER, C.J., SIMMONS, J.M., MATTERI, R.L., KEISLER, D.H. 1997b. Effects of an intravenous injection of NPY on leptin and NPY-Y1 receptor mRNA expression in ovine adipose tissue. *Domest. Anim. Endocrinol*. 14(5) 325-333.

-E-

- Edwardson, J.A., Hough, C.A.M., 1975. The pituitary-adrenal system of the genetically obese (Ob/Ob) mouse. *J. Endocrinol*. 65: 99- 107.

Elbers, JM., Asscheman, H., Seidell, JC., Frolich, M., Meinders, AE., Gooren, LJ., 1997. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 3267-3270.

Elmqvist, JK., Bjobaek, C., Ahima, RS., Filer, JS., Saper, CB., 1998. Distribution of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *Journal Of Comparative Neurology.* 395: 535-547.

Evans, W.S., Schiebinger, RJ., 1983. Serum adrenal androgens in hyperprolactinaemic women prior to, during and after chronic treatment with bromocriptine. *Gynec. Obstet. Gynec. Surv.* 38 : 625.

-F-

Fei, H., Okano, H., Li, C., Lee, GH., Zhao, C., Drnell, R., Feldman, JM., 1997. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 94: 7001-7005.

Florent V, Baronini, M., Prevot, V., 2016. Tanycytes hypothalamiques, barrière hématoencéphalique et rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique. *Cahiers de nutrition et de diététique.*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2016.10.001> : Page consultée le : 30 août 2020.

Follenius, M., Brandenberger, G., Hietter, B., 1982. Diurnal cortisol peaks and their relationships to meals. *J ClinEndocrinolMetab.* 55: 757-761.

Frederich, RC., Hamann, A., Anderson, S., Lollmann, B., Lowell, BB., Flier, JS., 1995. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med.* 1: 1311-1314.

Friedman, JM., Halaas, JL., 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 395:763-772.

Fruhbeck, G., Aguado, M., Martinez, JA., 1997. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun.* 24: 590-594.

Fruhbeck, G., 2006. Intracellular signalling pathways activated by leptin, *Biochem. J.* 393(Pt 1), 7-20.

-G-

- Galman, C., Angelin, B., Rudling, M., 2002. Prolonged stimulation of the adrenals by corticotropin suppresses hepatic low-density lipoprotein and high-density lipoprotein receptors and increases plasma cholesterol. *Endocrinology*. 143: 1809-1816.
- Gannong, W., 2005. La médullosurrénale et le cortex surénalien. *In : Physiologie médicale, Vol 2*, Edited by De Boeck. Bruxelles, p340-375.
- Gao, Q., Horvath, TL., 2008. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 294: E817–26.
- Gavrilova, O., Barr, V., Marcus-Samuels, B., Reitman, M., 1997. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 272: 30546-30551.
- Gest, T., Tank, P., 2010. Atlas d'anatomie. Bruxelles de Boeck, 460p.
- Glasow, A. Haidan, A. Hilbers, U. Breidert, M. Gillespie, J. Scherbaum, W.A. Chrousos, G.P. Bornstein, S.R. 1998. Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 83: 4459–4466.
- Glasow, A., Bornstein, SR., 2000. Leptin and the adrenal gland, *Eur. J. Clin. Invest*. 30 (Suppl. 3), 39-45.
- Goodman, T., Hajihosseini, MK., 2015. Hypothalamic tanycytes-masters and servants of metabolic, neuroendocrine, and neurogenic functions. *Front Neurosci*. 9: 387.

-H-

- Haidan A., Hilbers U., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., 1998. Human adrenocortical NCH1295 cells express VIP receptors. Steroidogenic effect of vasoactive intestinal peptide (VIP). *Peptides*. 1511-1517.
- Halaas, JL., Gajiwala, KS., Maffei, M., Cohen, SL., Chait, BT., Rabinowitz, D., Lallone, RL., Burley, SK., Friedman, JM., 1995. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 269: 543-546.
- Haque, MS., Minokoshi, Y., Hamai, M., Iwai, M., Horiuchi, M., Shimazu, T., 1999. Role of the sympathetic nervous system and insulin in enhancing glucose uptake in peripheral tissues after intrahypothalamic injection of leptin in rats. *Diabetes*. 48: 1706-1712.

- Hardie, L.J., Rayner, D.V., Holmes, S., Trayhurn, P., 1996. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochem Biophys Res Commun.* 223: 660-665.
- Haynes, W.G., Morgan, D.A., Walsh, S.A., Sivitz, W.I., Mark, A.L., 1998. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25: 65-69.
- Haynes, W.G., Sivitz, W.I., Morgan, D.A., Walsh, S.A., Mark, A.L., 1997. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension.* 30: 619-623.
- He, Y., Chen, H., Quon, M.J., Reitman, O.M., 1995. The Mouse obese Gene. *J. Biol. Chem.* 270(48): 28887-28891.
- Heiman, M.L., Ahima, R.S., Craft, L.S., Schoner, B., Steohens, T.W., Flier, J.S. 1997. Leptin Inhibition of the Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis in response to Stress, *Endocrinology.* 138(9): 3859-3863.
- Hekerman, P., Zeidler, J., Bamberg-Lemper, S., Knobelspies, H., Tavernier, J., Joost, H.G., Becker, W., 2005. Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines, *FEBS J.* 272(1): 109-119.
- Hennen, G., 2001. *Endocrinologie.* Edition De boeck. p277-280.
- Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M.M., Choi, D.C., Cullinan, W.E., 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 24: 151-180.
- Hervey, G., 1959. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol (Lond).* 145: 336-352.
- Hileman, S.M., Pierroz, D.D., Masuzaki, H., Bjorbaek, C., El-Haschimi, K., Banks, W.A., Flier, J.S., 2002. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology.* 143,(3): 775-783.
- Hoggard, N., Hunter, L., Duncan, J.S., Williams, L.M., Trayhurn, P., Mercer, J.G., 1997. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94: 11073-11078.
- Hongo S, Watanabe T, Arita S, Kanome T, Kageyama H, Shioda S, Miyazaki, A., 2009. Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 297(2): E474-482
- Hoon, S.G., Chung, S., Kim, K., 2011. The adrenal peripheral clock: Glucocorticoid and the circadian timing system. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 32: 451-465

Hu, J., Zhang, Z., Shen, W., Azhar, S., 2010. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutrition and Metabolism*. 7(47): 1-25.

Hullinger, RL., Andrisani, OM., 2006. Endocrine system. In: EURELL, JA., FRAPPIER BL. (editors). *Dellmann's Textbook of veterinary histology*. 6th ed., Oxford, Blackwell Publishing, 298-319.

-I-

Ihle, J.N., Kerr, I.M., 1995. Jaks and Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily. *Trends Genet*. 11(2): 69-74.

-J-

Jockenhovel, F., Blum, WF., Vogel, E., Englaro, P., Mullerwiland, D., Reinwein, D., Rascher, W., Krone, W., 1997. Testosterone Substitution Normalizes elevated serum Leptin levels in Hypogonadal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 82: 2510-2513.

-K-

Kahn, BB., Flier, JS., 2000. Obesity and insulinresistance. *J Clin Invest*. 106: 473- 481.

Kairvistin, AJ. Akerstrom, V. 2000. Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides*. 21(5): 679-82.

Kamohara, S., Burcelin, R., Halaas, JL., Friedman, JM., Charron, MJ. 1997. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*. 389: 374-377.

Karmazyn, M., Purdham, DM., Rajapurohitam, V., Zeidan, A., 2007. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med*. 17(6): 206-211.

Kastin, AJ., Akerstrom, V., 2000. Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides*. 21(5): 679-682.

Keller-Wood, ME., Dallman, MF., 1984. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*. 5: 1-24.

Kempna, P., Fluck, CE., 2008. Adrenal gland development and defects, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 22, 77-93

Kennedy GC., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy SocLond B Biol Sci*. 140: 578-582.

Kenyon, CJ., Panarelli, M., Holloway, CD., Dunlop, D., Morton, JJ., Connell, JM., Fraser, R., 1993. The role of glucocorticoid activity in the inheritance of hypertension: studies in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 45:7-11.

- Kim, AC., Barlaskar, FM., Heaton, JH., Else, T., Kelly, VR., Krill, KT., 2009. In search of adrenocortical stem and progenitor cells. *Endocrinology*. 30(3): 25-26.
- Kirchgessner, TG., Uysal, KT., Wiesbrock, SM., Marino, MW., Hotamisligil, GS., 1997. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest*. 100: 2777-2782.
- Kloek, C., Haq, A.K., Dunn, S.L., Lavery, H.J., Banks, A.S., 2002. Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *J Biol Chem*. 277(44): 41547-41555.
- Koopmans, SJ.,Frolich, M., Gribnau, EH., Westendorp, RG., DeFronzo, RA., 1998. Effect of hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations and food intake in rats. *Am J Physiol*. 274: E998-E1001.
- Korbonits, M., Kaltsas, G., Edwards, R., Grossman, AB., 2001. Are Leptin and ACTH released together from pituitary corticotrophs into the circulation? The Endocrine Society's 83rd Annual meeting. 3: 238.
- Kraemer, FB., 2007. Adrenal cholesterol utilization. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 45: 265-270.
- Kristiansen, SB., Endoh, A., Casson, PR., Buster, JE., Hornsby, PJ., 1997. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids*. 62(2): 258-265.
- Kruse, M., Bornstein, SR., Uhlmann, K., Paeth, G., WA., 1998. Scherbaum, Leptin downregulates the steroid producing system in the adrenal. *Endocr. Res*. 24: 587-590.

-L-

- Lammert, A., Kiess, W., Glassow, A., Bottner, A., Kratzsch, H., 2001. Different isoforms of the soluble leptin receptor determine the leptin binding activity of human circulating blood. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 283: 982-988.
- Lampron, A., 2009. Éluclation des mécanismes moléculaires impliqués dans l'expression aberrante du récepteur au peptide insulino-tropique glucose-dépendant (GIP) dans les tumeurs du cortex de la glande surrénale. Thèse Ph. D, Université Montréal : 203p.
- Lee, G.H., Proenca, R., Montez, MJ., Carroll, KM., Darvishzadeh, JG., Lee, JI., Friedman, JM., 1996. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice, *Nature*. 379(6566): 632-635.
- Lembo, G., Vecchione, C., Fratta, L., Marino, G., Trimarco, V., d'Amati, G., Trimarco, B. 2000. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes*. 49: 293-297.

- Leroy, P., Dessolin, S., Villageois, P., Moon, BC., Friedman, JM., Ailhaud, G., et Dani, C., 1996. Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *J Biol Chem.* 271: 2365-2368.
- Levy, JR., LeGall-Salmon, E., Santos, M., Pandak, WM., Stevens, W., 1997. Effect of enteral versus parenteral nutrition on leptin gene expression and release into the circulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 237: 98-102.
- Li, H., Matheny, M., Nicolson, M., Tumer, N., Scarpase, PJ., 1997. Leptin Gene Expression Increases with Age Independent of Increasing Adiposity in Rats, *Diabetes.* 46(12): 2035-2039.
- Licinio, J., Caglavan, S., Ozata, M., Yildiz, BO., DE MIRANDA, PB., Okirwanf, Whitby, R., Liang, L., Cohen, P., Bhasin, S., Krauss, RM., Veldhuis, JD., Wagner, A.J., Depaoli, AM., Mccann, SM., Wong, ML., 2004. Phenotypic Effects of Leptin Replacement on Morbid Obesity, Diabetes Mellitus, Hypogonadism, and Behaviour in Leptin deficient Adults, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101(3): 4531-4536.
- Liefers, SC., Veerkamp, RF., TePas, MF., Chilliard, Y., Vander Lende, T., 2005. Genetics and physiology of leptin in periparturient dairy cows. *Domest Anim Endocrin.* 29: 227-238.
- Lollmann, B., Gruninger, S., Stricker-Krongrad, A., Chiesi, M., 1997. Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, b, and e in different mouse tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communication.* 238: 648-652.
- Lonnqvist, F., Wennlund, A., Arner, P., 1997. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 21: 255-260.
- Lord, G., Matarese, G., Howard, JK., Baker, RJ, Bloom, SR., Lechler, RI., 1998. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation induced immuno suppression. *Nature.* 394: 897-901.
- Lullmann-Rauch, R., 2008. Les organes endocriniens. *In: Histologie*, Edited by De Boeckruelles, p444-448.
- Lupien, SJ., McEwen, BS., Gunnar, MR., Heim C., 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 10: 434-445.

-M-

- Maffei, M., Fei, H., Lee, GH., Dani, C., Leroy, P., Zhang, Y., Proenca, R., Negrel, R., Ailhaud, G., Friedman, JM., 1995a. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 92: 6957-6960.

- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, RE., Lee, GH., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., et al. 1995b. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1: 1155-1161.
- Malendowicz, LK., Rucinski, M., Belloni, AS., Ziolkowska, A., Nussdorfer, GG., 2007. Leptin and the regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, *Int.Rev. Cytol.* 263: 63-102.
- Mantzoros, C., Flier, JS., Lesem, MD., Brewerton, TD. Jimerson, DC. 1997. Cerebrospinal Fluid Leptin in Anorexia Nervosa: Correlation with Nutritional Status and Potential Role in Resistance to Weight Gain. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(6): 1845-1851.
- Marieb, E., Hoehn, K., Moussakova, L., Lachaîne, R., 2010. Anatomie physiologie humaine. ERPI DL, Paris, 1293p.
- Martin, PA., Crump, MH., 2003. The adrenal gland. In: PINEDA MH, DOOLEY MP (editors). McDonald's veterinary endocrinology and reproduction. 5th ed. Ames, Iowa, p165-200.
- Mastronardi, CA., Walczewska, A., Yu, WH., Karanth, S., Parlow, AF., Mccann, SM. 2000. The Possible Role of Prolactin in the Circadian Rhythm of Leptin Secretion in Male Rats, Prolactin and Leptin Release. *P.S.E.B.M.* 224: 152-158.
- Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, Mori, T., Nakao, K., 1997. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 3: 1029-1033.
- Matarese, G., Moschos, S., Mantzoros, CS. 2005. Leptin in immunology, *J. Immunol.* 174(6), 3137-3142.
- Mattioli, B., Giordani, L., Quaranta, M.G., Viora, M., 2009. Leptin exerts an anti-apoptotic effect on human dendritic cells via the PI3K-Akt signaling pathway. *FEBS Lett,* 583(7): 1102- 1106.
- Michalik, P., Beikler, T., Engelhardt, D., et Weber, MM., 2000. Interleukin-3 and interleukin-6 stimulate bovine adrenal cortisol secretion through different pathways. *J Neuroendocrinol.* 12: 23-28.
- Millette, C. 2009. Les effets d'un traitement au corticostérone sur la transmission dopaminergique mésocorticale du rat en période de stress. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître en Pharmacologie, Université de Montréal : 122p.
- Mitani, F., Mukai, K., Miyamoto, H., Suematsu, M., Ishimura, Y., 1999. Development of functional zonation in the Rat adrenal cortex. *Endocrinology.* 140(7): 3342-3353.

Moon, H.S., Dalamaga, M., Kim, S.Y., Polyzos, S.A., Hamnvik, O.P., 2013. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev.* 34(3): 377-412.

Morash, B., Li, A., Murphy, PR., Wilkinson, M., Ur, E., 1999. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology.* 40: 5995-5998.

Morton, GJ., Schwartz, MW., 2001. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25: S56-62.

Müller, G., Ertl, J., Gerl, M., Preibisch, G., 1997. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem.* 272: 10585-10593.

Myers, M.G., Cowley, M.A., Munzberg, H., 2008. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol.* 70: 537-56.

-N-

Nakamura, Y., Xing, Y., Sasano, H., Rainey, WE., 2009. The mediator complex subunit 1 enhances transcription of genes needed for adrenal androgen production. *Endocrinology.* 150: 4145-4153.

Nishida, S., Matsumura, S., Horino, M., Matsuki, M., Oyama, H., Tenku, A., Kakita, K., Tanaka, H., Omukai, Y., 1979. Dexamethasone suppressibility of plasma pregnenolone or dehydroepiandrosterone in gonadectomized patients. *Steroids.* 34(4): 471-476.

-O-

Obertson, SA., Leininger, GM., Myers, Jr. MG., 2008. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav.* 94: 637-642.

Okano, Fei, H., Li, C., Lee, GH., Zhao, C., Darnell, R., Freidman, JM., 1994. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94(13): 7001-7005.

Otero, M., Lago, R., Gomez, R., Dieguez, C., Lago, F., Gomez-Reino, J., Gualillo, O., 2006. Towards a proinflammatory and immunomodulatory role of leptin *Rheumatology.* 45(8): 944-950.

-P-

Parkash, J., Messina, A., Langlet, F., Cimino, I., Loyens, A., Mazur, D., Gallet, S., Malone, SA., Balland, E., Pralong, F., Cagnoni, G., Schellino, R., Mazzone, M., Pasterkamp, RJ, Tamagnone,

- L., Prevot, V., Giacobini, P., 2015. Semaphorin7A regulates neuroglial plasticity in the adult hypothalamic median eminence. *Nat Commun.* 6: 6385.
- Parker, L., Odell, W., 1980. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr. Rev.* 1: 392-410.
- Parker, L., Sack, J., Fisher, D., Odell, W., 1978. The adrenarche: Prolactin, gonadotropins, adrenal androgens and Cortisol. *J. Cl. Endocrinol. Metab.* 46: 396-401.
- Paust, JH., Loeper, S., Else, T., Bamberger, AM., Papadopoulos, G., Pankoke, D., Saeger, W., Bamberger, CM., 2006. Expression of the glucocorticoid receptor in the human adrenal cortex. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 114: 6-10.
- Pralong, FP., Roudot, R., Waeber, G., Castillo, E., Mosimann, F., Thorens, B., Gaillard, RC., 1998. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland, *Endocrinology.* 139: 4264-4268.

-Q-

- Quintela, M., Senaris, R., Heiman, ML., Casanueva, FF., Dieguez, C., 1997. Leptin inhibits in vitro hypothalamic somatostatin secretion and somatostatin mRNA levels. *Endocrinology.* 138: 5641-5644.

-R-

- Rahmouni, K., Haynes, WG., 2004. Leptin and the cardiovascular system, *Recent. Progr. Horm. Res.* 59: 225-244.
- Ren, J., Ma, H. 2008. Impaired cardiac function in leptin-deficient mice. *Curr Hypertens Rep.* 10(6): 448-453.
- Rodriguez, EM., Blazquez, JL., Pastor, FE., Pelaez, B., Pena, P., Peruzzo, B., Amat, P., 2005. Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction. *Int Rev Cytol.* 247: 89-164.
- Rosenbaum, M., Leibel, RL. 1999. The role of leptin in human physiology. *N Engl J Med.* 341: 913-915.
- Rosol, JT., Yarrington, JT., Latendresse, J., Capen, CC., 2001. Adrenal gland: structure, function and mechanisms of toxicity. *Toxicology pathology.* 29(1): 41-48.

-S-

- Saad, MF., Damani, S., Glingerich, RL., Riad-Gabriel, MG., Khan, A., Boyadjian, R., Jinagouda, SD., El-tawil, K., Rude, RK., Kamdar, V., 1997. Sexual 1-5 1- Dimorphism in Plasma Leptin Concentration, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82(2): 579-584.

- Saladin, R., De Vos, P., Guerre-Millo, M., Leturque, A., Girard, J., Staels, B., Auwerx, J., 1995. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*. 377: 527-529.
- Satoh, N., Ogawa, Y., Katsuura, G., Numata, Y., Tsuji, T., Hayase, M., Ebihara, K., Masuzaki, H., Hosoda, K., Yoshimasa, Y., Nakao, K., 1999. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes*. 48: 1787-1793.
- Schwartz, MW., Seeley, RJ., Campfield, LA., Burn, P., Baskin, DG., 1996. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 98: 1101-1106.
- Shan, J., Nguyen, T.B., Totary-Jain, H., Dansky, H., Marx, S.O., 2008. Leptin-enhanced neointimal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(48): 19006-19011.
- Shimizu, H., Ohtani, K., Tsuchiya, T., Takahashi, H., Uehara, Y., Sato, N., Mori, M., 1997. Leptin stimulates insulin secretion and synthesis in HIT-T 15 cells. *Peptides*. 18: 1263-1266.
- Shin, HJ., Oh, J., Kang, SM., Lee, JH., Shin, MJ., Hwang, KC., Jang, Y., Chung, JH., 2005. Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular smooth muscle cells. *BiochemBiophys Res Commun*. 329(1): 18-24.
- Sierra-Honigmann, MR., Nath, AK., Murakami, C., García-Cardeña, G., Papapetropoulos, A., Sessa, WC., Madge, LA., Schechner, JS., Schwabb, MB., Polverini, PJ., Flores-Riveros, JR., 1998. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 281(5383): 1683-1686.
- Signore, AP., Zhang, F., Weng, Z., Gao, Y., Chen, J., 2008. Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials. *J Neurochem*. 106: 1977-1990.
- Sivitz, WI., Walsh, SA., Morgan, DA., Thomas, MJ., Haynes, WG., 1997. Effects of leptin on insulinsensitivity in normal rats. *Endocrinology*. 138: 3395-3401.
- Smith, R., Mesiano, S., Chan, EC., Brown, S., Jaffe, RB., 1998. Corticotropin- Releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydropiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J ClinEndocrinol Metab*. 83 (8): 2916-2920.
- Steiner, RA., Cheung, CC., Finn, P., Hohmann, J., Cunningham, M., Holloman, J., Krasnow, S., Wynick, D., Clifton, DK., 1999. Leptin as a molecular motif linking nutrition and fertility. *J Reprod Fertil*. 23, 6.
- Stephens, TW., Basinski, M., Bristow, PK., Bue-Valleskey, JM., Burgett, SG., Craft, L., Hale, J., Hoffmann, J., Hsiung, HM., Kriauciunas, A., Mackellar, W., Haiman, M. 1995 . The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 377: 530-532.

Stevens, A., Lowe, JS., 2000. Histologie. Pradel, 378p.

Stocco, DM., Clark, BJ., 1996. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev.* 17: 221-244.

Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Ozata, M., Strosberg, AD., 1998. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.* 18: 213-215.

-T-

Takeda, S., Eleftheriou, F., Levasseur, R., Liu, X., Zhao, L., Parker, KL., Armstrong, D., Ducy, P., Karsenty, G., 2002. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 111: 305-317.

Tartaglia, L.A., 1997. The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 272 (10) 6093–6096.

Therien, A.G., Iostein, R., 2000. Mechanisms of sodium pump regulation. *The American journal of physiology.* 279(3) 541-566.

Thompson, MP., 1996. Meal-feeding specifically induces obese mRNA expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 224: 332-337.

Thornton, JE., Cheung, CC., Clifton, DK., Steiner, RA. 1997. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology.* 138: 5063-5066.

Trayhurn, P., Duncan, JS., Rayner, DV., 1995. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J.* 311: 729-733.

Tsigos, C., Chrousos, G., 1995. Stress, endocrine manifestations and diseases. *Handbook of Stress Medicine:* 61-65.

Tsiotra, PC., Pappa, V., Raptis, SA., Tsigos, C., 2000. Expression of the long receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications of leptin's action. *Metabolism.* 49: 1537-1541.

-U-

Utsunomiya, K., Yanagihara, N., Tachikawa, E., Cheah, TB., Kajiwara, K., Toyohira, Y., 2001. Stimulation of catecholamine synthesis in cultured bovine adrenal medullary cells by leptin. *J Neurochem.* 76(3): 926-934.

-W-

Walmor, C., De Mello., 2005. Angiotensin system and the heart. Edition John Wiley. p244-249.

Wang, J., Liu, R., Hawkins, M., Barzilai, N., et Rossetti, L., 1998. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*. 393: 684-688.

Wilson, CA., Bekele, G., Nicolson, M., Ravussin, E., Pratley, RE., 1997. Relationship of the white blood cell count to body fat: role of leptin. *Br J Haematol*. 99: 447- 451.

-Y-

Yang, W.H., Liu S.C., Tsai C.H., Fong Y.C., Wang S.J. 2013. Leptin induces IL-6 expression through OB-R1 receptor signaling pathway in human synovial fibroblasts. *PLoS One*. 8(9): e75551.

Young, EA., Lopez, JF., Murphy-Weinberg, V., Watson, SJ., Akil, H., 1998. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 83: 3339-3345.

-Z-

Zhang, F., Basinski, MB., Beals, JM., Briggs, SL., Churgay, LM., Clawson, DK., DiMarchi, RD., Furman, TC., Hale, JE., Hsiung, HM., et *al.*, 1997. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 387: 206-209.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, JM., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372: 425-432.

Zheng, D., Jones, JP., Usala, SJ., Dohm, GL., 1996. Differential expression of ob mRNA in rat adipose tissue in response to insulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 218: 434-437.