REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهوريّة الجزائريةّ الدّيمقراطيّة الشّعبيّة

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التّعليم العالي و البحث العلميّ

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE- ALGER

المدرسة الوطنيّة العليا للبيطرة الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

THEME

Rôles de la leptine dans la fonction de reproduction des mammifères

Présenté par:

TOUHAMI Takyeddine

ZEROUALI Dawoud

Le jury:

• **Président:**	**Dr. KHELEF D.**	**Maître de Conférences - A**	**(ENSV)**
• **Promotrice:**	**Pr. TEMIM S.**	**Professeur**	**(ENSV)**
• **Examinateur:**	**Mlle TENNAH S.**	**Maître Assistante -A**	**(ENSV)**
• **Examinateur:**	**Dr. LAMARA A.**	**Maître de Conférences-B**	**(ENSV)**

ANNEE UNIVERSITAIRE: 2009/2010

Remerciement

A notre président de jury,

Docteur KHELEF Djamel, Maître de Conférences à l'ENSV, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de Projet de Fin d'Etude

Hommages respectueux

Aux membres du jury,

Dr LAMARA Ali, Maître de Conférences à l'ENSV, et Melle TENNAH Safia, Maître Assistante Classe A à l'ENSV, qui nous ont fait l'honneur d'examiner notre mémoire, .Sincères remerciements

A notre promotrice,

Professeur TEMIM Soraya,

Nos sincères et très chaleureux remerciements pour son soutien permanent et sans relâche, son aide, sa compréhension, ses conseils et orientations fructueuses.

A notre cher enseignant,

Mr BOUDJELLABA Sofiane, Maître Assistant classe B à l'ENSV qui nous a orientés dans l'élaboration de ce présent travail, pour son aide, ses conseils et son soutien lors de la rédaction du mémoire.

Nos remerciements et notre reconnaissance sont destinés à tous ceux qui ont participé de prés ou de loin à la realisation de ce mémoire.

Enfin, nous remercions tous nos enseignants qui nous ont suivi le long de nos études. Un merci chaleureux de votre aide et de vos conseils, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre vive gratitude.

Mr. Zerouali Dawoud *Mr Touhami Takyeddine*

Dédicace

Au nom D'ALLAH

A ma famille,

A mes parents,

Pour vos conseils, votre soutien et votre amour. Merci de m'avoir toujours fait confiance, et de m'avoir accompagné et soutenu jusque là.

A mes frères,

ZOBIR , ABDELWOAHABE, AISSA

A mes grands-parents, merci d'être toujours là pour moi.

A l'enfant de la famille : FAIÇAL

A mes amis,

ZAKI ,FAISSEL,ABD ELKARIME , ABDELALLI, HAMZA amis de toujours.

HAMZA R, ABDELKARIME B les amis vétérinaires incontournables,

SAMI, RABAH, ESSMAIL, HAMZA B, ABDERREZZA Q (3amou), YOUCEF et tous les autres avec qui j'ai partagé de bons moments pendant ces 5 années d'études.

DJAMEL, SOUFIANE CHARAF, RACHID, les « vieux » amis de lycée,

Et plus spécialement,

SALAH, ABDELALLI Z, YOUCEF, SOFIANE

Dédicace

Au nom D'ALLAH le tout puissant et le très miséricordieux par la grâce duquel j'ai pu réaliser ce travail que je dédie à:

Mes parents les êtres les plus chers dans ma vie et qui ont tout donné et donnent sans hésitation pour m'aider à réussir dans ma vie,

À mes frères : Abderrahim, Abdelbasset, Abdessamed, Yaakoub et le petit et le plus cher Ishaq avec qui je partage de bons moments,

À mes amis d'enfance et de mes études prè-universitaires spécialement à mes amis: Nassim A, Mahdi L, Noreddine L.

À mes amis avec qui j'ai passé mes 6 ans d'études à l'ENSV spécialement: mon binôme Dawoud Z, Rabah B, Sami Ch, Abderrezak Zitouni, Abderrezak Zouaoui, Younes B et Abdelaali A.

Mes chers cousins spécialement à Zakaria T, Brahim M et sa famille, ma tante Zohra et sa famille et à ma tante et 2eme mère Akila et sa famille.

Àtous les habitant de notre belle coopérative des jardins spécialement à Laamri L, Younes S Walid Y, walid S, Ammi Ali Y et à Ammi Tahar S.

À tous les membre de notre école : ENSV, et plus spécialements à nos chers enseignants qui ont donné de leurs meilleurs pour nous surtous Mr Boudjellaba S, Mme Rebbouh, Dr Goucem, Mlle Ait Oudhia Kh, et à Mr Hraoubia K,

TAKYEDDINE.

Sommaire

INTRODUCTION …… 1

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA LEPTINE

I. HISTORIQUE …….. 2
II. STRUCTURE DE LA LEPTINE …… 2
II. 1. Structure primaire de la leptine …… 2
II.2. Structure secondaire …….. 3
II.3. Structure tertiaire ……... 3
III. LE GENE DE LA LEPTINE ……. 4
III.1. Situation …….. 4
III.2. Clonage et caractéristiques du gène …… 5
IV. LE RECEPTEUR DE LA LEPTINE ……. 6
V. VOIES DE SIGNALISATION INDUITES PAR LA LEPTINE ……. 7
VI. METABOLISME …….. 8
VI.1. Sites de sécrétion ……. 8
VI.1.1. Le tissu adipeux …… 8
VI.1.2. Les autres tissus …… 9
VI.2. Biosynthèse …….. 9
VI.3. Sécrétion de leptine et rythmes biologiques …….. 9
VI.3.1. Rythme circadien ……... 9
VI.3.2. Rythme saisonnier ……. 10
VI.3.3. Facteurs de variation de la sécrétion de la leptine …… 11
VI.4. Transport et distribution dans l'organisme …… 12
VI.5. Elimination de la leptine …… 14

CHAPITRE 2: ROLES DE LA LEPTINE DANS LA REPRODUCTION

I. INTRODUCTION …….. 15
II. LEPTINE ET NEURONES DE LA GnRH ……. 16
III. LEPTINE ET HYPOPHYSE : ACTION SUR LES GONADOTROPHINES ……. 18
IV. LEPTINE ET GONADES …… 19
V.1. Leptine et ovaires …… 20
IV.1.1. Récepteur …… 20
IV.1.2. La leptine induit le développement folliculaire chez des souris …… 20
IV.1.3. Leptine induit l'ovulation chez les souris ……... 22
IV.1.4. L'action sur les hormones ovariennes …… 23
IV.2. Leptine et testicules …… 23
V. LA LEPTINE ET PUBERTE ……... 24
VI. LEPTINE ET GESTATION …… 25
VI.1. Leptinémie pendant la gestation …… 25
VI.2. Leptine et développement fœtal …… 25
VI.3. Leptine amniotique …… 26
VI.4. Leptine placentaire …… 26
VII. LEPTINE ET PERIPARTUM …… 28
VIII. LEPTINE ET REPRODUCTION POSTPARTUM …… 29
IX. LEPTINE ET LACTATION …… 30
X. ROLES DE LA LEPTINE LORS DE MAMMITES ET DE METRITES …… 30
XI. LEPTINE ET ANOESTRUS SAISONNIER …….. 31

CONCLUSION ……..... 33

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des figures

Figure 01 Structure primaire de la leptine …… 2

Figure 02 Structure secondaire schématique de la leptine …….. 3

Figure 03 Structure tertiaire schématique de la leptine …… 3

Figure 04 Structure tertiaire ……. 4

Figure 05 Taille et caractéristiques des gènes *obese* murin et humain ……. 5

Figure 06 Structure des 6 isoformes du recepteur de la leptine …… 7

Figure 07 Expériences de la découverte de la leptine …….. 15

Figure 08 Les noyaux hypothalamiques impliqués dans l'homéostasie énergétique …… 16

Figure 09 Induction de la libération de GnRH par la leptine au niveau de l'hypothalamus …….. 17

Figure 10 Anatomie de l'hypophyse …… 18

Figure 11 Présence des CJ chez les souris hypogonadiques après le traitement hormonal ……. 21

Figure 12 Induction de l'ovulation par la leptine …….. 22

Figure 13 Immunolocalisation de la leptine et de son récepteur dans le placenta de porc au 100éme jour de gestation et de placenta ovin 128eme jour de gestation …… 28

Figure 14 Rôles possibles de la leptine dans l'interface fœto-maternelle ……. 28

Figure 15 Comparaison entre les concentrations plasmatiques de leptine des juments à activité ovarienne continue par rapport à celles ayant un anoestrus hivernal …….. 32

Liste des tableaux

Tableau 01 Localisation et fonction des six isoformes du récepteur de leptine …….. 6

Tableau 02 Les facteurs influençant la leptinémie …….. 11

Introduction Générale

La leptine, de *leptos* en grec signifie mince, est une hormone protéique de 146 acides aminés, découverte en 1994 par ZHANG et al 1994. Elle est sécrétée principalement par les adipocytes et joue un rôle fondamental dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. Elle agit directement au niveau de l'hypothalamus et des tissus périphériques.

Depuis sa découverte, la leptine a fait l'objet de nombreuses études cherchant à examiner son rôle exact dans la régulation de la prise alimentaire et la physiopathologie de l'obésité, principalement chez l'homme. Les modèles de souris déficientes en leptine (souris ob/ob) et en son récepteur (souris db/db) présentent une obésité morbide, si bien que la leptine a d'abord été qualifiée d'hormone «anti-obésité» ou encore appelée hormone de la satiété. Néanmoins, ces modèles de souris présentent également des troubles de la reproduction, à savoir une stérilité et une infertilité qui reflètent un rôle probable de cette hormone dans la fonction reproductive. En effet, ces troubles sont corrigés par l'administration de leptine chez les souris ob/ob. Ces observations ont suscité des recherches pour évaluer l'implication de cette hormone dans la régulation de la reproduction des mammifères.

L'objectif de cette étude bibliographique est de faire le point sur les connaissances actuellement disponibles sur la leptine chez les mammifères domestiques, afin de mieux comprendre ses rôles dans la fonction de reproduction de ces espèces.

Le premier chapitre de ce mémoire sera consacrée à des généralités sur la leptine, à savoir : sa structure, son métabolisme et son mode d'action ; puis une présentation du gène de cette hormone et de son récepteur. **Le second chapitre** présentera les données disponibles concernant les rôles de la leptine sur la fonction de reproduction des mammifères.

Chapitre 1

Généralités sur la leptine

I. HISTORIQUE

En 1950, un modèle animal de souris obèse est découvert. Ces souris *ob/ob* sont stériles et pèsent 50% de plus que les souris type sauvages (INGALLS et al., 1950). Un second type de modèle de souris obèses est découvert plus tard, appelées *db/db* pour diabète puisque celles-ci sont hyper glycémiques (HUMMEL et al., 1966). Des expériences de parabiose sont réalisées entres ces modèles de souris (COLEMAN, 1973). La parabiose entre une souris *db/db* et une souris sauvage provoque l'anorexie, la cachexie puis la mort de la souris sauvage. La parabiose entre une souris *db/db* et une souris *ob/ob* provoque de l'anorexie, de la cachexie puis la mort de la souris *ob/ob.* La parabiose entre une souris sauvage et une souris *ob/ob* provoque la baisse d'appétit et la perte de poids de la souris *ob/ob.*

La souris *db/db* semble secréter en excès une substance anorexigène à laquelle elle serait résistante. Cette substance serait active chez la souris sauvage et la souris *ob/ob* mais cette dernière n'en produirait pas. Ce n'est qu'en 1994, que le gène *ob* est identifié, ainsi que sa protéine (ZHANG et al., 1994). La Leptine, le produit de 16-kDa du gène (ob) obèse, est impliqué pour jouer un rôle majeur dans le contrôle de la ration alimentaire et de la dépense énergétique (ZHANG et al., 1994). En outre, la leptine est connue pour réguler divers fonctions reproductrices (HOLNESS et al., 1999). Les souris exprimant une forme tronquée de leptine étaient obèses et stériles (ZHANG et al, 1994). La supplémentation exogène de leptine peut rétablir le poids et la fertilité normaux des souris ob/ob, suggérant que la leptine influence la reproduction d'une manière directe (ZHILIN et al., 2008).

II. STRUCTURE DE LA LEPTINE

II. 1. Structure primaire de la leptine

La leptine est composée de 146 acides aminés. Sa structure primaire est représentée dans la **(Figure 01)**.

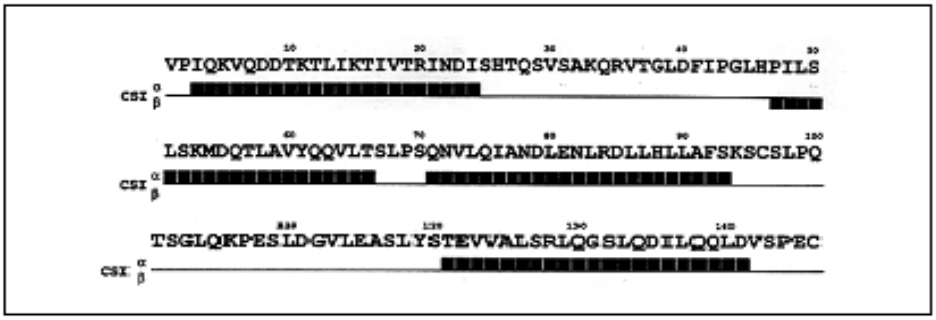

Figure01: Structure primaire de la leptine d'après (SHALINI et al., 2001).

II.2. Structure secondaire

Les 146 acides aminés de la leptine mature sont agencés de la manière suivante (**Figure 02**) : quatre hélices α (A, B, C et D) reliées par 3 boucles (AB, BC et CD), la boucle CD contenant une petite hélice E (BENEDICTE, 2007).

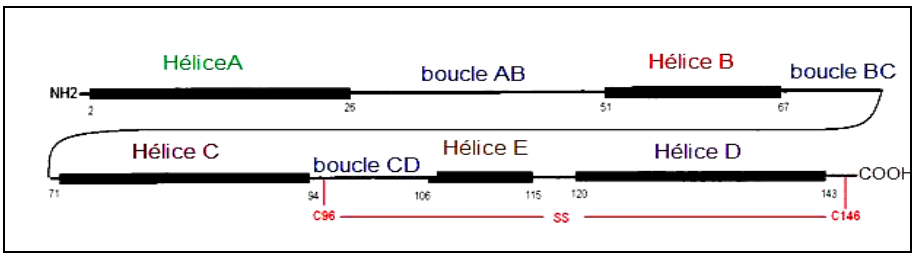

Figure 02: Structure secondaire schématique de la leptine (BENEDICTE, 2007).

II.3. Structure tertiaire

Une étude cristallographique de la leptine (ZHANG, 1997) a permis de montrer que la leptine était une molécule de forme plutôt hexagonale, allongée, de dimensions 20 x 25 x 45 10-10m (**Figures 03 et 04**). Elle possède 4 hélices antiparallèles. Entre les hélices A, B, C et D, on trouve deux longues séquences AB et CD et une courte séquence BC. On note également la présence de résidus hydrophobes en une haute flexibilité. La leptine aurait donc vraisemblablement une conformation libre différente de sa forme liée.

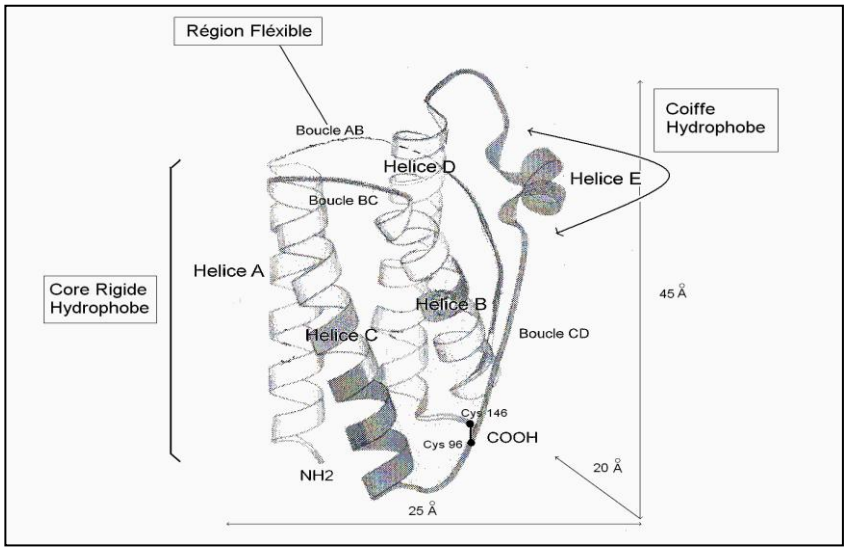

Figure 03: Structure tertiaire schématique de la leptine (BENEDICTE, 2007)

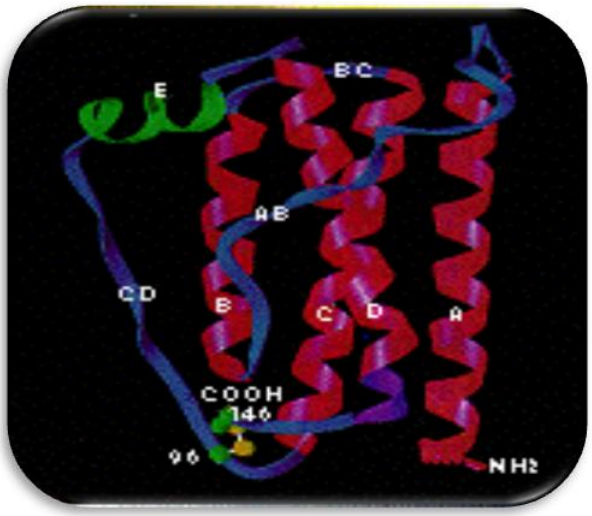

Figure 04: Structure tertiaire (LOIC et al, 2007)

Les quatre hélices (A, B, C, D) sont représentées en rouge (l'extension vrillée de l'hélice D est en violet). Elles forment deux feuillets de paires antiparallèles d'hélices (A et D contre B et C). La courte hélice E (en vert) est quasiment perpendiculaire aux hélices AB CD. Les boucles de connexion (en bleu) AB et CD s'enroulent toutes deux sur la face BD du faisceau d'hélices. La faible densité observée dans la première partie de la boucle AB indique la haute flexibilité de cette région. Malgré l'absence de similitudes de séquences génétiques entre la leptine et d'autres cytokines, il existerait une similitude 3D structurale dans le noyau de 4 hélices de la leptine avec l'IL2, la GH et le LIF (MADEJ et al., 1995).

III. LE GENE DE LA LEPTINE

III.1. Situation

Le gène « *obese* », codant pour la leptine, a été identifié pour la première fois en 1994 chez la souris, sur le chromosome 6. Chez l'homme, il est localisé sur le bras long du chromosome 7. Il n'a pas été localisé précisément chez les carnivores domestiques (BENEDICTE, 2007). Chez la vache, la leptine est codée par un gène localisé sur le chromosome 4. La séquence de la région codante ovine possède respectivement 96, 93, 88, 84 et 82 % d'homologie avec les séquences bovine, porcine, humaine, murine et de rat (CHILLARD et al., 1999).

III.2. Clonage et caractéristiques du gène

La découverte de la séquence du gène obèse murin (chauve-souris de l'europe) et humain, a été réalisée par l'équipe de FRIEDMAN (ZHANG et al. 1994) , en utilisant la technique du clonage, ils retrouvent ainsi une mutation du gène obèse chez les souris ob/ob. La même équipe montre que la protéine Ob est présente dans le plasma et que l'injection de celle-ci chez la souris produit une réduction de la prise alimentaire et de la masse adipeuse (ZHANG et al., 1994) .

Le gène obese est composé de 3 exons séparés par 2 introns. La séquence codante de la protéine leptine est localisée au niveau des exons 2 et 3 et code pour un ARNm de 4,5 kb environ chez le rat.

Chez la souris, la taille totale du gène obese est de 20 kb. La taille de l'exon 1 est de 26 pb, celle de l'exon 2 (qui possède l'ATG) est de 175 pb et celle de l'exon 3 (qui possède le TGA) est de 2600 pb au minimum. Les introns 1 et 2 mesurent 7,5 et 1,7 kb respectivement (HE et al., 1995) (**Figure 05)**. Il existerait également un autre exon apparemment non traduit localisé entre les exons 1 et 2 et mesurant 93 pb.(HE et al., 1995).

Chez l'homme, le gène obese mesure environ 20 kb. La taille des différents exons chez l'homme et la souris est comparable. Les introns 1 et 2 sont cependant plus grands avec 10 kb et 2,3 kb respectivement (ISSE et al., 1995) **(Figure 05)**.

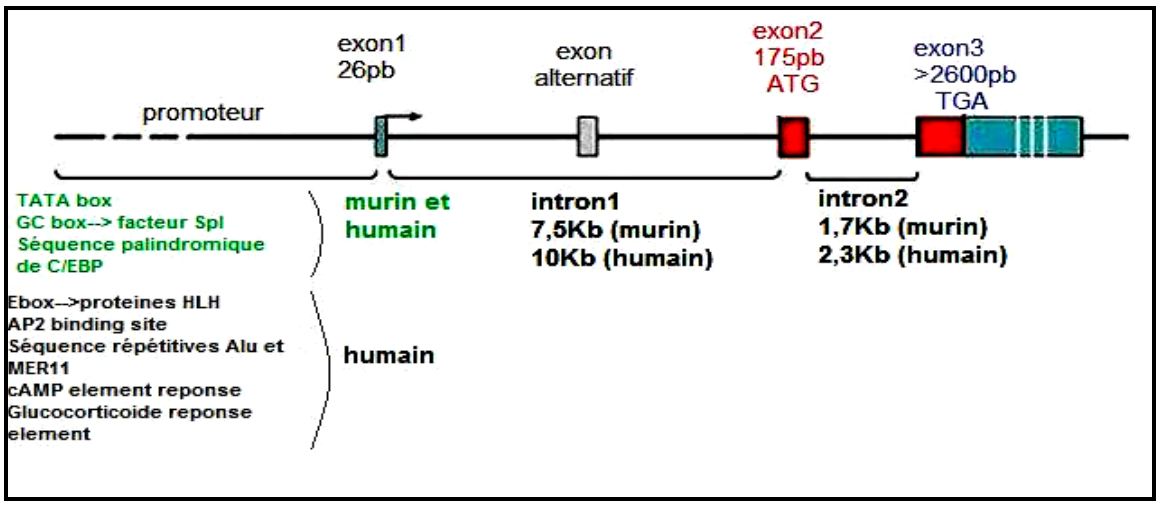

Figure05: Taille et caractéristiques des gènes *obese* murin et humain (SEBASTIEN, 2007).

La taille exacte du promoteur murin est inconnue, néanmoins un promoteur de 750 pb est considéré comme suffisant pour induire efficacement la transcription, la région située entre les nucléotides 0 et -161 étant primordiale (LANIA et al., 1997).

IV. LE RECEPTEUR DE LA LEPTINE

En 1995, une année après la découverte du gène de leptine, le gène du récepteur de leptine (Ob-R) a été isolé (TARTAGLIA et al., 1995). Le gène se compose de 20 exons (kb 4) divisé au-dessus d'une région approximativement à 170 kb (humain) (PFISTER et al., 1997). Le récepteur de leptine est une glycoprotéine avec une région à excrétion transmembranaire simple. Six isoformes de récepteur de leptine dérivant d'un gène unique ont été décrits dans différents tissus **(Tableau 01)**. Ces isoformes se caractérisent par des domaines intracellulaires de longueur variable, alors que leurs domaines extracellulaires et transmembranaire sont identiques (TARTAGLIA, 1997) **(Figure 06).**

Une forme circulante du récepteur Ob-Rs a été aussi identifiée. Elle se comporte comme une protéine de transport de l'hormone (BAUDIN, 2000).

Tableau 01: Localisation et fonction des six isoformes du récepteur de leptine (Ob-R a-f) (SILVIA, 2004).

Isoformes	Tissu	Fonction
Ob-Ra	Cerveau, tissu adipeux, placenta	Transport leptine à travers BBB* et placenta
Ob-Rb	Hypothalamus, placenta	Transduction du signal
Ob-Rb	Cerveau, tissu adipeux	Leptine de transport à travers BBB*
Ob-Rd	Tissu adipeux	Reste à déterminer
Ob-Re	Cœur, tissu adipeux, placenta	Protéine obligatoire pour la leptine, transport
Ob-Rf	Niveaux bas dans le cerveau	Reste à déterminer

*BBB = blood brain barrrier: (barrière hémato méningé).

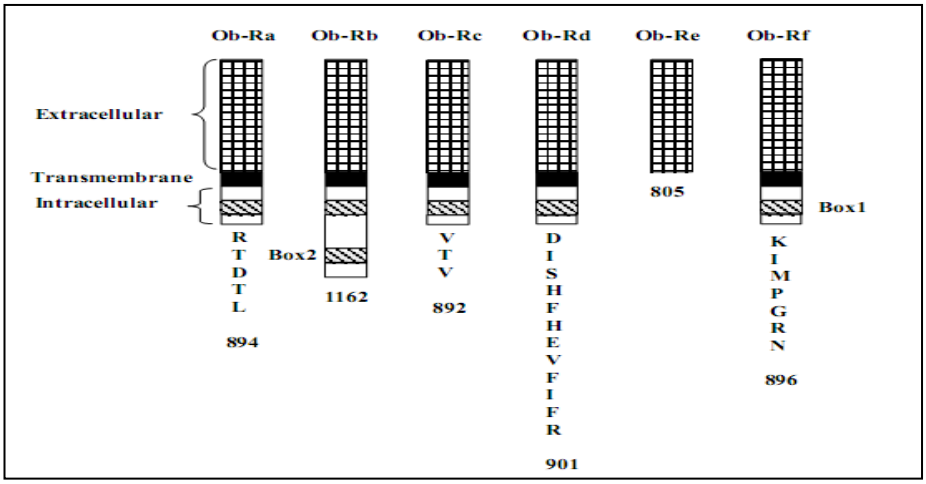

Figure 06: Structures des 6 isoformes du récepteur de la leptine (Ob-R a-f).

V. VOIES DE SIGNALISATION INDUITES PAR LA LEPTINE

Le récepteur de leptine est un membre de la superfamille de récepteur de cytokine de la classe I et agit par l'intermédiaire du signal de JAK/STAT (Janus Kinases/Signal Transducers and Activators of Transcription) (SILVIA, 2004).

Les boîtes 1 et 2 (box 1 & box 2) sont les domaines intracellulaires impliqués dans la transduction du signal de JAK/STAT, qui mène à l'activation de la transcription **(Figure 06)**.

- En absence de leptine, ObRb et ObRs (Ob-Re ou forme soluble du récepteur) sont présents au niveau de la membrane plasmique sous la forme de monomères ou d'homodimères. La fixation de la leptine sur ObR (complexe tétramérique 2(ObR-Ob) entraîne l'activation de la protéine JAK2 qui est constitutivement associée à ObR. JAK2 active en retour ObR en le phosphorylant au niveau de plusieurs résidus tyrosines.

- ObRb est la seule isoforme permettant l'activation de la voie STAT. La leptine, induit via ObRb l'activation de la protéine STAT3 principalement, par laquelle elle engendre la majorité de ses effets sur la balance énergétique.

- La voie MAPK est activée par ObRb et plus faiblement par ObRs en réponse à la leptine; ceci par l'intermédiaire du domaine intracellulaire du récepteur ou via JAK2.

Cette voie de signalisation, impliquée dans l'homéostasie énergétique cellulaire, stimule la production et freine la consommation d'énergie. Elle est également impliquée dans les processus de prolifération et de différenciation, ainsi que dans les phénomènes de stress cellulaire.

- ObRb et ObRs activent la voie IRS (phosphatidylinositol) /PI3K en réponse à la leptine. Cette voie de signalisation est primordiale dans la médiation des effets anorexigènes de la leptine au niveau central. Elle est également impliquée dans les processus de prolifération et d'apoptose, ainsi que dans la régulation du métabolisme cellulaire.

- La leptine active également la voie de signalisation AMPK (mitogen-activated protein kinase) impliquée notamment dans le métabolisme cellulaire. La leptine participe également à la régulation du système de l'oxide nitrique (NO).

- Les protéines SOCS-3 et PTP1B sont des régulateurs négatifs des voies de signalisation induites par la leptine. Les protéines SOCS sont exprimées suite à l'activation de la voie STAT et inhibent en réponse l'activation des protéines STAT et JAK et ainsi inhiber également les voies de signalisation MAPK et PI3K. (SEBASIEN, 2007).

VI. METABOLISME

VI.1. Sites de sécrétion

VI.1.1. Le tissu adipeux

Dans toutes les espèces étudiées, le tissu adipeux blanc est le lieu de synthèse principal de la leptine. Chez le Cheval, la production de leptine a été mise en évidence par PCR au niveau du tissu adipeux blanc sous cutané (BUFF, 2002). Au niveau cellulaire, BORNSTEIN (2000) a localisé la leptine par immunohistochimie. L'hormone est trouvée fixée à l'extérieur des membranes cellulaires ainsi que dans le cytoplasme des cellules et dans des petites vésicules de 40 à 80nm de diamètre. La leptine se fixe également sur l'endothélium vasculaire, sur les fibres de collagène et sur les pré-adipocytes. Cette présence révèle les rôles autocrine et paracrine de la leptine. En revanche, sa synthèse ne se fait que dans les adipocytes mûrs. On ne retrouve pas d'ARNm dans les pré-adipocytes bien que la leptine soit présente dans le cytoplasme (BORNSTEIN, 2000).

Enfin, la leptine est sécrétée dans le sang car sa concentration est plus élevée dans le sang veineux que dans le sang artériel irrigant le tissu adipeux (KLEIN, 1996). Il existe aussi une

production de leptine, démontrée dans des adipocytes autres que ceux du tissu adipeux blanc, notamment au niveau médullaire (LAHARRAGUE, 1999) et le tissu adipeux brun (MAFFEI et al., 1995).

VI.1.2. Les autres tissus

L'estomac joue aussi un rôle important dans la synthèse de leptine. Cette production a été mise en évidence chez l'Homme (BADO, 1998; CINTI, 2001) et a été décrite plus précisément dans la moitié inférieure des glandes fundiques, en particulier dans les cellules à pepsinogène (CINTI, 2001).

Par ailleurs, la synthèse de leptine a été mise en évidence dans le placenta (MASUZAKI et al., 1997), dans l'épithélium mammaire (CASABIELL et al., 1997), le muscle squelettique (WANG et al., 1998).

VI.2. Biosynthèse

La leptine est principalement sécrétée de manière endocrine mais aussi de manière exocrine dans l'estomac. Les adipocytes assurent 95 % de la sécrétion endocrine. Cette proportion reste indéterminée dans les autres cellules. En revanche les cellules principales de la muqueuse fundique libèrent essentiellement la leptine selon un mode exocrine. (BENEDICTE, 2007).

VI.3. Sécrétion de leptine et rythmes biologiques

VI.3.1. Rythme circadien

L'expression et la sécrétion de leptine sont caractérisées par un rythme diurne chez les rongeurs et chez l'homme (SINHA et al., 1996). Chez les rongeurs, le taux plasmatique de leptine est plus élevé durant la phase sombre que durant la phase lumineuse du cycle nycthéméral. Lorsque le rat est soumis à un cycle lumière/obscurité de 5h-19h/19h-5h, la concentration plasmatique de leptine augmente à partir de 19h pour atteindre son maximum à 23h (environ 9ng/ml) et diminue ensuite jusqu'à rejoindre son niveau basal à 5h (environ 6ng/ml) (XU et al., 1999). La phase d'obscurité correspondant chez les rongeurs à la période d'activité, l'augmentation de leptine plasmatique est en corrélation avec le début de la prise alimentaire, et semble indépendante de la photo périodicité et des autres mécanismes classiques du contrôle du rythme circadien. Chez le rat, la synthèse de leptine par les cellules adipocytaires et l'expression hypothalamique de son récepteur augmentent quant à elles avant le début de la phase sombre. Elles sont donc indépendantes de l'initiation de la prise alimentaire.

Ces résultats suggèrent que la sécrétion de leptine et sa synthèse sont régulées en partie par des mécanismes indépendants (KALRA et al., 2003).

Chez l'homme, on retrouve également des variations de la concentration plasmatique de leptine corrélées avec le cycle circadien. Celle-ci augmente durant la phase sombre qui, contrairement aux rongeurs, correspond à la phase de sommeil. Bien qu'une simple prise alimentaire ne semble pas changer le taux de leptine circulante, l'augmentation nocturne de cette hormone est corrélée avec la rythmicité et l'heure de la prise alimentaire précédente (SCHOELLER et al., 1997). Le rôle de cette rythmicité biologique dans le contrôle central de la prise alimentaire est pour l'instant mal défini. Elle pourrait intervenir dans la régulation au niveau périphérique d'autres acteurs moléculaires impliqués dans les diverses fonctions de la leptine (KALRA et al., 2003). Ce rythme n'est pas affecté par l'obésité (SALADIN et al., 1995).

Chez l'homme et les rongeurs, la sécrétion de leptine par les adipocytes n'est pas continue mais pulsatile, caractérisée par des pics de sécrétion de faible amplitude mais de fréquence élevée. Chez le rat, la restriction alimentaire entraîne une diminution de l'amplitude des pics, sans modification de leur fréquence (BAGINASCO et al., 2002 ; SEBASTIEN, 2007).

VI.3.2. Rythme saisonnier

Un rythme saisonnier a également été démontré (GENTRY, 2002 ; BUFF, 2006). Ainsi, les leptinémies seraient plus élevées en été (2,5 ±0,2ng/ml) qu'en hiver (0,7 ±0,2 ng/ml) (BUFF, 2006). Ce rythme saisonnier pourrait être dû à la photopériode. La photopériode contrôlerait indirectement la concentration de leptine par l'intermédiaire de nombreuses autres hormones (LOIC et al., 2007).

Il existe un effet direct de la photopériode sur le métabolisme du tissu adipeux et le taux d'expression du gène de la leptine chez les ovins. Cet effet est indépendant du niveau alimentaire, de l'état d'engraissement, de l'insulinémie et de l'activité ovarienne. Ceci peut être relié au fait que l'ingestion d'aliments, le métabolisme de base et la reproduction sont modulés par la photopériode chez les ovins (KAY, 1979 ; ORTAVANT et al., 1988 ; WALKER et al., 1991), et par la leptine chez les rongeurs (PELLEYMOUNTER et al., 1995, BARASH et al., 1996).

La leptine pourrait être un signal métabolique à long terme, dont la diminution stimulerait l'appétit et diminuerait la dépense énergétique, tout en inhibant la reproduction lorsque le niveau des réserves corporelles est insuffisant pour enclencher une gestation et une lactation. La baisse de

leptinémie consécutive à un apport alimentaire insuffisant pourrait également être un signal à court terme pour les systèmes neuro-hormonaux régulant le métabolisme énergétique et la fonction de reproduction (AHIMA et al., 1996, HALAAS et al., 1997).

Chez la brebis, les variations de la leptinémie dues à la photopériode pourraient jouer un rôle dans l'adaptation aux contraintes environnementales. En jours courts, une faible leptinémie basale pourrait accroître la sensibilité de l'animal à une diminution des ressources alimentaires, qui abaisserait la leptinémie (BOCQUIER et al., 1998). En plus de ce rôle dans la reproduction, la mobilisation des réserves adipeuses est accrue en jours courts, ce qui permet à l'animal de faire face à une moindre disponibilité des ressources alimentaires (CHILLIARD et al; 1998). En jours longs (hors de la période de reproduction), la leptinémie est élevée, et il y aurait une moindre sensibilité du mécanisme par lequel la leptine régule l'ingestion au niveau cérébral. Cette résistance à la leptine, couplée avec une activité lipogénique plus élevée du tissu adipeux pour un niveau donné d'ingestion, peut être considérée comme un mécanisme anticipateur facilitant la reconstitution des réserves lipidiques en période de disponibilités alimentaires élevées (CHILLIARD et BOCQUIER. 1999).

VI.3.3. Facteurs de variation de la sécrétion de la leptine

Plusieurs facteurs peuvent influencer la leptinémie (**Tableau 02**). Ainsi, la leptinémie augmente suite à la prise alimentaire, sous l'action de certaines hormones (insuline, glucocorticoïdes) ou lors de certains processus pathologiques (pathologies rénales…). En revanche, la leptinémie diminue après un jeûne, un exercice physique, sous l'action de certaines hormones (glucagon,…) ou certains nutriments (acides gras libres,…).

Tableau 02: Les facteurs influençant la leptinémie (BAUDIN, 2000)

Facteurs stimulateurs	Facteurs inhibiteurs
- La prise alimentaire	- Le jeune
- L'insuline	- L'exercice physique
- Les glucocorticoïdes	- Le froid
- L'hormone de croissance	- Le neuro peptide Y
- Les triglycérides	- Le glucagon
- Les endotoxines, leTNF, l'interleukine 1	- Les androgènes
- L'altération de la fonction rénale	- L'hormone de croissance (long terme)
	- Les catécholamines
	- Les acides gras libres
	- Les acides cétoniques

VI.4. Transport et distribution dans l'organisme

Chez l'homme et la souris, la leptine circule dans le sang sous formes libre et liée (HOUSEKNECHT et al., 1996 ; SINHA et al., 1996). Plusieurs complexes transporteur-leptine ont été identifiés, de poids moléculaires allant de 80 kDa à 450 kDa selon les auteurs (SINHA et al., 1996 ; HOUSEKNECHT et al., 1999 ; LANDT, 2000).

Une partie du transport est assurée par la forme soluble du récepteur et par l'α2 macroglobuline (SINHA et al., 1996 ; LANDT, 2000). La nature exacte des autres protéines de transport n'a pas encore été déterminée mais l'existence de complexes de haut poids moléculaire permet d'envisager une circulation sous forme de complexes multimériques. La capacité de transport a été déterminée chez l'homme (LANDT, 2000). Elle est constante, de l'ordre de 2 g/l, pour les leptinémies physiologiques (entre 2 g/l et 10 g/l). Elle augmente ensuite progressivement avec la leptinémie pour atteindre un maximum de 5.5 g/l pour une leptinémie de l'ordre de 60 g/l. Lorsque la leptinémie varie de 2 à 10 g/l, le pourcentage de saturation augmente de manière linéaire pour atteindre un plateau à 80% quand la leptinémie dépasse 10 g/l.

Pour les leptinémies physiologiques (comprise entre 2 et 10 g/l), le nombre de transporteurs est constant et le pourcentage de saturation varie rapidement avec la leptinémie ce qui permet de maintenir un équilibre entre la fraction libre et la fraction liée (CUMIN et al., 1997). Au-delà de 10 g/l, les transporteurs sanguins sont saturés. La capacité de transport augmente mais pas de manière proportionnelle à la concentration de leptine. Le nombre de transporteurs devient rapidement insuffisant ce qui se traduit par une augmentation de la proportion de leptine libre chez les sujets hyperleptinémiques. La forme libre étant la forme active de l'hormone, ce déséquilibre pourrait être en partie responsable de l'apparition du syndrome de résistance à la leptine observé chez les sujets en surpoids (HOUSEKNECHT et al., 1996, LANDT, 2000).

Les paramètres pharmacocinétiques propres à la leptine ont été déterminés chez l'homme et le rat (HILL et al., 1998 ;WONG et al., 2004). Chez l'homme, dans les conditions physiologiques, le temps de demi-vie plasmatique est 3,4 heures ; la vitesse d'élimination est de 1.3 ml/kg/min et le volume de distribution est de 150 ml/kg. Ces paramètres ne dépendent pas de la leptinémie totale. Par contre, on observe une diminution de la sécrétion, de la distribution et de la clairance chez les sujets âgés et une augmentation de la production et de la rémanence chez les sujets obèses et chez les femmes (WONG et al., 2004).

Chez le rat, la pharmacocinétique de la leptine a été décrite selon un modèle à deux compartiments. Dans le premier compartiment, la leptine subit une élimination rapide avec un temps de demi-vie de 3-4 minutes, dans le second compartiment, elle est éliminée plus lentement avec un temps de demi-vie de 71 minutes ; ceci pour une clairance totale de 6-16ml/kg/min (HILL et al., 1998). Ce modèle traduit la fixation d'une partie de la leptine dans les tissus périphériques. La leptine se concentre dans l'intestin grêle, dans le foie et dans l'estomac et à des taux plus faibles dans le muscle, la peau, le caecum et le cerveau. Cette leptine est ensuite progressivement relarguée sous forme active dans le sang. Son catabolisme est retardé par rapport à la leptine qui ne quitte pas la circulation sanguine. Etant donné que l'hypothalamus est une des cibles principales de la leptine, il convient d'envisager les modalités de transport particulières de l'hormone jusqu'à ce site spécifique. Les échanges entre la circulation générale et le système nerveux central (SNC) sont limités par la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette barrière entre le sang et l'encéphale fournit aux neurones un environnement biochimique et métabolique stable, une protection vis-à-vis des toxines et des agents infectieux et les isole des substances chimiques humorales circulantes (MONNEREAU, 2004), notamment des hormones. La leptine est filtrée au niveau des plexus choroïdes et se retrouve dans le liquide cerébro-rachidien (LCR). Le mécanisme de transport de la leptine à travers la BHE et la toile choroïdienne n'est pas encore connu avec certitude (BANKS, 2004). Ce transport est rapide et spécifique de l'hypothalamus, puisque dans le reste du SNC, la leptine ne traverse pas la BHE (ZLOKOVIC et al., 2000). Il existe donc un transporteur de haute affinité dans l'hypothalamus et au niveau du plexus choroïde qui permet de réguler l'entrée de la leptine dans l'hypothalamus et le liquide céphalorachidien (LCR). Etant donné que la forme courte du récepteur Ob-Ra est fortement exprimée dans ces deux régions de l'encéphale et plus particulièrement par les cellules endothéliales des capillaires de ces régions, on suppose aujourd'hui qu'elle joue ce rôle de transporteur. De plus il a été montré *invitro* qu'Ob-Ra permettait le transport spécifique de la leptine à travers des cellules polarisées, du pôle apical vers le pôle basal (HILEMAN et al., 2000). L'hypothèse proposée à ce jour pour expliquer le transport de la leptine jusqu'au noyau arqué dans l'hypothalamus implique un transport à travers les capillaires de cette région et un passage de la BHE, grâce au récepteur Ob-Ra qui joue le rôle de transporteur. Une petite quantité de leptine atteint également l'hypothalamus par diffusion dans le tissu nerveux à partir du LCR.

Ob-Ra est également fortement exprimé dans le rein où il pourrait avoir le même rôle de transporteur, permettant de faire entrer la leptine dans les cellules des tubules rénaux afin qu'elle y soit métabolisée (BENEDICTE, 2007).

VI.5. Elimination de la leptine

La leptine est principalement éliminée par voie rénale, environ à 80 %. Une néphrectomie bilatérale diminue de 81 % l'élimination (ZENG et al., 1997). Tous les auteurs ne s'entendent pas quant au mécanisme d'élimination par le rein. La taille de la molécule empêcherait la filtration glomérulaire (ZENG, 1997). Pour d'autres, puisque le mécanisme d'élimination est de très haute capacité et non saturable, la filtration serait la seule voie d'élimination possible (CUMIN, 1997). Cependant, on ne retrouve quasiment pas de leptine dans les urines. Un fractionnement de la leptine avant son élimination rénale serait donc possible. Les mécanismes précis de l'élimination rénale de la leptine n'ont pas encore été élucidés. La présence d'un récepteur (isoforme courte) fortement exprimé dans le rein semble indiquer que celui-ci intervienne dans la capture de la leptine (LOIC et al., 2007).

Chapitre 2

Rôles de la leptine dans la fonction de reproduction

I. INTRODUCTION

En plus de son action sur la satiété, l'équilibre énergétique et la thermorégulation, la leptine joue un rôle central dans le développement et la régulation de la reproduction. La compréhension des liens entre tissu adipeux et l'axe reproductif a été mise en évidence grâce à l'existence d'un modèle de souris présentant une mutation homozygote inactivatrice du gène ob : la souris ob/ob. Cette dernière est infertile et présente une interruption majeure de la spermatogenèse, due à une déficience hypothalamo- hypophysaire (ZHANG et al., 1994). Le traitement par la leptine est capable de restaurer la fertilité dans les deux sexes (CHEHAB et al., 1996). En revanche, la seule restriction calorique n'est pas capable de rétablir la fonction reproductive. Ceci suggère que l'obésité n'est pas la cause de l'infertilité et que la leptine constitue un facteur nécessaire au contrôle de la reproduction (MOUNZIH et al., 1997).

Par ailleurs, dans un autre modèle, la souris db/db, une mutation du gène ob-R provoque la synthèse d'un récepteur ne comportant plus une large partie de sa portion intracellulaire. La souris db/db présente des troubles de la reproduction tout à fait similaires à ceux de la souris ob/ob; mais le traitement à la leptine est incapable de restaurer sa fertilité **(Figure 07)** (BELBACHIR, 2007).

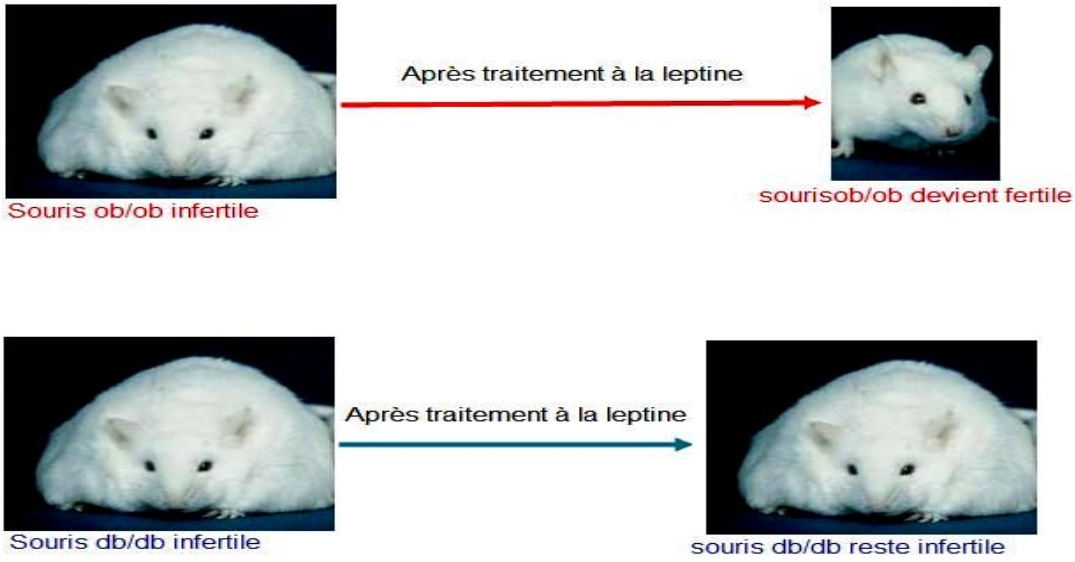

Figure 07 : Expériences de la découverte de la leptine**.**

II. LEPTINE ET NEURONES DE LA GnRH

Les observations *invitro* ont prouvé que les concentrations subnanomolaires de la leptine stimulent la décharge de la GnRH des éminence-arqués médians de rat après incubation brève de quelques minutes (Yu et al., 1997) **(Figure 08)**. Cependant, quand des concentrations micromolaires de la leptine ont été employées, l'effet inducteur de la leptine a été perdu et la production de la GnRH a été diminuée. Ces données ont été confirmées par des expériences suivantes faites dans une variété des cellules neuronales immortalisées sécrétrices de la GnRH qui exprime Ob-R. Dans ces cellules, la libération de GnRH a été stimulée par exposition à des concentrations infimes de leptine, (MAGNI et al., 1999). Ces données suggèrent fortement que la leptine agit au niveau central pour réguler la reproduction, et que l'effet stimulateur est exercé seulement sur une plage relativement étroite de concentrations de leptine. Selon les données actuelles, la leptine exercerait son action soit directement sur des neurones de GnRH ou par un circuit inter neuronal. Jusqu'à présent, les études entreprises sur des rongeurs et les primates n'ont pas démontré la co-expression de GnRH et de Ob-R au niveau des corps cellulaires **(Figure 08).** Ainsi, l'hypothèse des intermédiaires neuronaux entre la leptine et les neurones de GnRH semble la plus probable (FINN et al., 1998).

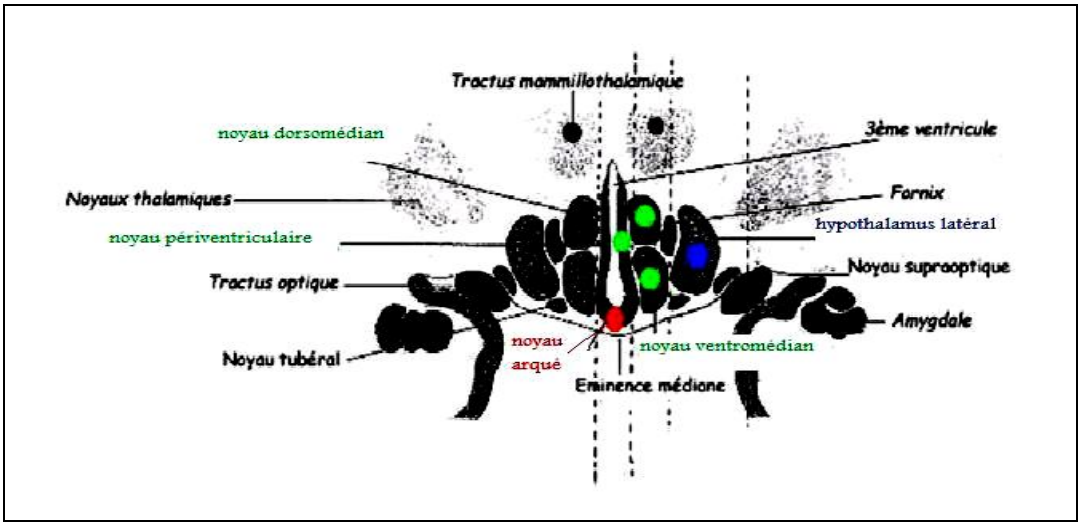

Figure 08: Les noyaux hypothalamiques impliqués dans l'homéostasie énergétique (BENEDICTE, 2007).

Une co-expression abondante d'Ob-R avec le pro-opiomelanocortin (**POMC**), le neuropeptide Y (**NPY**) et les neurones Agouti-connexes (**AgRP**) de peptide au niveau du noyau arqué du rat a été démontrée (CHEUNG et al., 1997). Cette expression de **POMC** est réduite de 50% chez la souris ob/ob et restaurée après administration de leptine (MIZUNO et al., 1998).

Ces observations suggèrent que la leptine pourrait modifier la fonction reproductrice en modulant la disponibilité de la protéine de POMC dans le cerveau. Cependant, les données récentes issues d'études sur le récepteur MC3, le récepteur MC4 et les souris **NPY**-déficientes n'ont pas montré des changements importants de l'axe reproducteur ou de la fertilité (CONE, 1999), indiquant de ce fait qu'il est peu probable que ces systèmes changent les effets reproducteurs de la leptine.

Récemment, le peptide "cocaine-and amphetamine-related transcript" **(CART)** s'est avéré inhibiteur endogène de la prise alimentaire régulé par leptine (KRISTENSEN et al., 1998), et module l'accélération de la sécrétion pulsatile de la GnRH (LEBRETHON et al., 2000).

Ainsi, la leptine stimule la décharge de l'hormone (GnRH) de l'hypothalamus **(Figure 09)**. Des études ont démontré la co-expression d'Ob-R et la sécrétion de GnRH par des neurones (pourpre). Cependant, une forte immunoréactivité pour Ob-R a été montrée dans POMC (proopiomelanocortin), NPY (le neuropeptide Y) et les neurones de CART "cocaine-and amphetamine-related transcript" (vert) dans le noyau arqué. Ces résultats suggèrent que ces peptides pourraient être impliqués dans les effets stimulatoires de la leptine sur la sécrétion de la GnRH (MASSIMILIANO et al., 2001). D'autres études sont nécessaires pour élucider les circuits neuraux responsables des actions de la leptine sur les neurones de la GnRH in vivo**.**

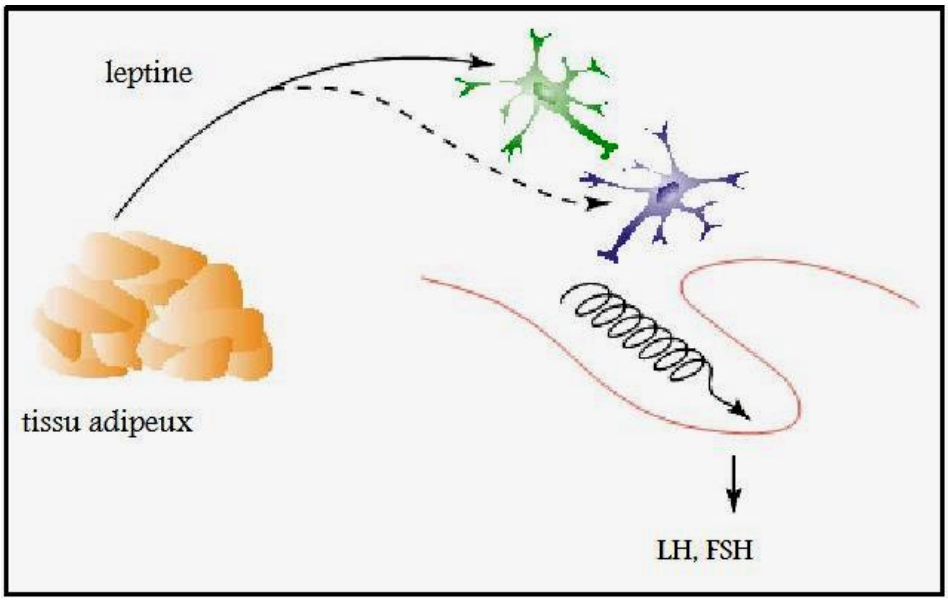

Figure 09: Induction de la libération de GnRH par la leptine au niveau de l'hypothalamus (MASSIMILIANO et al., 2001) (FSH, folliculostimuline ; LH, luteinizing hormone).

III. LEPTINE ET HYPOPHYSE : ACTION SUR LES GONADOTROPHINES

Des transcriptions d'ARN messager codant le récepteur de leptine ont été trouvées dans: l'hypophyse d'un rat adulte (ZAMORANO et al., 1997), les hypophyses fœtales humaines, des adénomes hypophysaires (SHIMON et al., 1998) et l'hypophyse antérieure de brebis (DYER et al., 1997). Les études immuno-histochimiques ont démontré l'expression de la protéine d'ObR dans 29% et 90% des gonadotropes des pars distalis et des pars tuberalis de l'hypophyse antérieure ovine, respectivement **(Figure 10).** (IQBAL et al., 2000)

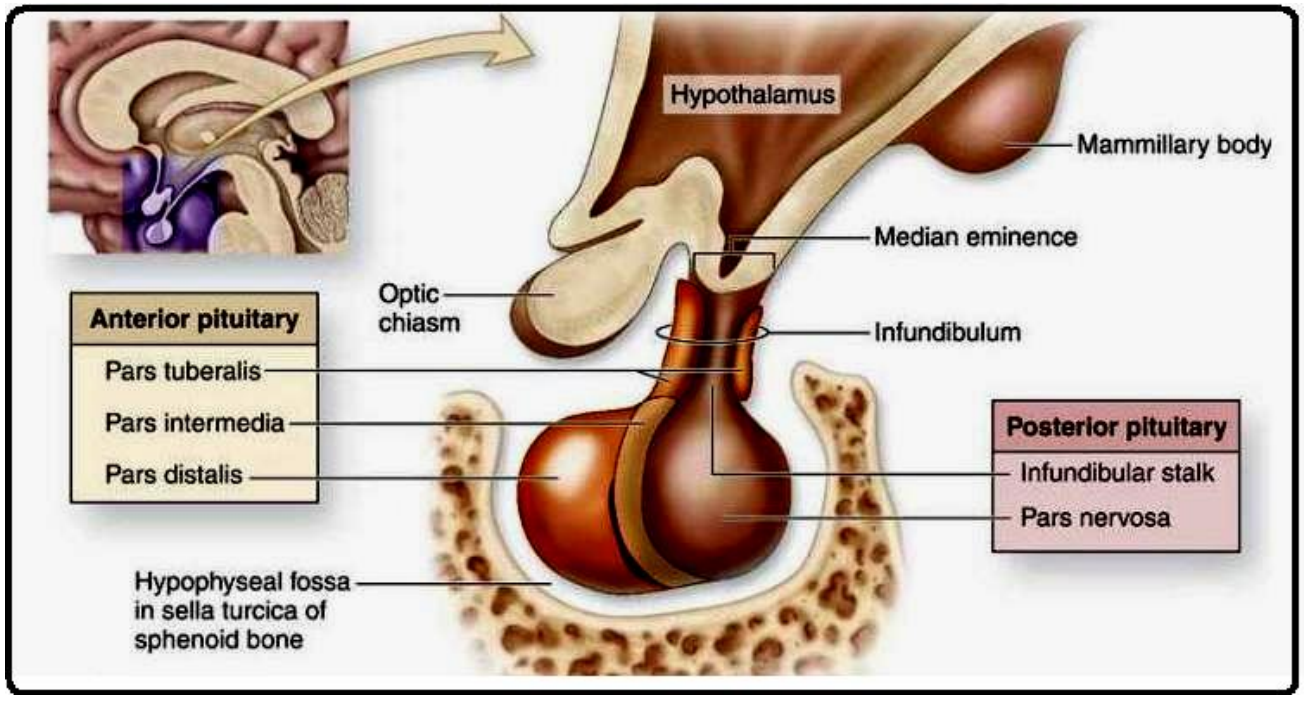

Figure10: Anatomie de l'hypophyse(SEBASTIEN, 2007).

D'autres études ont confirmé la présence de l'isoforme longue du récepteur de la leptine dans le tissu hypophysaire humain normal et néoplasique (JIN et al., 2000) qui indique que la leptine a le potentiel de réguler la fonction hypophysaire par l'intermédiaire des mécanismes endocrines et paracrines et/ou autocrines. Dans des expériences récentes, 16 sur 47 adénomes hypophysaires ont libéré de la leptine dans le milieu d'incubation. Cette libération de leptine n'est pas corrélée avec le type de tumeur ou avec la libération d'autres hormones hypophysaires. Les études *invitro* ont prouvé que l'incubation des hémi-hypophyses antérieures de rat mâle adulte et des tumeurs hypophysaires avec la leptine a conduit à une sécrétion dépendante de la dose de gonadotrophines, FSH et LH. En outre, il a été montré que de fortes concentrations de leptine empêchent la prolifération cellulaire hypophysaire dans des variétés de cellules hypophysaires humaines et de rat *invitro*. En

conséquence, la leptine pourrait directement et immédiatement influencer les fonctions des gonadotropes en augmentant les actions stimulatrices sur l'axe (HPG) hypothalamus-pituitaire-gonadique exercé au niveau hypothalamique. En outre, la leptine pourrait être impliquée dans la régulation de la croissance et de la différentiation des cellules hypophysaires (MASSIMILIANO, 2001).

Des études réalisées chez les primates ont permis de montrer que l'injection intraveineuse de leptine maintient le pulsatilité de la LH chez les macaques rhésus mâles à l'état basal (à jeun) (FINN et al., 1998), démontrant de ce fait que la leptine peut empêcher l'effet inhibiteur du jeûne sur la sécrétion des gonadotrophines. Ces données suggèrent que la leptine exerce un effet stimulant sur les réseaux centraux qui régulent la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines (WADE et al., 1997).

Dans les anorexies nerveuses (AN), la sous-alimentation grave est associée à des niveaux extrêmement bas de leptine au niveau plasmatique et au niveau du liquide céphalo-rachidien, des niveaux bas et non pulsatiles de gonadotrophines (MANTZOROS et al., 1997). Des valeurs de leptine en dessous de 1,85 ng/ ml sont associées à une aménorrhée des femelles primates de poids insuffisant ou avec des troubles alimentaires (KOPP et al., 1997).

Chez les hamsters à jeun traité avec du désoxyglucose 2 (un inhibiteur concurrentiel d'utilisation de glucose), seule l'administration de la leptine permet de rétablir partiellement la cyclicité œstrale (SCHNEIDER et ZHOU, 1999). Ainsi, il s'avère que la leptine ne pourrait pas rétablir la sécrétion des gonadotrophines quand l'état de détresse métabolique est augmenté par un affaiblissement de l'utilisation des réserves métaboliques périphériques. De ce fait, les actions centrales de la leptine sur la capacité reproductrice pourraient fonctionner en concert avec d'autres signaux métaboliques (par exemple disponibilité de glucose pour réglementer l'activité neuronale de GnRH) (FOSTER et NAGATANI, 1999).

IV. LEPTINE ET GONADES

Si la leptine semble exercer une action majeure sur la régulation hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des gonadotrophines, elle est également susceptible d'agir directement sur les gonades.

L'expression du gène codant pour les récepteurs de la leptine a été mise en évidence dans l'ovaire et le testicule de rat (ZAMORANO et al., 1997).

IV.1. Leptine et ovaires

IV.1.1. Récepteur

Le récepteur Ob-R est exprimé dans les ovocytes, dans les cellules endothéliales et dans le corps jaune. L'expression ovarienne de leptine et d'Ob-R varie et est régulée par les gonadotrophines pendant l'ovulation, indiquant un rôle possible de la leptine dans différents aspects de la fonction ovarienne, telle que la maturation ovocytaire, l'angiogénèse, la rupture folliculaire et la formation du corps jaune (RYAN et al., 2003).

IV.1.2. La leptine induit le développement folliculaire chez des souris

En effet, l'existence possible des effets GnRH-indépendants de leptine sur la stimulation ovarienne et développement folliculaire a été étudiée dans trois modèles de souris hypogonadiques: souris hpg GnRH- déficient, des souris ob/ob leptine-déficient, et des souris prépubertaires. Pour éliminer l'activité connue de la leptine comme inducteur de la GnRH, toutes les souris ob/ob et pré-pubertaires ont été traitées avec un antagoniste de GnRH. Une croissance folliculaire rapide a été Observée 17h après administration de la leptine aux souris ob/ob traitées par antagoniste de GnRH (deux injections à 8h d'intervalle). Cette réponse était semblable à celle observée après administration de PMSG (pregnant mare serum gonadotropin). Le traitement simultané des souris ob/ob avec PMSG et leptine a eu comme conséquence la croissance des cellules interstitielles aboutissant à une croissance ovarienne. Contrairement aux souris ob/ob, la leptine n'a pas induit le développement folliculaire chez les souris pré-pubertaires traitées par l'antagoniste de GnRH ou de souris hpg GnRH- déficient (DALIT et al., 2005).

Ces même auteurs ont montré que la leptine induit la formation de corps jaune chez les souris. En effet, la capacité de la leptine à remplacer la LH comme inducteur de lutéinisation a été étudiée chez les trois modèles de souris d'hypogonadisme après traitement par PMSG. Le traitement des souris ob/ob avec PMSG seul n'induit pas la formation de corps jaune. En revanche, le traitement associant une injection initiale de PMSG (à t0) suivie d'une injection de leptine 48h après a permis le développement à 72 H du corps jaune **(Figure 11A, flèche)**. PMSG a également induit le développement folliculaire chez la souris hpg-GnRH déficientes. Cependant, le corps jaune a montré une morphologie anormale **(Figure 11C)**. Quand des souris hpg-GnRH déficientes ont été traitées avec PMSG suivi de leptine, un grand nombre de corps jaunes a été vus chez toutes les souris **(Figure 11D)**. Pour vérifier si ces effets de la leptine pourraient être obtenus chez les souris

normales, l'étude a été répétée chez les souris pré-pubertaires traitées par antagoniste de GnRH. Le traitement de ces souris avec PMSG seul a eu comme conséquence des corps jaunes dans seulement un tiers des souris, tandis que le traitement avec PMSG suivi de leptine a donné une augmentation de la maturité folliculaire et formation de corps jaunes chez toutes les souris. Les souris traitées avec PMSG seul ou avec PMSG et leptine ont montré des corps jaunes avec les ovocytes enfermés. Ces ovocytes enfermés résultent probablement d'une réponse ovulatoire inefficace en absence de décharge de LH (DALIT et al., 2005).

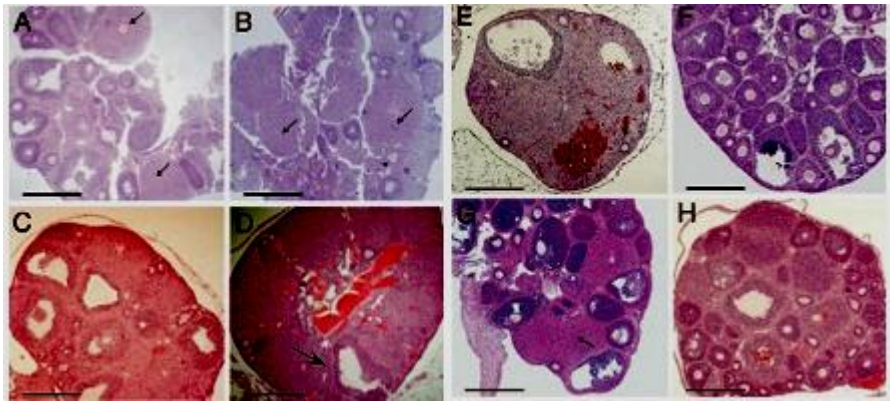

Figure 11 : Présence des CJ chez les souris hypogonadiques après le traitement hormonal**.**

L'examen histologique des ovaires de souris ob/ob et prepubertaires a été effectué 72 h après traitement avec l'antagoniste de GnRH et les réactifs indiqués. Les sections montrées sont des exemples representative de nombre indiqué des ovaires. A) Ovaires des souris ob/ob (n=6)a traité avec PMSG au temps 0 suivi de leptine à 48h .B) des ovaires des souris ob/ob (n=3) ont été traités avec PMSG au temps 0 suivi du hCG à 48h. Les CJ sont indiqués par des flèches. C) Ovaires de souris hpg(n=14) traités au PMSG quotidiennement pendant 4 jours. D) Les ovaires des souris hpg (n=20) ont été traité avec le PMSG pendant 4 jours suivis de leptine au 5ème jour. La flèche indique une follicule rompue. E) Ovaires des souris hpg (n=4) traités avec le PMSG pendant 4 jours suivis du hCG le 5éme jour. F)ovaires des souris prepubertaires (n=24) traitées avec PMSG au temps 0. G) Ovaires des souris prepubertaires (n=6) traités avec PMSG au temps 0 suivi de leptine à 48h. H) ovaires des souris prepubertaires (n=6) traité avec PMSG au temps 0 et hCG de 48h. l'examen histologique des ovaires des souris hpg a été exécuté au 5ème jour après traitement avec des réactifs indiqués. L'examen histologique des ovaires de tous autres modèles de souris a été effectué au 3ème jours après traitement avec des réactifs indiqués. Taille de barre, 0.4 millimètre. (DALIT et al., 2005).

IV.1.3. Leptine induit l'ovulation chez les souris

Le développement du corps jaune après traitement PMSG et leptine dans les ovaires de chacun des trois modèles de souris déficient en GnRH suggère la possibilité de remplacer l'hCG par la leptine comme inducteur d'ovulation. En effet, une étude a été menée sur des souris femelles hypogonadiques traitées avec de la PMSG (une injection quotidienne pendant 4 jours), puis le 5ème jour avec une injection de leptine murin (DALIT al., 2005). L'examen microscopique des oviductes a indiqué que 4 des 10 souris traitées ont ovulé le sixième jour, indiquant un changement complet du processus de l'ovulation par la leptine (**Figure 12A**). Aucune ovulation n'a été détectée chez les souris traitées avec la PMSG seul (DALIT al., 2005).

Des résultats similaires ont été obtenus avec les souris normales, les souris pré-pubertaires traitées par un antagoniste de GnRH (**Figure 12C**). Aucune ovulation n'a été détectée sur le lot de souris traitées avec PMSG seul. Des résultats similaires ont été obtenus chez les souris ob/ob traitées par l'antagoniste de GnRH traitées premièrement avec PMSG et puis avec la leptine. Ces observations ont indiqué que la leptine peut remplacer le hCG comme inducteur d'ovulation chez les souris, quoiqu'avec une efficacité beaucoup inférieur (DALIT et al., 2005).

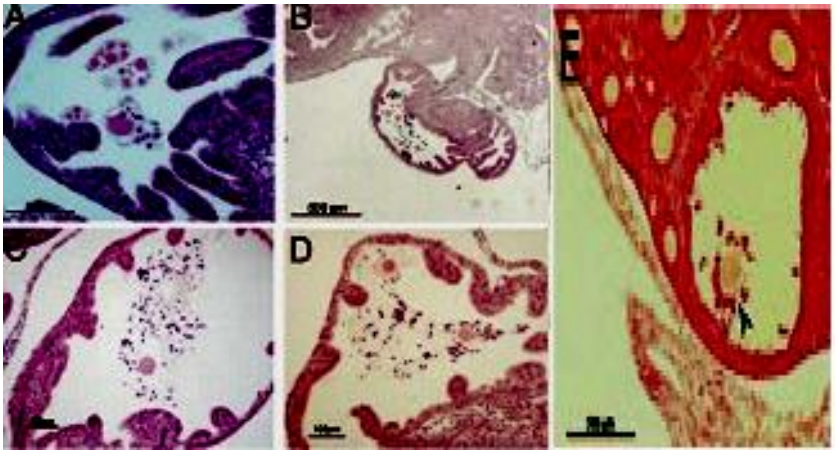

Figure 12 : induction de l'ovulation par leptine**.**

A) Un ovocyte dans l'ampoule de la souris hpg traitée chaque jour avec le PMSG pendant 4 jours suivi de leptine au 5ème jour. B) ovocytes dans l'ampoule de souris hpg traitée quotidiennement avec le PMSG pendant 4 jours suivis du hCG aux 5ème jour. C) ovocytes dans l'ampoule d'une souris pré-pubertaire traitée avec un antgoniste de GnRH puis PMSG au temps 0 et de leptine 48h après. D) Ovocytes dans l'ampoule de souris prepubertaire traitée à l'antide recevant le PMSG au temps 0 et le hCG à 48 h. E) les ovocytes mûrs dans l'ovaire de la souris prepubertaire traitée par l'antide recevant le PMSG au temps 0 et la leptine à 48 H.Noter les cellules de corps polaire (flèche) et de cumulus (DALIT et al., 2005).

IV.1.4. L'action sur les hormones ovariennes

Invitro, la leptine exerce un effet négatif sur la production de stéroïdes ovariens, chez les rongeurs et les bovins. En particulier, il a été montré que la leptine :

- Inhibe la production d'œstradiol et de progestérone induite (associée) par l'insuline dans des cellules isolées de la granulosa bovine (SPICER et FRANCISCO, 1997).
- Prévient la sécrétion de la progestérone et de l'androsténedione dans des cellules isolées de la thèque bovine. (SPICER et FRANCISCO, 1998).
- Empêche la libération de l'œstradiol par les cellules de la granulosa de rat en culture (ZACHOW et MAGOFFIN, 1997).

En outre, il a été montré que l'incubation de cellules de granulosa de femme fertile avec des concentrations élevées de leptine inhibait significativement la sécrétion d'œstradiol qui est stimulée par la. FSH (follicule-stimulating -hormone) et l'IGF-l (insuline growthe factor) (AGARWAL et al., 1999).

IV.2. Leptine et testicules

Le récepteur Ob-R a été identifié dans les cellules spermatiques et dans les cellules de Leydig chez la souris (HOGGARD et al., 1997).

La leptine rentre dans le testicule par un processus passif (BANKS et al., 1999). Les actions de la leptine sur les cellules de Leydig de rat sont caractéristiques de la phase embryonnaire tardive ainsi que de l'âge adulte. Le système leptine-récepteur n'est pas fonctionnel avant la maturation sexuelle. La leptine pourrait donc jouer un rôle dans l'embryogenèse testiculaire et la maturation des cellules de Leydig pendant la vie prénatale (CAPRIO, 2004).

Un retard de croissance testiculaire avec réduction de la surface du diamètre et de la lumière intratubulaires des tubules séminifères est observé chez les petits mâles de mères exposées à la sous-alimentation (leptine à faible dose) pendant la gestation et la lactation ou pendant l'allaitement seul (MARION et al., 2007**)**.

Les données recueillies ces dernières années suggèrent fortement que la leptine est capable d'agir à différents niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (TENA-SEMPERE et BARREIRO, 2007).

La leptine module le contrôle de la production d'androgènes induite par les gonadotrophines; la leptine exerce une inhibition rapide de la production de testostérone (CAPRIO et al., 2004).

La leptine semble agir comme un signal inhibiteur direct de la stéroïdogenèse testiculaire, qui peut expliquer le lien entre la diminution de la sécrétion de testostérone et hyperleptinémie chez les hommes obèses (TENA-SEMPERE et BARREIRO., 2007).

V. LEPTINE ET PUBERTE

Il a été suggéré que la leptine est un régulateur du début de puberté chez les souris (AHIMA et al., 1997; CHEHAB et al., 1997), le rat (GRUAZ et al., 1998) et l'homme (MATKOVIC et al., 1997). Chez ce dernier, les concentrations de leptine augmentent pendant la puberté puis diminuent après la puberté mais seulement chez les mâles diminuées suite à l'inhibition de la sécrétion de la leptine par la testostérone (HORLICK et al., 2000 ; SILVIA, 2004**)**. L'administration de Leptine a avancé le début pubertaire chez les souris (AHIMA et al., 1997; CHEHAB et al., 1997) et les rats (GRUAZ et al., 1998).

Chez les génisses d'un cheptel laitier, les concentrations de leptine augmentent linéairement de 16 semaines avant jusqu'à la semaine de l'ovulation pubertaire (GARCIA et al., 2002) Ces concentrations sont corrélées avec le poids corporel (DIAZ-TORGA et al., 2001). Ce qui suggère que la leptine peut agir comme une hormone passive qui permet le début de l'ovulation pubertaire. Lorsque la maturité sexuelle est acquise et les sources métaboliques sont proportionnées, la leptine sert également comme un signal métabolique qui peut réguler la sécrétion des gonadotrophines. Cependant, la sécrétion seule de leptine n'est pas suffisante pour le déclanchement de la puberté (SILVIA, 2004**)**.

Chez l'homme, après la puberté, les taux de testostérone et le volume testiculaire sont inversement corrélés aux taux de leptine, tandis que chez la femme, après adaptation à la masse grasse, les taux d'œstradiol sont directement corrélés aux niveaux de leptine (WABITSCH et al; 1997). Ces données; indiquent que les androgènes et les œstrogènes pourraient expliquer, au moins en partie, les différences de taux de leptine entre les deux sexes. Cette hypothèse est aussi confortée par des études ***Invitro*** montrant que les androgènes et les œstrogènes inhibent et stimulent, respectivement, l'expression et la libération de leptine par les adipocytes humains en culture (CASABIELL et al ; 1998).

VI. LEPTINE ET GESTATION

VI.1. Leptinémie pendant la gestation

Les concentrations sériques de la leptine commencent à augmenter à des stades précoces de gestation ; ces augmentations ne sont pas dues simplement au gain de poids maternel (SORINA et al., 2007**)**. Du début à la mi-gestation, les taux de leptine sont augmentés de façon accrue et restent élevés jusqu'à la fin de gestation chez l'homme (MUKHERJEA et al., 1999), le rat (AMICO et al., 1998; GARCIA et al., 2000), les souris(TOMIMATSU et al., 1997) et les moutons (EHRHARDT et al., 2001; FORHEAD et al., 2002). Ces augmentations sont la conséquence de l'augmentation de l'adiposité qui induit l'augmentation de l'expression de l'ARNm de la leptine dans le tissu adipeux (EHRHARDT et al., 2001). L'augmentation de la concentration de la leptine pendant la gestation semble être paradoxale car c'est une période de demande alimentaire accrue, pas une période où on s'attend à ce que les actions de la leptine augmentent. Toutefois, pendant la gestation, à mesure que la concentration d'Ob-Re (Ob-Rs) augmente dans la circulation, la majeure partie de leptine est présente sous forme non active (MOUNZIH et al., 1998; SEEBER et al., 2002).

Chez les vaches, les niveaux de la leptine en début et à la mi-gestation ne sont pas connus. Ceux-ci sont élevés à la fin de gestation (BLOCK et al., 2001). Pendant la gestation un état de résistance à la leptine s'installe empêchant une diminution de la prise alimentaire et éventuellement l'ovulation (SILVIA, 2004).

VI.2. Leptine et développement fœtal

La leptine semble intervenir dans la régulation des multiplications cellulaires. En effet, dans la phase S (synthèse d'ADN) du cycle cellulaire, elle induit indirectement l'accélération de la prolifération cellulaire des trophoblastes en empêchant l'apoptose et en déplaçant des cellules dans la phase G2/M du cycle cellulaire. La leptine serait alors trophique et mitogène d'une manière temps et dose dépendante (SORINA et al., 2007). Chez la femelle gestante, le fœtus commence à produire de la leptine très tôt vers la moitié du 1er trimestre mais c'est le placenta qui contribue considérablement à l'hyperleptinémie maternelle. Les niveaux fœtaux commencent à augmenter autour de la 34ème semaine de la gestation, et sont corrélés avec le poids fœtal (SORINA et al., 2007). La leptine maternelle régule le métabolisme de la mère, mais n'est pas liée à la croissance fœtale ou à la leptine fœtale. Chez le fœtus, la leptine a été détectée, dès la 14ème semaine de gestation. Son taux reste bas jusqu'à la 34ème semaine de gestation, puis augmente exponentiellement, en corrélation avec l'accroissement du tissu adipeux fœtal. Enfin, la leptine fœtale dérive en partie (2-5%) du placenta

alors que le reste est issu des tissus fœtaux, principalement des adipocytes (SORINA et al., 2007).

VI.3. Leptine amniotique

Les données sur les niveaux de la leptine dans le liquide amniotique sont peu abondantes. L'origine de la leptine dans le liquide amniotique est peu claire. Dans l'étude d'ANGELO et al. (2005), les niveaux de leptine dans le liquide amniotique sont corrélés avec ceux dans le sang maternel, mais cette évidence n'est pas confirmée par d'autres auteurs. La leptine du liquide amniotique serait fournie en grande partie par les tissus fœtaux et par le rein fœtal. En effet, il est rapporté que des niveaux de leptine dans le liquide amniotique sont liés à la circulation fœtale, mais cette évidence n'est pas également confirmée par d'autres études. Une autre origine possible de la leptine présente dans le liquide amniotique serait le placenta et les amniocytes (ANGELO et al., 2005). Des niveaux de la leptine dans le liquide amniotique montrent un dimorphisme sexuel et ne sont pas liés à la croissance fœtale. Enfin, le taux de leptine présente dans le liquide amniotique a été inversement lié au poids placentaire (ANGELO et al., 2005).

VI.4. Leptine placentaire

Les tissus placentaires des humains, des rongeurs et des animaux de ferme contiennent la leptine et son récepteur (CHERYL et al., 2000). La leptine produite par le placenta humain a la même taille, charge et immunoréactivité que la leptine produite par le tissu adipeux. La leptine placentaire contribue à l'augmentation des concentrations de la leptine dans la circulation maternelle à la fin de gestation alors qu'elle est susceptible d'avoir un rôle endocrine en régulant la balance énergétique maternelle. La leptine placentaire peut avoir des activités angiogéniques et immunomodulatrices qui stimulent le placenta d'une façon autocrine ou paracrine. Elle semble également stimuler la croissance et le développement fœtal en se liant aux récepteurs de leptine présents dans les organes fœtaux (CHERYL et al., 2000).

Des études récentes ont indiqué que la leptine est également présente dans le placenta ovin et porcin. Ces espèces ont des placentas de type épitheliochorial, dans lesquels l'approvisionnement de sang maternel est bien séparé de la surface absorbante du chorion. La leptine est présente sur la couche de trophectoderme du placenta ovin en fin de gestation (jour 128). Chez le porc, la leptine et son récepteur sont localisés à la couche du trophectoderme des tissus placentaires du jour 30 et du jour 100 (la limite est de 114 jours) (CHERYL et al., 2000) (**Figure 13).** La localisation de la leptine et de son récepteur au niveau du trophectoderme porcin est compatible avec les données obtenues

chez des humains et des rongeurs, suggérant que la leptine placentaire dans l'espèce domestique a des rôles semblables à ceux proposés pour la leptine placentaire des humains et de souris (CHERYL et al., 2000).

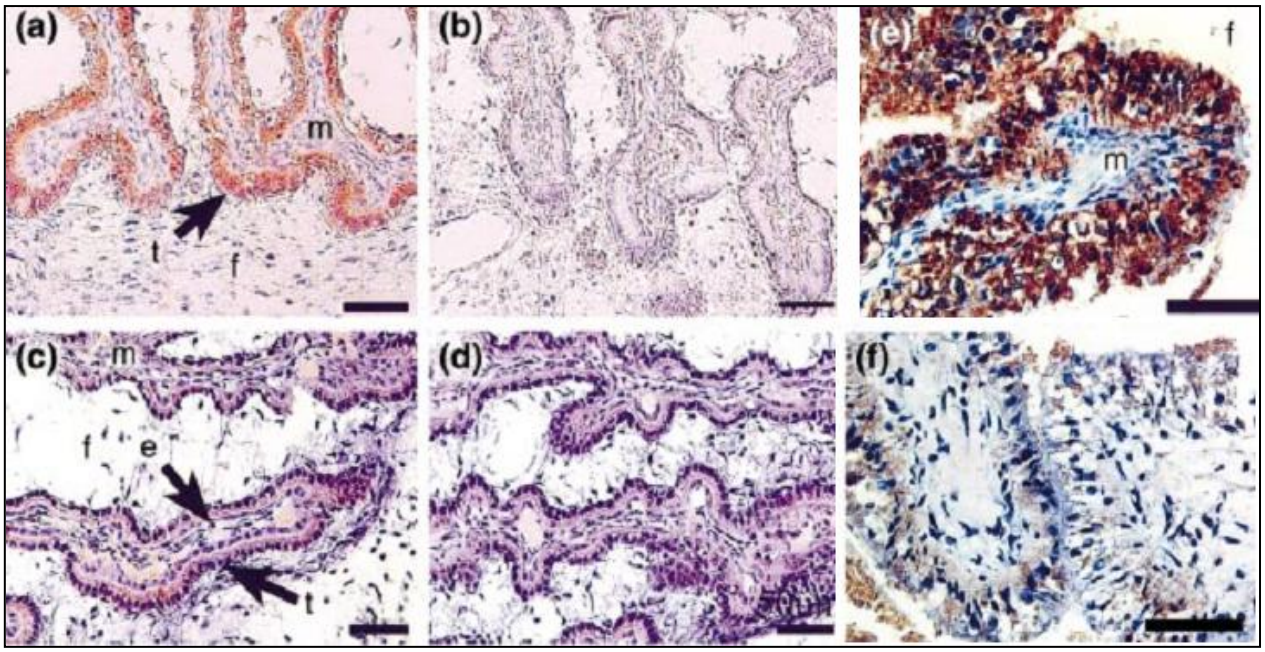

Figure13. Immunolocalisation de la leptine et de son récepteur dans le placenta de porc au 100éme jour de gestation et de placenta ovin 128eme jour de gestation (CHERYL et al., 2000).

La leptine de porc (a : primaire ; b : Control d'IgG) et le récepteur de leptine (c: primaire ; d: La control d'IgG) ont été localisées dans les cellules du trophectoderme (t). De même,la leptine placentaire ovine (e: primaire ; f: La control d'IgG) a été localisée aux cellules de trophectoderme. e: cellules épithéliales; f: côté foetal; m: côté maternel

La leptine placentaire peut être un facteur important de croissance fœtale chez les humains et les rongeurs. De même, elle pourrait remplir des fonctions semblables dans les espèces commercialement importantes dont le poids à la naissance a un impact important non seulement sur la survie et le bien-être, mais également sur le futur indice de production (CHERYL et al., 2000) **(Figure14)**. Des données préliminaires suggèrent que, chez les porcs, la leptine peut être plus abondante dans les placentas fournissant des fœtus à croissance normale et des fœtus en retard de croissance occupant le même utérus. En outre, des récepteurs de la leptine ont été détectés dans le cœur, le rein, le foie, le poumon et le testicule fœtaux de porc. Bien que cette distribution soit

semblable à celle dans les fœtus humains et murins, il est incertain que les récepteurs fœtaux soient des cibles pour la leptine fœtale ou placentaire (CHERYL et al., 2000).

Chez les bovins, le placenta ne produit que des quantités négligeables de leptine qui n'a pas d'effet sur la leptinémie maternelle (KAWAI et al., 1997. AMICO et al., 1998; KRONFELD-SCHOR et al., 2000; THOMAS et al, 2001; EHRHARDT et al; 2002; BISPHAM et al;2003).

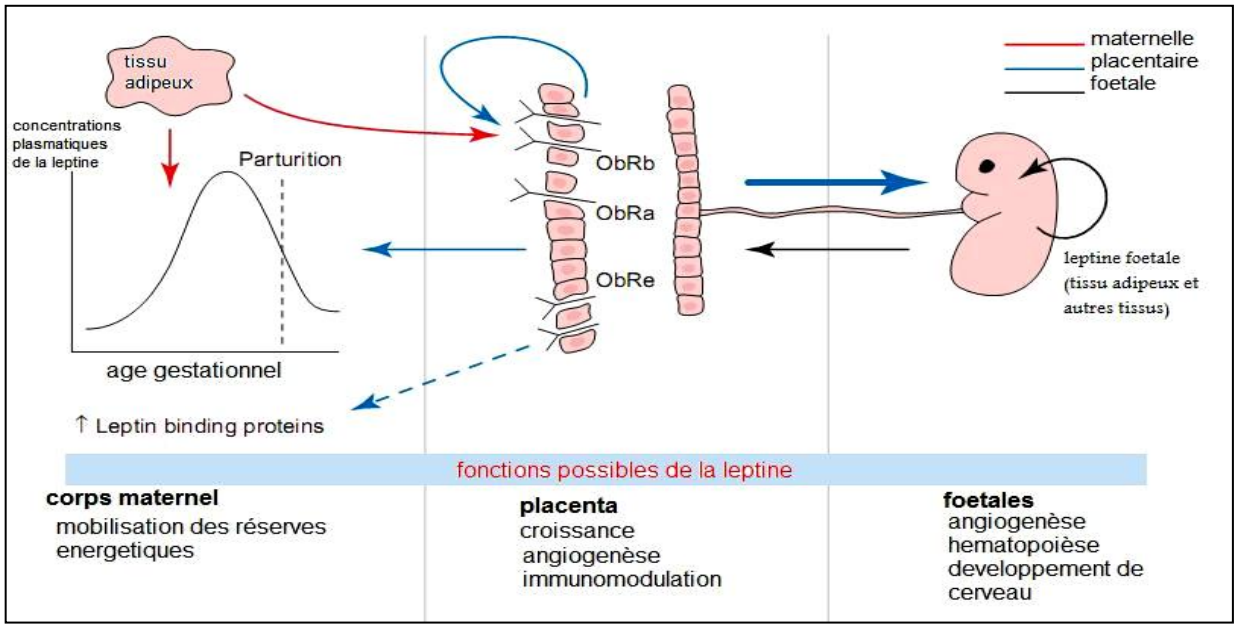

Figure14: Les rôles possibles de la leptine dans l'interface fœto-maternelle (Cheryl et al., 2000).

VII. LEPTINE ET PERIPARTUM

D'après la littérature, les concentrations de leptine dans le plasma sont élevées à la fin de gestation et diminuent à la parturition chez les vaches laitières (BLOCK et al., 2001; KADOKAWA et al.,2000). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette baisse de leptinémie à la parturition.

Il a été proposé que les niveaux de leptine reflètent la balance énergétique de la vache. A la fin de gestation, la balance énergétique négative est due à une plus grande demande énergétique du fœtus (HAYIRLI et al., 2002). En conséquence l'adiposité diminue, qui abaisse également

l'expression de la leptine. D'autre chercheurs ont prouvé qu'il y avait une grande similitude entre la balance énergétique et les courbes de la leptine plasmatique en peripartum (BLOCK et al. 2001 ; SORENSEN et al. 2002). Ceci suggère qu'une explication possible de la diminution des niveaux de la leptine au moment de la parturition soit la mobilisation du tissu adipeux. Également l'inhibition de l'expression de la leptine par le tissu adipeux au début de lactation, pourrait être l'une des raisons des niveaux bas de la leptine pendant la lactation (SILVIA, 2004).

Une autre raison est le contrôle de l'expression de la leptine par l'insuline et l'hormone somatotrope (GH) (BLOCK et al., 2001). La balance énergétique négative autour de la parturition a été également associée à la diminution de l'insuline et à l'augmentation de GH dans le plasma, suggérant que les deux hormones pourraient expliquer une partie de l'effet de la balance énergétique sur la leptine plasmatique (AHIMA and FLIER, 2000). Chez la vache, l'administration d''insuline augmente la leptine dans la circulation à la fin de gestation (5 et 2 semaines avant la mise bas) et au début de lactation (1 et 5 semaines postpartum) tandis que le traitement de GH ne réduit pas la leptine plasmatique (PICKAVANCE et al., 1998; WOODSIDE et al., 2000; SORENSEN et al., 2002).

Ces données suggèrent que la GH n'a aucun effet direct sur les concentrations de leptine au cours de la période peripartum. En outre, pendant la lactation, l'insuline régule la leptine plasmatique mais l'administration de GH n'a aucun effet sur la leptine plasmatique (VERNON et al., 2002; DENIS et al., 2003) (SILVIA., 2004).

VIII. LEPTINE ET REPRODUCTION POSTPARTUM

La relation entre la leptine, l'activité lutéale et l'expression de l'œstrus après mise bas a été le sujet de plusieurs études.

LIEFERS et ses collaborateurs (2002) et HOLTENIUS et ses collaborateurs (2002) rapportent que les concentrations de la leptine ne sont pas directement liées au début de l'activité lutéale, mais qu'ils peuvent être liés à l'expression de l'œstrus. Après mise-bas, l'état de résistance à la leptine diminue, car des récepteurs court et long de leptine supplémentaires sont exprimés dans l'hypothalamus. Il résulte alors une plus grande sensibilité à la leptine dans l'hypothalamus (LIEFERS et al., 2002 ; HOLTENIUS et al., 2002). Par ailleurs, la leptine stimule directement l'hypophyse (sécrétion de LH et FSH) et l'ovaire (stéroïdogenèse), suite aux changements de la sensibilité de ces organes à la leptine après le part résultant de l'expression des récepteurs de l'hormone (SILVIA, 2004).

KADOKAWA et ses collaborateurs (2006) montrent que les concentrations de leptine sont fortement corrélées avec la fréquence et l'amplitude des pulses de LH chez des vaches Holstein en post partum et pendant la période de bilan énergétique négatif avant la première ovulation. Donc, cette relation corrobore le rôle qui a été proposé pour la leptine en tant que signal reliant le statut métabolique et le système de l'activité neuroendocrine qui contrôle le statut reproductif (KADOKAWA et al., 2000).

IX. LEPTINE ET LACTATION

L'identification de la leptine dans le lait de plusieurs mammifères, y compris des humains, a mené plusieurs chercheurs à étudier sa présence et son effet de régulation dans la glande mammaire de vache en lactation. L'expression du récepteur de la leptine dans la culture de tissu de la glande mammaire a été augmentée approximativement de 25 fois par la prolactine, mais n'a eu aucun effet sur le tissu mammaire. L'expression de la leptine dans la culture de tissu des glandes mammaires des vaches allaitantes était augmentée 2.2 fois par la prolactine. Aucun effet de prolactine sur la leptine et l'expression du récepteur de la leptine n'a été trouvé dans la culture de tissu de glande mammaire (FEUERMANN et al., 2004). La synthèse des acides gras est augmentée par la leptine en présence de la prolactine, mais n'a eu aucun effet sans présence de prolactine. Un modèle semblable a été trouvé dans l'expression de la α-caséine et β-lactoglobuline dans des glandes mammaires extrait d'une vache en lactation. Ces auteurs concluent que la leptine joue un rôle majeur dans la lactogenèse au niveau de la glande mammaire et que l'expression de leptine exige la présence de la prolactine. (FEUERMANN et al., 2004).

X. ROLES DE LA LEPTINE LORS DE MAMMITES ET DE METRITES

Des études chez les vaches laitières hautement productrices révèlent que la mammite post-partum et la métrite puerpérale aigue sont les deux maladies inflammatoires multi-étiologiques les plus importantes qui ont (en plus des facteurs microbiens) des éléments métaboliques et endocrines avec superposition d'intervention de la leptine dans leurs pathogénie (KULCSARET al., 2005).

Le rôle de la leptine dans la modulation de la réponse immune et inflammatoire a été récemment décrit dans de nombreuses études. Le fait que la production de leptine soit modifiée dans des modèles d'infection et d'inflammation suggère que la production de cette hormone est contrôlée par la cascade des cytokines impliquées dans la réponse immune (EIVA BERNOTIENE, 2005). Comme d'autres membres de la famille de l'IL-6, la leptine peut activer des réponses cellulaires par

la stimulation de signaux de la voie JAK/STAT (Janus Kinase/Signal transducer and activator of transcription). La leptine peut induire l'expression de SOCS-3 (Suppressor-Of-Cytokine Signaling 3) qui inhibe les signaux intracellulaires de STAT. La leptine peut également stimuler deux autres voies de signalisation intracellulaire : PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) et MAPK (mitogen-activated protein kinase). L'activation de ces différentes voies de signalisation intracellulaires est caractéristique des effets des cytokines de la famille de l'IL-6. La leptine peut influencer les réponses inflammatoires en modulant la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires et en induisant des signaux inhibiteurs intracellulaires, tels que SOCS-3 (EIVA BERNOTIENE, 2005).

Des études *invitro* ont permis de mettre en évidence l'expression de Ob-Rb à la surface des lymphocytes T et B, et des macrophages. Des effets directs de la leptine ont été démontrés sur ces différentes cellules *invitro*. De plus, les lymphocytes T activés produisent eux-mêmes de la leptine, ce qui peut entretenir une activation autocrine (EIVA BERNOTIENE, 2005).

XI. LEPTINE ET ANOESTRUS SAISONNIER

La leptine semble être impliquée dans la reprise de l'activité ovarienne chez la jument. Différentes études vont dans ce sens. Il semble que les juments à activité ovarienne continue ont des leptinémies plus élevées que celles ayant un anœstrus hivernal **(Figure 15)** (FERREIRA, 2005).

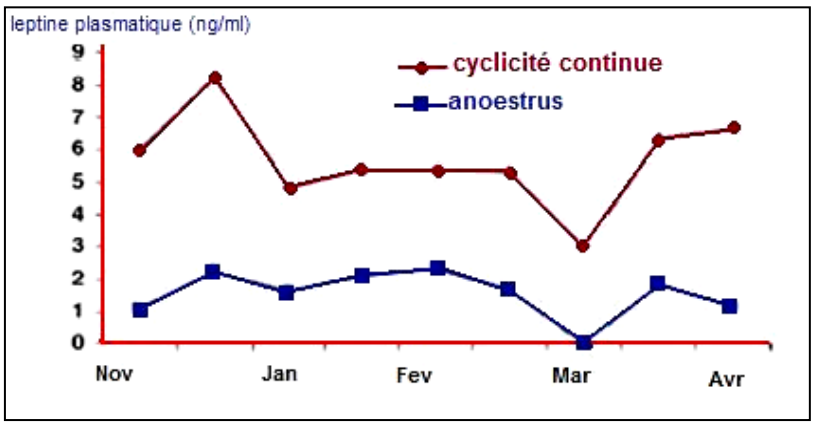

Figure 15 : Comparaison entre les concentrations plasmatiques de leptine des juments à activité ovarienne continue par rapport à celles ayant un anoestrus hivernal (FERREIRA-DIAS, 2005).

Inversement, les juments plus âgées et plus grasses ont plus facilement des œstrus en hiver que les juments jeunes et maigres (FITZGERALD and MCMANUS, 2000). Or, la leptinémie est plus élevée chez les juments plus grasses et plus vieilles. Au printemps, la concentration plasmatique de leptine

des juments est plus élevée quand les juments sont cyclées que lorsqu'elles sont en anœstrus (FERREIRA et al, 2005). Ce phénomène a également été observé pour d'autres espèces. La reprise de l'activité ovarienne semble nécessiter une valeur seuil de leptinémie. La leptine serait le signal pour le système neuroendocrinien qui inhiberait l'activité sexuelle en cas de manque de réserve. Chez le Mouton (ADAM et al, 2003) et le Hamster (DRAZEN, 2000), les mêmes conclusions ont été obtenues.

Conclusion Générale

Depuis que la leptine a été identifiée comme facteur de satiété, un volume considérable de littérature est apparu sur son rôle dans la régulation de l'appétit et diverses autres fonctions.

Sur la base de la localisation de son récepteur, il est clair que la leptine agit principalement sur l'hypothalamus régulateur de la satiété et de la faim. La leptine agit comme un agent lipostatique. La répartition ubiquitaire des récepteurs de la leptine suggère un certain rôle de cette hormone sur différents axes endocriniens non encore clairement identifiés. Bien que ce soit une notion attrayante que la leptine agisse sur le système neuroendocrinien pour signaler le statut métabolique aux cellules hypothalamiques et hypophysaires qui règulent la reproduction, beaucoup de travaux sont encore nécessaires pour confirmer ces hypothèses. Notamment pour déterminer les effets de la leptine sur la sécrétion de GnRH dans divers situations physiologiques et la possibilité d'un effet direct sur les gonadotrophines doit être considéré.

Les effets sur les gonades sont possibles mais, de nouveau, davantage de travail est exigé in vivo pour examiner ceci avec plus de détails. Jusqu'ici, la plupart des études ont indiqué des effets négatifs sur la fonction gonadique. Un large éventail de facteurs (par exemple, espèce, saison, statut métabolique et statut stéroïdal) doit être pris en compte.

Enfin, vu l'importance primordiale, déjà démontrée, d'autres hormones ou métabolites (comme l'insuline ou le glucose) dans la régulation nutritionnelle de l'activité de reproduction, la leptine n'est donc pas l'unique hormone capable d'expliquer les interrelations entre l'état des réserves corporelles et les neurones hypothalamiques impliqués dans la fonction de la reproduction. Elle fait plutôt partie d'un réseau d'acteurs agissant sur ces structures pour réguler l'activité des neurones à LH-RH et la réponse hypophysaire à celui-ci.

Maintenant qu'un dosage spécifique de la leptine est disponible, il devient nécessaire de préciser les variations physiologiques de la leptinémie chez les femelles notamment celles en production (exemple de la vache laitière en début de lactation). En outre, la connaissance du rôle de cette hormone au niveau central et au niveau périphérique au cours de la reproduction post-partum devra être précisée.

***

Références Bibliographiques

Liste des references

A

Adam CL., Archer ZA., Miller DW., 2003: Leptin actions on the reproductive neuroendocrine axis in sheep. Reprod Suppl. 2003, 61 : 283-97.

Agarwal SK., Vogel K., Weitsman SR et al., 1999: Leptin antagonizes the insulin~like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca tells of the human ovary. J Clin Endocrinol Metab; 84: 1072-6.

Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell 8., Maratos-Flier E., Flier J.S., 1996: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature, 382, 250-252.

Ahima, R. S., J. Dushay., S. N. Flier., D. Prabakaran., et J. S. Flier., 1997: Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. J Clin Invest 99:391-395.

Ahima, R. S., J. S. Flier. 2000: Leptin. Annu Rev Physiol 62:413-437.

Ahima, R.S. et al., 1996: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature 382, 250–252.

Amico, J. A., A. Thomas, R. S. Crowley, et L. A. Burmeister. 1998: Concentrations of leptin in the serum of pregnant, lactating, and cyclir.g rats and of leptin messenger ribonucleic acid in rat placental tissue. Life Sci 63: 1387-1395.

Angelo Cagnacci., Serenella Arangino., Simona Caretto., Vincenzo Mazza., Annibale Volpe., 2005: Sexual dimorphism in the levels of amniotic fluid leptin in pregnancies at 16 weeks of gestation Relation to fetal growth; European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 124 (2006) 53–57.

B

Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ., 1998: The stomach is a source of leptin. Nature (London). 394, 790-793.

BANKS WA, 2004 : The many lives of leptin, *Peptides*, 2004, **25**(3), 331-338.

Banks WA., McLay RN., Kastin AJ et al., 1999: Passage of leptin across the blood-testis barrier. Am JPhysiol 1999;276:E 1099-1 04.

Barash I.A., Cheung C.C., Weigle D.S., Ren H., Kabigting E.B., Kuijper J.L., Clifton D.K., Steiner RA, 1996: Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology, 137, 3 144-3147.

BAUDIN. G., 2000: La leptine. Description, rôle physiologique Utilité diagnostique et thérapeutique; Revue de L'ACOMEN, vol.6, n°1.

Belbachir chahrazed., 2007: leptine,metabolisme energétique et reproduction. Thèse de docteur vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire, 53 pages.

Bénédicte Faure., 2007: contribution à l'étude bibliographique de la leptine chez les carnivores domestiques. Thèse de docteur vétérinaire, Ecole national veterinaire de toulouse. Thèse: 03-TOU 3- 4113

Bispham, J., G. S. Gopalakrishnan, J. Dandrea, V. Wilson, H. Budge, D. H. Keisler, F. Broughton Pipkin, T. -Stephenson, et M. E. Symonds. 2003: Maternai endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternai plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. Endocrinology 144:3575-3585.

Block S. S., Butler .W. R., Ehrhardt .R. A., Bell .A. W., van Amburgh. M. E., et Boisclair .Y. R., 2001: Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. J Endocrinol 171:339-348.

Bocquier F., Bonnet M., Faulconnier Y., Guerre-Millo M., Martin P., Chilliard Y., 1998: Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. Reprod. Nutr. Dev., 38, 489-498.

Bornstein SR, Abu-Asab M., Glasow A., Path G., Hauner H., Tsokos M., Chrousos GP., Scherbaum WA., 2000: Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. Diabetes. 2000 Apr; 49(4):532-8.

Buff PR., Dodds AC., -Morrison CD., Whitley NC., McFadin EL., Daniel JA., Djiane J., Keisler DH., 2002: Leptin in horses tissue localization and relationship between peripheral concentrations of leptin and body condition. J Anim Sci. Nov; 80(11):2942-8.

Buff PR., Messer NT., Cogswell AM., Johnson PJ., Keisler DH., Ganjam VK., 2006: Seasonal and pulsatile dynamics of thyrotropin and leptin in mares maintained under a constant energy balance. Domest Anim Endocrin.

C

Caprio M., 2004: Metbolismes Hormones Diabètes et Natures :N24-5, Juillet/ Octobre2004,leptine et reproduction.

Casabiell X., Pineiro V., Tome MA., Peino R., Dieguez C., Casanueva FF., 1997: Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake.J Clin Endocrinol Metab.;82(12):4270-3.

Chehab FF., Lim ME., Lu R., 1996: Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. Nat Genet 1996; 12:318-20

Chehab, FF., K. Mounzih., R. Lu., M. E. Lim., 1997: Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. Science 275:88-90.

Cheryl J. Ashworth., Nigel Hoggard., Louise Thomas., Julian G. Mercer., Jacqueline M. Wallace et Richard G. Lea; 2000: Placental leptin ; © 2000 Journals of Reproduction and Fertility1359-6004/2000

Cheung, C.C., Donald K. Clifton., Robert A. Steiner., 1997: Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. Endocrinology 138, 4489–4492

Chilliard Y., Bocquier F., 1999. Direct effects of photoperiod on lipid metabolism, leptin synthesis and milk secretion in adult sheep. IXth Int. Symp. Ruminant Physiology (Pretoria, Afrique du Sud, 18-22 October 1999).

Chilliard Y., bocquier F., delavaud C., faulconnier1 Y., bonnet1 M., guerre-millo M.,martin P., ferlay A., 1999: La leptine chez le ruminant. Facteurs de variation physiologiques et nutritionnels; INRA Prod. Anim.,, 12 (3), 225-237.

Chilliard, Y., Proceedings 1998: of the Cornell Nutrition Conference for feed manufacturers, pp. 65-74. N.Y., Cornell University.

Cinti S, de Matteis R, Ceresi E, Picó C, Oliver J, Oliver P, Palou A, Obrador A, Maffeis C., 2001: Leptin in human stomach. Gut., 49, 155-159.

Coleman D L., 1973 : Effects of parabiosis ob Obeses with Diabetes and Normal mice. Biabetologia., 9, 294-298..

Cone, R.D., 1999: The central melanocortin system and energy homeostasis. Trends Endocrinol. Metab. 10, 211–216

Cumin F., Baum Hp., De Gasparo M., Levens N., 1997: Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1997, 21(6), 495-501.

D

Dalit Barkan., Vladimir Hurgin., Nava Dekel., Abraham Amsterdam., et Menachem Rubinstein., 2005: Leptin induces ovulation in GnRH-deficient mice; 0892-6638/05/0019-0133 © FASEB; The FASEB Journal • FJ Express.

Denis, R. G., Williams .G, et Vernon. R. G. 2003: Regulation of serum leptin and its role in the hyperphagia of lactation in the rat. J Endocrinol 176:193-203.

Diaz-Torga, G. S., M. E. Mejia., A. Gonzalez-Iglesias., N. Formia., D. Becu-Villalobos., et I. M. Lacau-Mengido., 2001: Metabolic cues for puberty onset in free grazing Holstein heifers naturally infected with nematodes. Theriogenology 56:111-122.

Drazen DL., Kriegsfeld LJ., Schneider JE. Nelson RJ., 2000: Leptin, but not immune function, is linked to reproductive responsiveness to photoperiod. Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000 Jun ; 278 (6) : R1401-7.

Dyer, C.J., Simmons, J.M., Matteri, R.L., et Keisler, D.H., 1997: "Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes." Domestic Animal Endocrinology 14(2): 119-28.

E

Ehrhardt R. A., R. M. Slepetis., A. W. Bell., et Y. R. Boisclair., 2001: Maternal leptin is elevated during pregnancy in sheep. Domest Anim Endocrinol 21:85-96.

Eiva bernotiene., 2005; Inflammation aiguë persistante en réponse à l'injection intra-articulaire de Zymosan chez les souris déficientes en leptine ou en son récepteur; Universite De Geneve Thèse N°/ 10428.

F

Ferreira-Dias G, Claudino F, Carvalho H, Agricola R, Alpoim-Moreira J, Robalo Silva J., 2005: Seasonal reproduction in the mare: possible role of plasma leptin, body weight and

immune status. Domest Anim Endocrinol. 29(1):203-13.

Feuermann Y., S. J. Mabjeesh., et A. Shamay1., 2004: Leptin Affects Prolactin Action on Milk Protein and Fat Synthesis in the Bovine Mammary Gland; J. Dairy Sci. 87:2941–2946, American Dairy Science Association

Finn P D., Matthew J., Cunningham K.-Y., Francis PAU., Harold G., Donald K S., Clifton., Robert A., Steiner .,1998: The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. Endocrinology 139, 4652–4662.

Fitzgerald BP, McManus CJ.,2000: Photoperiodic versus metabolic signals as determinants of seasonal anestrus in the mare. Biol Reprod. 2000 Jul;63(1):335-40.

Forhead, A. J., L. Thomas., J. Crabtree., N. Hoggard., D. S. Gardner., D. A. Giussani., et A. L. Fowden. 2002: Plasma leptin concentration in fetal sheep during late gestation: ontogeny and effect of glucocorticoids. Endocrinology 143:1166-1173.

Foster, D.L et Nagatani, S., 1999: Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. Biol. Reprod. 69, 205–215.

G

Garcia, M. D., F. F. Casanueva., C. Dieguez., et R. M. Senaris., 2000: Gestational profile of leptin messenger ribonucleic acid (mRNA) content in the placenta and adipose tissue in the rat, and regulation of the mRNA levels of the leptin receptor subtypes in the hypothalamus during pregnancy and lactation. Biol Reprod 62:698-703.

Garcia, M. R., M. Amstalden., S. W. Williams., R. L. Stanko., C. D. Morrison., D. H. Keisler., S. E. Nizielski., et G. L. Williams., 2002: Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. J Anim Sci 80:2158-2167.

Gentry LR., Thompson Jr DL., Gentry Jr GT., Davis KA., Godke RA., Cartmill JA., 2002: The relationship between body condition, leptin, and reproductive and hormonal characteristics of mares during the seasonal anovulatory period. J Anim Sci 2002, 80 : 2695-703.

Gruaz, N. M., M. Lalaoui., D. D. Pierroz., P. Englaro., P. C. Sizonenko., W. F. Blum., et M. L. Aubert., 1998: Chronic administration of leptin into the lateral ventricle induces sexual maturation in severely food-restricted female rats. J Neuroendocrinol 10:627-33.

H

Halaas J.L., Boozer c., Blair-West J., Fidahusein N., Denton D.A., Friedman J.M., 1997: Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 8878-8883.

Hayirli, A., Grummer R. R., Nordheim E. V., et Crump P. M.. 2002: Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. J Dairy Sci 85:3430-3443.

He, Y., Chen, H., Quon, M.J., Reitman, M., 1995: The Mouse obese Gene. J. Biol.Chem. 270(48): 28887-91.

Hileman, S. M., Tornoe J., Flier J. S., Bjorbaek C., 2000: Transcellular transport of leptin by the short leptin receptor isoform ObRa in Madin-Darby Canine Kidney cells. Endocrinology 141:1955-61.

Hileman, S., Pierroz M., Masuzaki H., Bjorbaek C., El-Haschimi K., Banks W. A., Flie 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 143:775-783.

Hill Ra., Margetic S., Pegg Gg., Gazzola C., 1998: Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution, *Inter. J. Obes. Relat. Metab. Disord*., 1998, **22**(8), 765-770.

Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM., 1999: Localization of leptin receptor A splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ h bridization. Biochem Biophys Res Commun 1997; 232:383-7.

Holness MJ, munns MJ et sugden MC ., 1999: Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. Molecular and Cellular Endocrinology, 157: 11-20.

Horlick, M. B., M. Rosenbaum., M. Nicolson., L. S. Levine., B. Fedun., J. Wang., R. N. Pierson., Jr., et R. L. -Leibel., 2000: Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. J Clin Endocrinol Metab 85:2509-2518.

Houseknecht Kl., Mantzoros Cs., Kuliawat R., Hadro E., Flier Js., Kahn Bb., 1996: Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity, *Diabetes*, 1996, **45**(11),1638-1643.

Hummel K.P. et al., 1966: Diabetes, a new mutation in mouse. Science (Washington), 153, 1127-1128.

I

Ingalls AM., Dickie MM., Snell GD .,J Hered. 1950: Obese, a new mutation in the house mouse. Dec;41(12):317-8.

Iqbal J, Pompolo S, Considine RV, Clarke IJ., 2000: Localization of leptin receptor-like immunoreactivity in the corticotropes, somatotropes and gonadotropes in the ovine anterior pituitary. Endocrinology 141, 1515–1520

Isse, N., Ogawa, Y., Tamura, N., Masuzaki, H., Mori, K., Okazaki, T., Satoh, N., Shigemoto, M., Yoshimasa, Y., Nishi, S., Hosoda, K., Inazawa, J. et Nakao, K., 1995: Structural Organization and Chromosomal Assignment of the Human obese Gene. J. Biol. Chem. 270(46): 27728-33

J

Jin L, Zhang S, Burguera BG, Couce ME, Osamura RY, Kulig E, Lloyd RV., 2000: Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. Endocrinology 141, 333–339

K

Kadokawa, H., Blache D., Yamada Y., et Martin G. B., 2000: Relationships between changes in plasma concentrations of leptin before and after parturition and the timing of first post- partum ovulation in high-producing Holstein dairy cows. Reprod Fertil Dev 12: 405-411.

Kalra, S.P., Bagnasco, M., Otukonyong, E.E., Dube, M.G. et Kalra, P.S., 2003: Rhythmic,reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. Regulatory Peptides 111(1-3): 1-11.

Kawai, M., M. Yamaguchi, T. Murakami, K. Shima, Y. Murata, et K. Kishi. 1997: The placenta is not the main source of leptin production in pregnant rat: gestational profile of leptin in plasma and adipose tissues. Biochem Biophys Res Commun 240:798-802.

Kay R.N.B., 1979: Seasonal changes of appetite in deer and sheep. ARC Res. Rev., 5, 13-15 - **Kulcsar M.., Sz. Janosi., T. Lehtolainen., L. Katai., C. Delavaud., O. Balogh., Y.**

Chilliard., S.Pyorala., P. Rudas., -Gy. Huszenicza., 2005: Feeding-unrelated factors influencing the plasma leptin level in ruminants;Domestic Animal Endocrinology 29 (2005) 214–226.

Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M., 1996 : Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. Diabetes. 45, 984-987.

Köpp W, Blum WF, von Prittwitz S, Ziegler A, Lübbert H, Emons G, Herzog W, Herpertz S, Deter HC, Remschmidt H, Hebebrand J., 1997: Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. Mol. Psychiatry 2, 335–340

Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S., 1998: Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. Nature 393, 72–76

Kronfeld-Schor, N., J. Zhao, Silvia, E. Bicer, P. T. Mathews, R. Urban, S. Zimmerman, T. H. Kunz, et E. -P. Widmaier. 2000: Steroid-dependent up-regulation of adipose leptin secretion in vitro during pregnancy in mice. Biol Reprod 63:274-280.

L

Laharrague P. 1999: L'adipocyte médullaire : une cellule pleine d'avenir. Méd. Sci. 15, 504-509.

Landt M., 2000: Leptin binding and binding capacity in serum, *Clin. Chem.*, **46**(3), 379-384.

Lania. L., Magello, B., De Luca, P., 1997: Transcriptional Regulation by the Sp Family Proteins. Int.J.Biochem.Cell Biol. 29(12): 1313-23.

Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gérard A, Parent AS, Junien JL, Bourguignon JP., 2000: In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. Endocrinology 141, 1464–1469.

Loic, Roland, Georges Vallois., 2007: la leptinémie chez le cheval: étude expérimentale des principaux facteurs de variation; thèse : Ecole national vétérinaire de Nantes. 112pages.

M

Madej T., Mark S. Boguski, Stephen H., Bryant., 1995: Threading analysis suggests that obese gene product may be a helical cytokine. FEBS Lett.,73, 313-18.

Maffei M., Hong F., Hwa lee.G., Christian ., Pascale L., Yiying Z.,Ricardo P., Raymond N., Gerard A., Jeffrey M., Friedman.,1995: 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. 1995, 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., 1995: Leptin levels in human and rodents: measurement of plasma leptin and ob RNAin obese and weight-reduced subjects. Nat. Med. 1, 1155–1161

Magni P., Vettor R., Pagano CL., Calcagno AL., Beretta EL., Messi Elio., Zanisi M., Martini L., Motta M., 1999: Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasinghormone-secreting neurons. Endocrinology 140, 1581–1585

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):1845-51.**

Marion Le onhardt., Jean Lesage., Dominique Croix., Isabelle Dutriez-Casteloot., Jean C. Beauvillain., et Jean P. Dupouy., 2002: Effects of Perinatal Maternal Food Restriction on Pituitary-Gonadal Axis and Plasma Leptin Level in Rat Pup at Birth and Weaning and on Timing of Puberty; BIOLOGY OF REPRODUCTION ;DOI10.1095/biolreprod.102.003269

Massimiliano Caprio., Elisa Fabbrini., Andrea M. Isidori., Antonio Aversa et Andrea Fabbri., 2001: Leptin in reproduction; TRENDS in Endocrinology & Metabolism Vol.12 No.2 March 2001

Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K., 1997: Nonadipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans.Nat. Med., 3, 1029-1033.

Matkovic, V., J. Z. Ilich., M. Skugor., N. E. Badenhop., P. Goel., A. Clairmont., D. Klisovic., R. W. Nahhas., et J. D. Landoll., 1997. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. J Clin Endocrinol Metab 82:3239-3245.

Mitchell, P.J., Wang, C. et Tjian, R., 1987: Positive and negative regulation of transcription in vitro: Enhancer-binding protein AP-2 is inhibited by SV40 T antigen." Cell 50(6): 847-61.

Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV., 1998: Hypothalamic proopiomelanocortin mRNA is reduced by fasting in ob/ob and db/dbmice, but is stimulated by leptin. Diabetes 47, 294–297

Monnereau L., 2004: Cours polycopiés d'anatomie du système nerveux, Département des sciences biologiques et fonctionnelles, ENVT, 2004.

Mounzih K., Lu R., Chehab FE., 1997: Leptin treatnent rescues the sterility of genetically obese

ob/ob males. Endocrinology;138:1190-3.

Mounzih, K., J. Qiu., A. Ewart-Toland., et F. F. Chehab. 1998: Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state. Endocrinology 139:5259-5262.

Mukherjea, R., T. W. Castonguay., L. W. Douglass., et P. Moser-Veillon., 1999: Elevated leptin concentrations in pregnancy and lactation: possible role as a modulator of substrate utilization. Life Sci 65:1183-1193.

O

Ortavant R., Bocquier F., Pelletier J.P., Ravault lP., Thimonier J., Volland-Nail P., 1988. Seasonality of reproduction in sheep and its control by photoperiod. Austr. J. Biol. Sci., 41, 69-85.

P

Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters O., Boone T., Collins F., 1995: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science, 269, 540-543.

Pfister-Genskow, M., Hayes H.,. Eggen A, Bishop M. D., 1997: The leptin receptor (LEPR) gene maps to bovine chromosome 3q33. Mamm Genome 8:227.

Pickavance. L., Tadayyon .M., Williams .G., et Vernon .R. G., 1998: Lactation suppresses diurnal rhythm of serum leptin. Biochem Biophys Res Commun 248:196-199.

R

Ryan NK, Van der Hoek KH, Robertson SA, Norman RJ., 2003: Leptin and leptin recep~tor expression in the rat ovary. Endocrinology 2003; 144:5006-13.

S

Saladin, R., De Vos, P., Guerre-Millot., M., Leturque, A., Girard, J., Staels, B., Auwerx, J.,1995: Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. Nature 377(6549): 527-8.

Schneider, J.E. et Zhou, D., 1999: Interactive effects of central leptin and peripheral fuel oxidation on estrous cyclicity. Am. J. Physiol. 277, R1020–R1024

Schoeller, D.A., Cella, L.K., Sinha, M.K., Caro, J.F., 1997: Entrainment of the Diurnal Rhythm of Plasma Leptin to Meal Timing.J. Clin. Invest. 100(7): 1882-7.

Sébastien SMALL WOOD ., 2007: La leptine : rôle physiologique dans la fonction somatotrope, transduction du signal et mécanismes d'internalisation ; these d'universite claude bernard - lyon 1 ; N° d'ordre 50-2007.

Seeber, R. M., J. T. Smith., et B. J. Waddell. 2002: Plasma leptin-binding activity and hypothalamic leptin receptor expression during pregnancy and lactation in the rat. Biol Reprod 66:1762-1767.

Shalini J., Hariom Yadav., 2001: biochemistry of leptin; Animal Biochemistry Division Natioanal Dairy Research Institute Karnal-132001 (Haryana), India.

Shimon I, Yan X, Magoffin DA, Friedman TC, Melmed S., 1998: Intact leptin receptor is selectively expressed in human fetal pituitary and pituitary adenomas and signals human fetal pituitary growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):4059-64.

Silvia Liefers., 2004: physiology and genetics of leptin in periparturient dairy cows; Animal Breeding and Genetics, Wageningen University, Wageningen and Division of Animal Resources Development, Animal Sciences Group, Lelystad ISBN 90-5808-998-3

Sinha Mk., Opentanova I., Ohannessian Jp., Kolaczynski Jw., Heiman Ml., Hale J., Becker Gw., Bowsher Rr., Stephens Tw., Caro Jf., 2000: Evidence of free and bound leptin in human circulation studies in lean and obese subjects and during short-term fasting, *J. Clin. Invest*., 1996, **98**(6),1277-1282..

Sorensen, A., Adam .C. L., Findlay .P. A., Marie .M., Thomas .L., Travers .M. T., et Vernon .R. G., 2002: Leptin secretion and hypothalamic neuropeptide and receptor gene expression in sheep. Am J Physiol 282:R1227-R1235.

Sorina Grisaru-Granovsky., Arnon Samueloff., Deborah Elstein., 2007: The role of leptin in fetal growth: A short review from conception to delivery; European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 136 (2008) 146–150.

Spicer L.J., Francisco c.c., 1998: Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. Biol. Reprod., 58,207-212.

Spicer LJ., Francisco Cc., 1997: The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitiry role in ovarian fonction. Endocrinology 1997; 138:3374-9.

T

Tartaglia, L. A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G. J.,.Campfield L. A, Clark F. T., Deeds J., Muis C., Sanker S., Moriarty A., Moore K. J., Smutko J. S., Mays G. G. , Woolf E. A. , Monroe C. A Teppe., R. I., 1995: Identification and expression cloning of a leptin receptor, Ob-R. Cell 83:1263-1271.

Tartaglia, L. A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G. J.,.Campfield L. A, Clark -F. T., Deeds J., Muis C., Sanker S., Moriarty A., Moore K. J., Smutko J. S., Mays G. G. , Woolf E. A. , Monroe C. A Teppe., R. I., 1995: Identification and expression cloning of a leptin receptor, Ob-R. Cell 83:1263-1271.

Tena-Sempere M.., M. L. Barreiro., 2002: Leptin in male reproduction: the testis paradigm; Molecular and Cellular Endocrinology Volume 188, Issues 1-2.

Thomas, L., 1. M. Wallace, R. P. Aitken, J. G. Mercer, P. Trayhurn, et N. Hoggard. 200l:Circulating leptin during ovine pregnancy in relation to maternal nutrition,body composition and pregnancy out come. J Endocrinol 169:465-476.

Tomimatsu, T., M. Yamaguchi., T. Murakami, K. Ogura., M. Sakata., N. Mitsuda., T. Kanzaki., H. Kurachi., M. -Irahara., A. Miyake., K. Shima., T. Aono., et Y. Murata., 1997: Increase of mouse leptin production by adipose tissue after midpregnancy: gestational profile of serum leptin concentration. Biochem Biophys Res Commun 240:213-215.

V

Vernon, R. G., Denis .R. G., Sorensen .A, et Williams .G., 2002: Leptin and the adaptations of lactation in rodents and ruminants. Horm Metab Res 34:678-685.

W

Wade GN, Lempicki RL, Panicker AK, Frisbee RM, Blaustein JD., 1997: Leptin facilitates and inhibits sexual behaviour in female hamsters. Am. J. Physiol. 272, R1354–R1358

Walker V.A., Young B.A., Walker B., 1991: Does seasonal photoperiod directly influence energy metabolism. ln: C. Week & M. B0essinger (eds), Energy Metabolism of Farm Animais. Eur. Ass. Anim. Prod., 58, 372-375.

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

Wong SL., De paoli AM., Lee JH., Mantzoros CS,. 2004: Leptin hormonal kinetics in the fed state : effects of adiposity, age and gender on endogenous leptin production and clearance rates, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, **89**(6), 2672-2677.

Woodside. B., Abizaid .A., et Walker .C., 2000: Changes in leptin levels during lactation: implications for lactational hyperphagia and anovulation. Horm Behav 37:353-365.

X

Xu, B., Kalra, P.S., Farmerie, W.G. Kalra, S.P.,1999: Daily Changes in Hypothalamic Gene Expression of Neuropeptide Y, Galanin, Proopiomelanocortin, and Adipocyte Leptin Gene Expression and Secretion: Effects of Food Restriction. Endocrinology 140 (6): 2868-75.

Y

Yu w. H., Kimura M., Walczewska A., Karanth S.,Mccann M. S. 1997: Role of leptin in hypothalamic–pituitary function. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94, 1023–1028

Z

Zachow RJ., Magoffm DA., 1997: Direct intraovarian affects of leptin: impairment 0 the synergistic action of insulin-like growth factor-Ion follicle-stimulating hormone-dependent

estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa çells. Endocrinology 1997; 138:847-50.

Zamorano PL, Mahesh VB, De Sevilla LM, Chorich LP, Bhat GK, Brann DW., 1997: Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. Neuroendocrinology 65, 223–228-

Zeng J, Bruce W., Patterson., Samuel Klein., Daniel R.,Martin., Samuel Dagogo-Jack., Wendy M., Kohrt., Steven B., Miller.,1997: Michael Landt: Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. Am. J. Physiol. 273, E1102-E1106.

Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, Schoner BE, Smith DP, Zhang XY, Wery JP, Schevitz RW., 1997: Crystal structure of obese protein leptin-E100. Nature (London). 1997, 387, 206-209.

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

Zhilin G., Yongsheng W., Yong Z ., 2008: Leptin promoted meiotic maturation of bovine oocytes and development of parthenogenetic activation and yak (Bos grunniens)-bovine interspecies cloned embryos ;Belg. J. Zool., 138 (2) : 184-190

Zlokovic BV., Jovanic S., Miao W., Samara S., Verma S., Farell CL., 2000: Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood cerebrospinal luid barrier, *Endocrinology*, 2000, 141(4), 1434-1441.

Résumé

La leptine est une hormone protéique (16 kD) produite principalement par le tissu adipeux. Son principal rôle est d'informer l'organisme de ses réserves lipidiques. Le gène de la leptine est exprimé dans différents tissus : le tissu adipeux, le placenta et l'épithélium gastrique. Six isoformes de récepteurs de la leptine sont identifiés (Ob-Ra-f) dans plusieurs tissus : hypothalamus, cœur, rein, glande mammaire, placenta, gonades et dans le sang et le sperme (forme de transport). La leptine est l'élément central d'un important système de rétroaction qui concerne des régulateurs majeurs telle l'insuline et les glucocorticoïdes. Son implication dans la fonction de la reproduction n'est pas actuellement clairement définie. Elle semble néanmoins agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en stimulant la sécrétion de la GnRH et de LH et FSH de manière indirecte. Au niveau des gonades, la leptine semble empêcher la libération des stéroïdes sexuels. Les données actuelles semblent impliquer la leptine dans le déclenchement de la puberté, dans le développement du fœtus et dans la lactogenèse chez les mammifères. Des travaux ultérieurs devraient mieux préciser ses actions sur la fonction de reproduction.

Mots-clés : Leptine, reproduction, mammifère domestiques, gène de la leptine, récepteur de la leptine.

Abstract

Leptin is a protein hormone (16 kD) produced mainly by adipose tissue. Its main role is to inform the organism about the level of its fat reserves. The leptin gene is expressed in different tissues: fat tissue, placenta and gastric epithelium. Six isoforms of leptin receptors are identified (Ob-Ra-f) in various tissues: hypothalamus, heart, kidney, mammary gland, placenta, gonads, blood and semen. Leptin is the major piece of an important feedback system which involves major regulators like insulin and glucocorticoids. Its implication in the reproductive function is not currently clearly defined. However, it seems to act on the hypothalamic-pituitary center by stimulating the secretion of GnRH and LH/FSH indirectly. In the gonads, leptin appears to inhibit the release of sexual steroids. Current data seem to involve leptin in the onset of puberty in fetal development and lactogenesis in mammals. Further work should clarify its actions on reproductive function.

Keywords: Leptin, reproduction, domestic mammals, leptin gene, leptine receptor.

ملخّص

اللبتين هو عبارة عن هرمون بروتيني (16 ك د) ينتج بشكل أساسي عن طريق الأنسجة الدهنية ودوره الرئيسي يتمثّل في إبلاغ الجسم عن مخزونه الدّهنيّ, أما الجينات التي تعبر عن اللبتين فتتواجد في أنسجة مختلفة من الجسم مثل: النسيج الشحمي، المشيمة وظهارة المعدة. تمّ تحديد ستة أشكال من مستقبلات اللبتين (Ob-Ra-f) في العديد من الأنسجة: المهاد، القلب، الكلى، الغدة الثّدييّة، المشيمة، الغدد التناسليّة، الدّم و المنيّ (شكل من أشكال النقل). اللبتين هو عنصر محوري في نظام رئيسيّ يعنى بتعديلات هامّة و الذي يحوي أيضا الأنسولين والجليكوكورتيكوييد. لم يتمّ تحديد مشاركته بشكل واضح في وظيفة التكاثر إلى يومنا هذا. و يبدو مع ذلك أنه يؤثّر على محور المهاد-الغدّة النخاميّة بتحفيز إفراز GnRH، LH و FSH بطريقة غير مباشرة. يبدو أنّ دور اللبتين على مستوى الغدد التناسليّة يتمثّل في كبح إفراز الستيرويدات الجنسيّة. يبدو أنّ المعطيات الحاليّة تدرج اللّبتين: كمحفّز للبلوغ، في تطوّر الجنين و في إدرار الحليب لدى الثدييات. يجب أن تكون هناك أعمال مستقبليّة لتدقيق و توضيح دور هذا الهرمون في وظيفة التكاثر.

الكلمات الدلاليّة : اللبتين، التكاثر، الحيوانات الثديّة، جينة اللّبتين، مستقبل اللّبتين.