

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE -ALGER

المدرسة الوطنية للبيطرة- الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

**LEPTINE, METABOLISME ENERGETIQUE ET
REPRODUCTION: CAS PARTICULIER DES
RUMINANTS**

Présenté par : - Belbachir Chahrazed.

- Chebata Khadidja.

- Messas Dalila.

Soutenu le : 13-06-2007.

Le jury :

-.Président : M^{me} TEMIM S.

(Maître de conférences à l'ENV)

-.Promoteur : M^r SOUAMES S.

(Chargé de cours à l'ENV)

-.Examinatrice : M^{me} ILES I.

(Chargée de cours à l'ENV)

-.Examinatrice : M^{me} REMAS K.

(Chargée de cours à l'ENV)

Année universitaire : 2006 / 2007

REMERCIEMENTS

Avec toute modestie, nous tenons d'abord à remercier Dieu de nous avoir permis de vivre afin d'accomplir et de réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier **M^r SOUAMES S.**, pour nous avoir encadrés et orientés durant toute l'année, avec son savoir et son esprit de recherche et dont les conseils et les critiques nous ont été d'un apport précieux.

Nous tenons également à remercier **M^{me} TEMIM S.** pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury, ainsi que **M^{elle} ILES I.** et **M^{me} REMAS K.** pour avoir bien voulu examiner notre travail.

Enfin, nous remercions tous ceux qui nous ont enseigné pendant toute notre vie.



DEDICACE

A mes parents, ma très douce mère
et mon très cher père,
qui ont consacré leur vie
pour ma réussite.

A ma grand-mère :

AICHA.

A mon frère : MOHAMED

YACINE.

A mes sœurs : ZINEB, SAMIHA ET
WAFAA.

A toutes mes amies et A tous
ceux que j'aime

Je dédie ce modeste travail en signe
de ma profonde gratitude.

CHAHRAZED

DEDICACE :

Je dédie ce modeste travail à ma mère qui
m'a soutenue pendant toute ma vie.

A mon père qui a fait de moi ce que je
suis parvenu à être aujourd'hui...

A ma sœur **FATIMA**
ZOHRA.

A mes frères :
MOHAMED
BAGHDAD et AZZE DIN.

A la famille
FACI.

A toute ma
famille.

A toutes
mes amies.

DALILA.



DEDICACE :

Je dédie ce modeste
travail
à mon très cher père qui m'a
toujours soutenue.
À ma tendre mère qui a toujours
été à mes cotés.
À mes frères et sœurs.

A tous ceux que
j'aime et m'aiment.

Khedidja

Hanan.



Summary

Leptin is a hormone synthesized by adipose tissue and acts at trans-membrane receptors distributed throughout the body. Besides roles in food intake regulation, energy balance and thermoregulation, leptin stimulates the development and function of the reproductive axis. This effect is exerted mainly at the hypothalamic level to modify LHRH pulsatility through mechanisms that are poorly understood. In addition, leptin acts at the hypophysis to modulate gonadotrophin secretion and also directly on the gonads. In females, it contributes mainly to the control of ovulation by informing the hypothalamo-hypophysial axis about fat reserves; a limiting condition for the successful completion of fertilization, gestation and lactation.

For that, a best control of secretion of this hormone could allow a best control of feed intake, fat and reproduction.

Key Words: Leptin, Fat, Feed intake, Reproduction.

Résumé :

La leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux, agit par l'intermédiaire de récepteurs disséminés dans l'organisme. Outre son rôle dans la satiété, l'équilibre énergétique et la thermorégulation, elle tient une place centrale dans le développement et la régulation de la reproduction. Dans l'hypothalamus, elle règle la sécrétion pulsatile de la LHRH (luteinizing hormone releasing hormone), dans l'hypophyse elle module la sécrétion des gonadotrophines; elle agirait aussi directement sur les gonades. Chez les femelles, elle contribue au contrôle de l'ovulation, informant l'axe hypothalamo-hypophysaire des réserves énergétiques qui sont une condition limitante pour mener à bien la fécondation, la gestation et la lactation.

A cet effet, une meilleure maîtrise de la sécrétion de cette hormone, pourrait permettre un meilleur contrôle de la capacité d'ingestion, d'adiposité et de la reproduction.

Mots clefs : leptine, adiposité, prise alimentaire, reproduction.

ملخص:

اللبتين هرمون يفرز من طرف النسيج الشحمي، يؤثر عن طريق مستقبلاته الموزعة على جميع أنحاء الجسم . بالإضافة إلى دوره في الشبع و التوازن الطاقوي و التنظيم الحراري، يساهم بصفة فعالة في نمو و تنظيم التكاثر. على مستوى تحت سرير المخ ينظم الإفراز النبضي للـ LHRH ، أما على مستوى الغدة النخامية فيعدل إفراز الهرمونات التناسلية و يؤثر أيضا بطريقة مباشرة على الغدة التناسلية. عند الأنثى : يتحكم في الإباضة بإعلام المحور تحت سرير المخ-الغدة النخامية عن المدخرات الطاقوية التي تعتبر شرطاً أساسياً في إنجاح عملية الإخصاب , الحمل و الإلبان . وعليه التحكم الأمثل في إفراز هذا الهرمون سيسمح بالمراقبة المثلى لقدرة الابتلاع، الوداكة و التكاثر .

Liste des figures

Figure 1: Expérience de circulation croisée chez le rat (HERVEY, 1958).....	03
Figure2 : Les expériences de parabiose (circulation croisée) entre souris normales, souris ob/ob et souris db/db (COLEMAN 1973).....	04
Figure3 : Structure de la leptine (LIEFERS ; 2004).....	05
Figure 4 : Organisation moléculaire du gène de leptine (LIEFERS ; 2004).....	06
Figure 5: Récepteur de la leptine (TARTAGLIA., et al., Cell 1995).....	10
Figure 6 : Distribution des ARN messagers d'Ob-Rb dans le cerveau de rat (ELMQUIST et al, COMP NEUROL, 1998).....	11
Figure7 : Mutation du récepteur de la leptine chez la souris (Ob-Rb chez la souris) (ELMQUIST et al., 1997).....	12
Figure 8 : Mécanisme de la transduction du signal par les récepteurs des cytokines (VAISSE et al ;1997).	14
Figure 9: Relation entre l'indice de masse corporelle et la concentration plasmatique de leptine chez 85 femmes (CHAPMAN et al ; 1997).	15
Figure 10 : Variations du taux de la leptine en fonction du poids chez l'homme (BAUDIN ,2000).....	18
Figure 11 : variation de taux de leptine chez l'homme (BAUDIN, 2000).....	20
Figure 12 : action centrale de la leptine (AHIMA et al ; 1998).....	22
Figure 13 : Action de la leptine dans le contrôle du poids corporel (BRICHARD ; 2002)...	26
Figure 14: L'action de la leptine sur les neuropeptides hypothalamique (GILLES et al ; 1999).....	27
Figure 15 : Action de la leptine sur l'oxydation des acides gras dans le muscle (JACQUELINE ; 2005).....	29

Figure 16 : Action de la leptine sur l'oxydation des acides gras dans le foie. (JACQUELINE. 2005).....	29
Figure 17 : Hypothèses sur des boucles de régulation par les quelles la leptine Pourrait moduler la fonction de reproduction. (GILLES et al., 1999).....	42
Figure 18. Relation entre l'adiposité et la concentration plasmatique de leptine chez la brebis (CHILLIARD et al. ; 1999).....	44
Figure 19 : Effet du niveau d'apports alimentaires sur la leptinémie chez des vaches et des brebis taries et non gestantes (CHILLIARD et al ; 1998e, DELAVAUD et al ; 1999).....	44
Figure 20 : variation de concentrations de leptine au tour de part chez les vaches laitières (LIEFERS et al. ;2002).....	47
Figure21 : La relation entre les concentrations plasmatiques de leptine et la sécrétion de LH chez des vaches Holstein en précoce postpartum (KADOKAWA et al. ; 2000).....	49
Figure 22 : Relation leptine, prise alimentaire, poids corporel et balance énergétique en post partum chez la vache (LIEFERS et al ; 2002).....	51

Liste des abréviations

ACC : Acetyl-CoA Carboxylase.

ACTH : Adenocorticotropic Hormone.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ADNc : Acide Désoxyribonucléique complémentaire.

AGRT: Agouti Related Transcript.

AMPK : AMP-activated protéine Kinase.

ARH: Noyau Arqué Hypothalamique.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

CART: Cocaine and amphetamine-regulated transcript.

CNTF: Ciliaryneutrophic Factor.

CRH: Corticotropin Releasing Hormone.

db/db : Gène muté de récepteur de leptine.

DMH : noyau DorsoMédiane Hypothalamique.

FSH: Follicle-Stimulating-Hormone.

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating.

GH : Growth hormone.

Glp-1: glucagon-like peptides.

GnRH : Gonadolibérine Releasing Hormone.

HHG: Axe Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique.

IGF-1: Insuline Like Growth Factor.

IMC: Indice de la Masse Corporelle.

JAK : Janus Kinases.

JL : Jours Longs.

JC: Jours Courts

LH : luteinizing Hormone.

LHA: Aire Hypothalamique Latérale.

LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone.

LIF : Leukemia Inhibitory Factor.

MAPK: Mitogène-Activated Protéin Kinase.

MCH : Melanin-Concentrating Hormone.

MC4-R : les récepteurs centraux de la mélanocortine.

α -MSH : Mélanocortine α .

NPY : Neuropeptides Y.

Ob : Gène de leptine.

Ob-R : Récepteur de la leptine.

POMC : Pro-opiomélanocortine.

PVH : Noyau ParaVentriculaire Hypothalamique.

RT-PCR : Reverse Transcription Polymérase Chain Reaction.

STAT: Signal Transducer and Activation of Transcription.

VMH : Hypothalamus ventro-médian.

UCP : Un Coupling Protein.

SOMMAIRE

Introduction générale.....	01
----------------------------	----

CHAPITRE I : Généralités.

I. Généralités.....	02
I. 1. Historique.....	02
I. 2. Description.....	04
I. 3. Structure.....	05
I. 4. Gène de la leptine.....	06
I. 5. Récepteur de la leptine.....	06
I. 6. Transport.....	12
I. 7. La voie de transduction.....	12
I. 8. Rythme de sécrétion.....	15
I. 9. Variation de taux de leptine.....	15
I. 9. 1. Leptinémie.....	16
I. 9. 2. La masse corporelle grasse.....	16
I. 9. 3. Le sexe	18
I. 9. 4. Le développement pubertaire.....	18
I. 9. 5. Le cycle nyctéméral.....	18
I. 9. 6. Le froid.....	18

CHAPITRE II : contrôle du métabolisme énergétique.

II. Contrôle du métabolisme énergétique.....	21
II. 1. Action centrale de la leptine.....	21
II. 2. Action de la leptine sur la prise alimentaire.....	23
II. 2. 1. La leptine adipocytaire.....	23
II. 2. 1. 1. Leptine-NPY.....	23
II. 2. 1. 2. Leptine-mélanocortine.....	24
II. 2. 1. 3. Leptine-glucocorticoïdes.....	25
II. 2. 1. 4. Leptine-corticolibérine.....	26

II. 2. 2. Effets de la leptine produite par l'estomac.....	27
II. 3. Action de la leptine sur les dépenses énergétique.....	28
II. 3. 1. La thermogénèse	28
II. 3. 2. L'oxydation des acides gras.....	28
II-4- Action sur le choix alimentaire.....	30
II-5- L'obésité.....	30
II. 5. 1. un défaut de sécrétion de la leptine par le tissu adipeux.....	30
II. 5. 2. un défaut de récepteur de la leptine.....	30
II. 5. 3. un défaut de transport de leptine à travers la barrière hémato-encéphalique.....	31

CHAPITRE III : La reproduction.

III. La reproduction.....	32
III. 1. La leptine et l'hypothalamus.....	32
III. 2. La leptine et l'hypophyse.....	34
III. 3. La leptine et les gonades.....	35
III. 3. 1. La leptine et l'ovaire.....	35
III. 3. 2. La leptine et testicule.....	36
III. 4. La leptine et puberté.....	36
III. 5. La leptine et la gestation.....	38
III. 6. La leptine et la lactation.....	40
III. 7. La leptine et la glande mammaire.....	40

CHAPITRE IV : La leptine chez les ruminants.

IV. la leptine chez les ruminants.....	43
IV. 1. Effets de l'engraissement et de niveau alimentaire.....	43
IV. 2. La leptine chez les bovins.....	45
IV. 2. 1. La leptine et la puberté.....	45
IV. 2. 2. La leptine et la gestation.....	45
IV. 2. 2. 1. La fonction des concentrations plasmatiques de leptine pendant la gestation...	46
IV. 2. 3. La leptine et la lactation.....	47
IV. 2. 4. Leptine et placenta.....	48
IV. 2. 5. Leptine et reproduction postpartum.....	48

IV. 2. 6. Relation leptine, prise alimentaire, poids corporel, et balance énergétique en postpartum chez la vache.....	49
IV. 2. 6. 1. Prise alimentaire.....	49
IV. 2. 6. 2. Poids corporel.....	50
IV. 2. 6. 3. Rendement du lait.....	50
IV. 2. 6. 4. Bilan énergétique.....	50
IV. 2. 7. Polymorphisme de gène de la leptine.....	52
IV. 3. La leptine chez les ovins.....	52
IV. 3. 1. La leptine et la photopériode.....	52
Conclusion générale.....	53

INTRODUCTION GENERALE:

➤ L'alimentation des animaux en fonction de leurs besoins est un élément essentiel d'amélioration de système d'élevage, l'énergie de l'utilisation des aliments est utilisée pour assurer les fonctions physiologiques qui permet la survie de l'animal (entretien) son adaptation au milieu (lutte contre le froid,...) et sa reproduction (reproduction, gestation, lactation) mais aussi en cas de bilan excédentaire, pour constituer des réserves sous forme de lipides stockés dans le tissu adipeux.

Ainsi, chez les animaux domestiques, le contrôle de l'adiposité revêt une importance capitale, car le développement excessif du tissu adipeux a des répercussions néfastes sur le métabolisme de la reproduction et peut également affecter la qualité de la viande.

➤ La régulation de l'ingestion alimentaire et de l'activité de reproduction par la quantité de tissu adipeux que contient un animal est une observation qui à été faite dans différentes espèces de mammifères depuis très longtemps.

La mobilisation du tissu adipeux chez les animaux d'élevage à des moments spécifiques de leur cycle de reproduction, ou quand les ressources alimentaires sont rares, ainsi que leur aptitude à réguler leur activité de reproduction sous l'influence de ces facteurs est importante dans la plupart des systèmes de reproduction.

Dans les systèmes intensifs (vaches et chèvres laitières) la forte demande énergétique de production peut dépasser la fourniture immédiate par les aliments car la capacité d'ingestion des animaux est un facteur limitant.

Dans les systèmes extensifs (vaches à viande et brebis) la rareté ou la pauvreté des ressources alimentaires et leurs variations au cours de l'année limite l'ingestion en quantité ou en qualité.

➤ Dans tous les cas, l'animal doit à certains moments mobiliser des réserves corporelles et à d'autres les reconstituer, mais le moyen par lequel il est capable d'estimer ses réserves pour les mobiliser ou les reconstituer n'est pas bien connu.

➤ La découverte de **la leptine** a permis de mettre en lumière un lieu moléculaire direct entre la fonction de la reproduction et le stockage de gras corporel.

I. GENERALITES :

I. 1. HISTORIQUE :

L'idée que le tissu adipeux pourrait synthétiser une hormone qui régulerait l'ingestion et la reproduction date des années 1950, mais la preuve de son existence est très récente.

- **En 1950**, l'équipe de **GEORGE SNELL** décrit chez la souris l'émergence d'une mutation récessive théorique associée à une obésité massive et à un diabète.

La souris supposée homozygote pour la mutation est dénommée ob/ob en raison de son phénotype obèse.

Bien que les outils moléculaires n'aient pas permis à l'époque de caractériser exactement la mutation et le gène causal, ce type de souris mutées devient un modèle d'étude permettant d'importantes avancées dans la compréhension de divers métabolismes.

- **En 1953**, **KENNEDY** fait le premier à émettre l'hypothèse de l'existence d'un facteur issu du tissu adipeux dont la fonction serait d'informer le système nerveux central de l'état des réserves énergétiques corporelles et d'engendrer des variations appropriées de la prise alimentaire, de la dépense énergétique ou de la répartition des nutriments afin de maintenir le bilan énergétique, c'est « *la théorie lipostatique* ».

- **En 1958**, **HERVEY**, fut étayer cette théorie par la réalisation d'expériences de *circulation croisée*, ou *parabiose*, entre des rats normaux et des rats rendus obèses par lésions hypothalamiques.

Ces expériences montraient une réduction de la prise alimentaire et une perte de poids des rats normaux. HERVEY en déduit l'existence d'un facteur de satiété agissant par l'intermédiaire de l'hypothalamus (**figure1**).

- **EN 1959**, **HAUSBERGER**, fut des expériences de circulation croisée entre des souris génétiquement obèses (ob/ob), qui ont un défaut de gène (ob) codant pour la leptine entraînant l'inactivation de l'hormone, et des souris normales.

Ces expériences ont permis de mettre en évidence de façon indirecte l'existence d'un facteur présent dans le sang des souris normales et capables d'entraîner une réduction de la prise alimentaire et un amaigrissement des souris obèses.

- Ces résultats ont été confirmés par des expériences de parabiose entre des souris normales, des souris (ob/ob)obèses, diabétiques et stériles, et des souris (db/db) qui présentent un défaut dans le gène (db) codant pour le récepteur de la leptine, également obèses et stériles

montrent que la circulation du sang de souris normales chez les souris (ob/ob) réduit l'ingestion alimentaire et poids corporel, alors qu'elle n'a pas d'effet chez les souris (db/db) (COLEMAN 1973, 1978, 1981) (**figure2**).

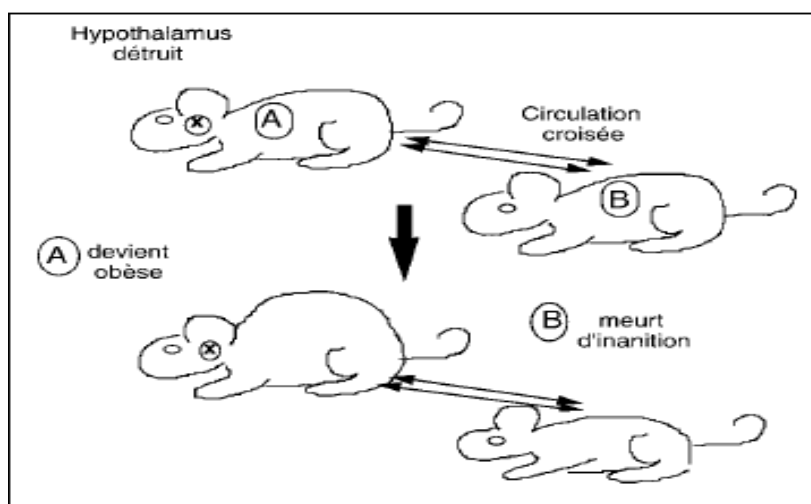
- **EN 1994, ZHANG et al.** fut découvrir ce facteur lipostatique, produit de gène ob et appelé « **leptine** ».

- Identifié en **1995** par **TARTAGLIA et al.**, le récepteur de la leptine est une protéine transmembranaire, le gène codant pour le récepteur de la leptine s'exprime dans l'hypothalamus et les plexus choroïdes, mais également dans divers organes périphériques le foie, le tissu adipeux, et les cellules bêta pancréatiques (LOLLMAN et al., 1997).

Plusieurs formes ont été mises en évidence et se différencient par la longueur de leur domaine intra cytoplasmique (LEE et al., 1996).

Chez les souris db/db, le gène codant pour la forme longue du récepteur de la leptine comporte une mutation ponctuelle qui supprime l'expression de cette forme de récepteur, altérant ainsi la voie de signalisation. Ceci explique qu'à la différence des souris ob/ob, déficientes en leptine, les souris db/db ne maigrissent pas si leur circulation sanguine est croisée avec celle de souris normales (COLEMAN et HUMMEL, 1996).

➤ Depuis la découverte des gènes codant pour la leptine et son récepteur, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle fondamental joué par cette hormone, non seulement dans la régulation de la prise alimentaire, mais également dans la dépense énergétique et la reproduction.



- FIGURE 1 -

Expérience de circulation croisée chez le rat (HERVEY, 1958).

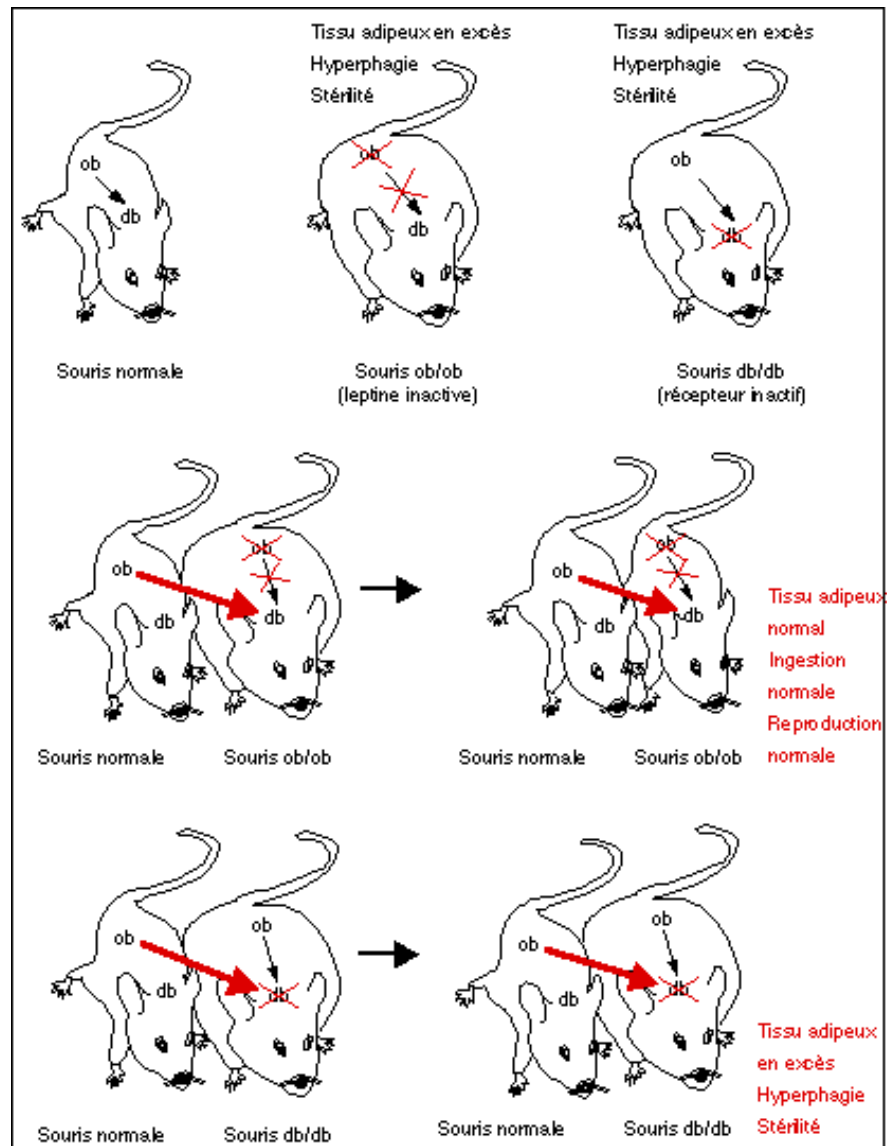


Figure2 : Les expériences de parabiose (circulation croisée) entre souris normales, souris ob/ob et souris db/db (COLEMAN, 1973).

I. 2. Description :

➤ Le mot leptine provient de mot « **leptos** » en grec qui signifie **mince**.

C'est une **protéine** de **16Kd** et **146 acides aminés** apparenté à la famille des cytokines (ZHANG et al. ; 1997) et sa structure ressemble à celle des hormones lactogènes.

➤ C'est une hormone codée par le gène (Ob) (LEP pour le gène humain), produite principalement par le tissu adipeux, mais aussi par le placenta, l'épithélium gastrique, l'ovaire, testicule, et les muscles squelettiques (BAUDIN ; 2000)

- C'est une hormone qui règle la taille de la masse adipeuse par ses effets sur la prise alimentaire et le métabolisme énergétique : **c'est une hormone de satiété** (BAUDIN ; 2000).
- Il existe 84% d'homologie entre les leptines animale et humaine connues (BAUDIN ; 2000).

I. 3. Structure :

La leptine est composée de 4 protéines hélice (A-B-C-D), elle contient un seul pont disulfure qui relie entre deux cystéines situées sur l'hélice C et D au niveau de l'acide aminé 96 et 146, ce pont est essentiel pour la stabilité de la molécule et sa bio activité (ROCK et al. ; 1996) (**figure3**).

Du fait de sa structure secondaire et tertiaire, et malgré l'absence de séquences homologues, certains auteurs ont proposé de classer la leptine dans la famille des cytokines (ZHANG et al. ; 1997).

La leptine, est initialement traduite à partir du transcrit du gène ob en un pro peptide **de 167 acides aminés**, les 21 premiers sont ensuite clivés en peptides N-terminal (LIEFERS. ; 2004)

La forme mature est un polypeptide non glycosylé de poids moléculaire de **16 Kd**, composé de **146 acides aminés**.

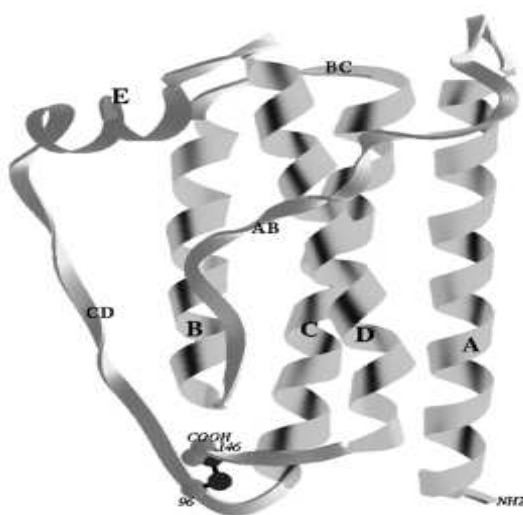


Figure 3 : Structure de la leptine
(LIEFERS ; 2004)

I. 4. Gène de la leptine :

➤ Le gène de la leptine est nommé **gène de l'obésité** ou **gène de persillage** à cause de l'association qui existe entre la leptine et l'appétit et la mise en réserve de gras.

Il a été découvert en 1994 par une technique de clonage (ZHANG et al. ; 1994).

➤ Le gène de l'obésité est constitué de **3 exons** et **2 introns**.

Le premier exon contient une seule séquence de 26 paires de bases non codantes théoriquement.

Le premier intron est de plus de **8Kb** de long, et le second est de **1.6 Kb** (He et al 1995 ; de la brousse et al 1996), alors que la région du promoteur mesure environ **3Kb (figure4)**.

➤ Chez l'homme contrairement à la souris, on n'observe pas de mutation de gène ob (souris ob/ob est obèse), sujets minces ou obèses ont des gènes identiques.

Les seules mutations observées sont au contraire, conservatrices, ceci semble bien en faveur d'une résistance endogène à la leptine chez l'obèse.

Le gène ob est localisé chez l'homme sur le chromosome **HSA 7q31-3** et chez la souris sur **MMU 6A3.3**.

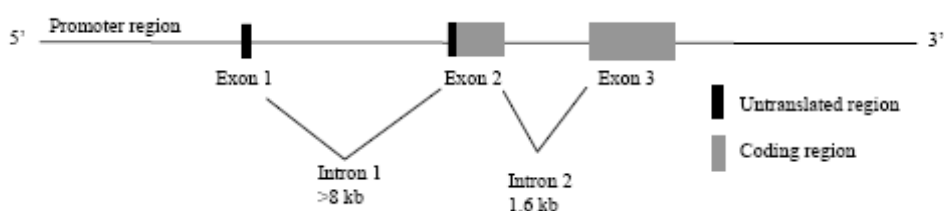


Figure 4 : Organisation moléculaire du gène de leptine.

(LIEFERS ; 2004)

I. 5. Récepteur de la leptine :

➤ A peine après le clonage gène ob, les gènes murin et humain d'un récepteur de la leptine ont été isolés (TARTAGLIA et al.; 1995).

Le clonage de ce récepteur intervient dans le contexte où il apparaît de plus en plus évident que la grande majorité des obèses qui ne sont pas déficients en leptine, comme c'est le cas de la souris ob/ob, mais au contraire en produisent de grande quantité.

Or, le pouvoir amaigrissant de la leptine a été démontré sans ambiguïté chez la souris (KAHN, 1995).

Ainsi, l'hypothèse la plus possible est qu'il existe des états de résistance à la leptine dont la base moléculaire pourrait se situer dans la voie de transmission du signal relayant les effets biologiques de l'hormone. D'où l'intérêt de la découverte de son récepteur.

➤ La disponibilité de la protéine recombinante a permis un clonage d'expression du récepteur.

Une banque d'ADN complémentaire, préparée à partir de plexus choroïde de souris, au niveau duquel une forte liaison de leptine avait été détectée.

Les différents clones obtenus ont été testés par groupes pour la liaison de la leptine, jusqu'à l'obtention d'un seul clone positif.

L'ADNc présent dans ce clone est une séquence de **5.1kb** constituant un cadre de lecture unique qui code pour une protéine de **894 acides aminés et qui représente le récepteur de la leptin OB-R (M.G.M.1996)**.

La protéine mûre est composée de :

- une longue chaîne extracellulaire de 816 acides aminés.
- un court domaine cytoplasmique de 34 acides aminés (variable).
- un domaine transmembranaire de 23acides aminés.

➤ C'est un récepteur **membranaire** classé comme un membre de **la famille des cytokines** du fait de sa structure (M.G.M.1996).

Cette famille comporte notamment, les récepteurs des interleukines 2 à 15, des interférons (alfa) et (Gama), de certains facteurs de croissance, tels l'érythropoïétine, le LIF (*leukemia inhibitory factor*) ou le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) et les récepteurs de deux hormones hypophysaires, l'hormone de croissance (GH) et la prolactine.

La portion intracellulaire de ce récepteur ressemble plus particulièrement à la protéine **gp130**, l'un des composants du récepteur de **l'interleukine6**, du **CNTF**, du **LIF** et du **G-CSF** (*granulocyte colony stimulating factor*) (M.G.M.1996).

➤ Le récepteur de la leptine à une expression relativement ubiquiste, révélé par une analyse de la distribution tissulaire de son l'ARN messager, avec un signal fort dans les

tissus périphériques (poumon et rein ...) des signaux plus faibles dans d'autres tissus (cerveau, foie, cœur, muscles squelettiques) (M.G.M.1996).

➤ L'amplification par RT-PCR (polymérase chaîne réaction) de l'ARNm a permis de mettre en évidence l'expression de Ob-R dans l'hypothalamus.

➤ L'utilisation de la leptine marquée avec une molécule radioactive, a identifié les sites de liaison qui marquent l'existence de récepteurs dans le cerveau (**figure 6**).

Ainsi, l'hippocampe, le cortex cérébral, l'aire pré optique, la lame terminale et le plexus choroïde, l'hypothalamus ventromédian, le noyau para ventriculaire et le noyau arqué possèdent des récepteurs de la leptine (M.G.M.1996).

➤ Plus précisément, les types de neurones expriment des ARNm du récepteur et qui sont donc les cibles potentielles de l'action de la leptine au niveau central (STEINER et al . ; 1998, CUNNINGHAM et al 1999).

- **Les neurones à neuropeptides Y** (NPY un peptide très répandu dans le cerveau des mammifères et connu pour être un stimulateur de la prise alimentaire, inhibiteur de la libération de LHRH) dans l'hypothalamus.

- **Les neurones à la pro-opiomélanocortine** (POMC) un peptide précurseur des opiacés endogènes, inhibiteurs de la sécrétion de (LHRH) dans le noyau arqué.

- **Les neurones à la sérotonine** (amine cérébrale connue comme neuromédiateur modulateurs de nombreuses fonctions, inhibiteur de la libération de LHRH dans le noyau dorsal du raphé.

➤ La liaison de la leptine aux récepteurs présente dans l'hypothalamus joue un rôle crucial dans la fonction biologique de l'hormone, en particulier sur la prise alimentaire et la reproduction, alors que le rôle des récepteurs présent dans les autres parties de cerveau et dans les tissus périphériques reste encore inconnu (M.G.M.1996).

➤ Le récepteur de la leptine existe sous différentes isoformes ,le gène codant pour six isoformes connues, (ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re ob-Rf) issues de l'épissage alternatif de l'ARN messenger, qui diffèrent entre elles uniquement dans la portion C-terminale, Toutes

les isoformes à l'exception de ob-Re ont une structure identique jusqu'à la lysine 889, à partir de cette position, les séquences protéiques divergent (**figure 5**) (TARTAGLIA, 1997).

- **La forme longue ob-Rb** : est la forme physiologiquement active, elle comporte un domaine intracellulaire de **302 acides aminés**.

La région extracellulaire contient des motifs **Trp-Ser-X-Trp-Ser**.

La partie intra cytoplasmique possède quant à elle des séquences d'interaction avec les protéines de transduction de signal JaK (Janus kinases) et STAT (Signal Transducer and Activators of Transcription) (VAISSE et al., 1996).

Cette isoforme présente de manière relativement ubiquitaire, exprimée à des niveaux élevés que dans l'hypothalamus.

Chez les souris db/db, une mutation est responsable de l'absence de cette forme longue.

Cette mutation est due à un défaut d'épissage : une insertion de 18 acides aminés de l'isoforme **a** (court) dans l'iso forme **b** (long), qui forme un codon **STOP** prématuré puis une élimination de la zone de transduction sera responsable d'une inactivation de ce récepteur (**figure 7**).

- **La forme courte ob-Ra** : comporte un domaine intracellulaire court (32 acides aminés), elle partage avec la forme longue les domaines extracellulaires, transmembranaires et au moins les 29 premiers acides aminés de la partie intra cytoplasmique.

Ce récepteur joue un rôle dans le transport (transcellulaire) de la leptine, dans son élimination mais aussi peut être à l'origine d'une forme (libre) circulante de ce récepteur.

Cette iso forme est synthétisée à des niveaux élevés dans divers organes, en particulier dans les poumons et les reins.

Ob-Ra est également présent au niveau de la barrière hémato-encéphalique et le plexus choroïde, et elle joue un rôle modulateur dans le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique (HILEMAN et al., 2000; BANKS et al., 2002).

- **La forme soluble ob-Re** : qui se comporte comme une protéine de transport, dépourvue de domaine transmembranaire présente chez la souris. Cette iso forme est identique aux autres iso formes en amont de l'histidine 796, et possède ensuite neuf acides aminés additionnels.

Chez l'homme, une telle forme physiologique n'a pas été détectée à ce jour. Par contre, une forme soluble pathologique résultant d'une mutation du gène ob-R aboutissant à la dilution complète de l'exon 16, vient d'être décrite très récemment. Elle aboutit à une obésité familiale massive chez les sujets homozygotes, sans retard mental mais avec des anomalies endocriniennes multiples d'origine hypothalamo-hypophysaire.

- **Ob-Rc** : présente dans le cerveau, en particulier dans le cortex et le cervellé, cela indique que Ob-Rc peut agir comme protéine de transport de la leptine dans le cerveau, avec une action différente ou additionnelle à Ob-Ra (Hileman et al., 2002).
- la fonction de **Ob-Rd** et **Ob-Rf** n'est pas encore déterminée.

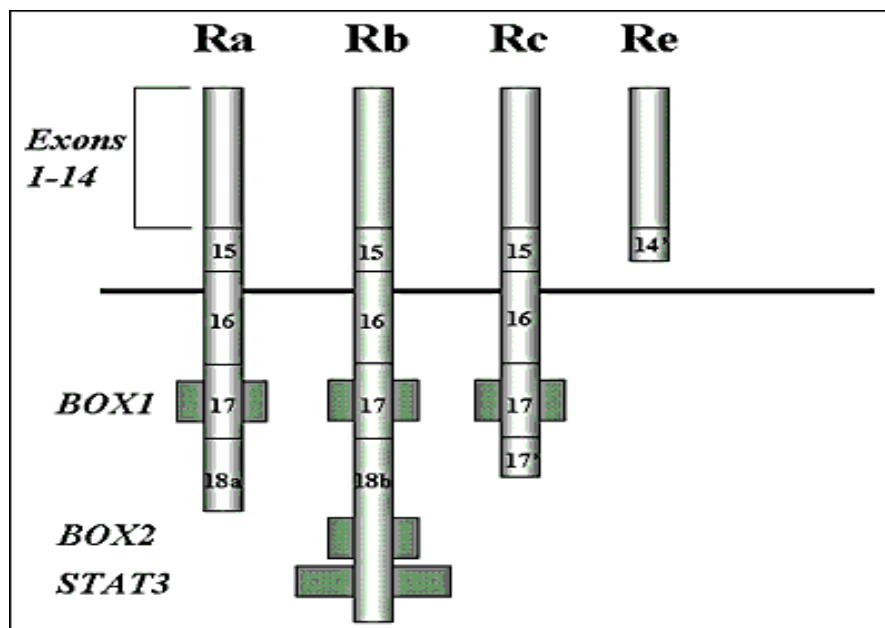


Figure 5: Récepteur de la leptine.
(TARTAGLIA et al. 1995)

BOX1 : site de liaison de JaK

BOX2, STAT3 : signalisation par STAT3

Ra : forme courte.

Rb : forme longue.

Re : forme soluble ; liaison de leptine sanguine.

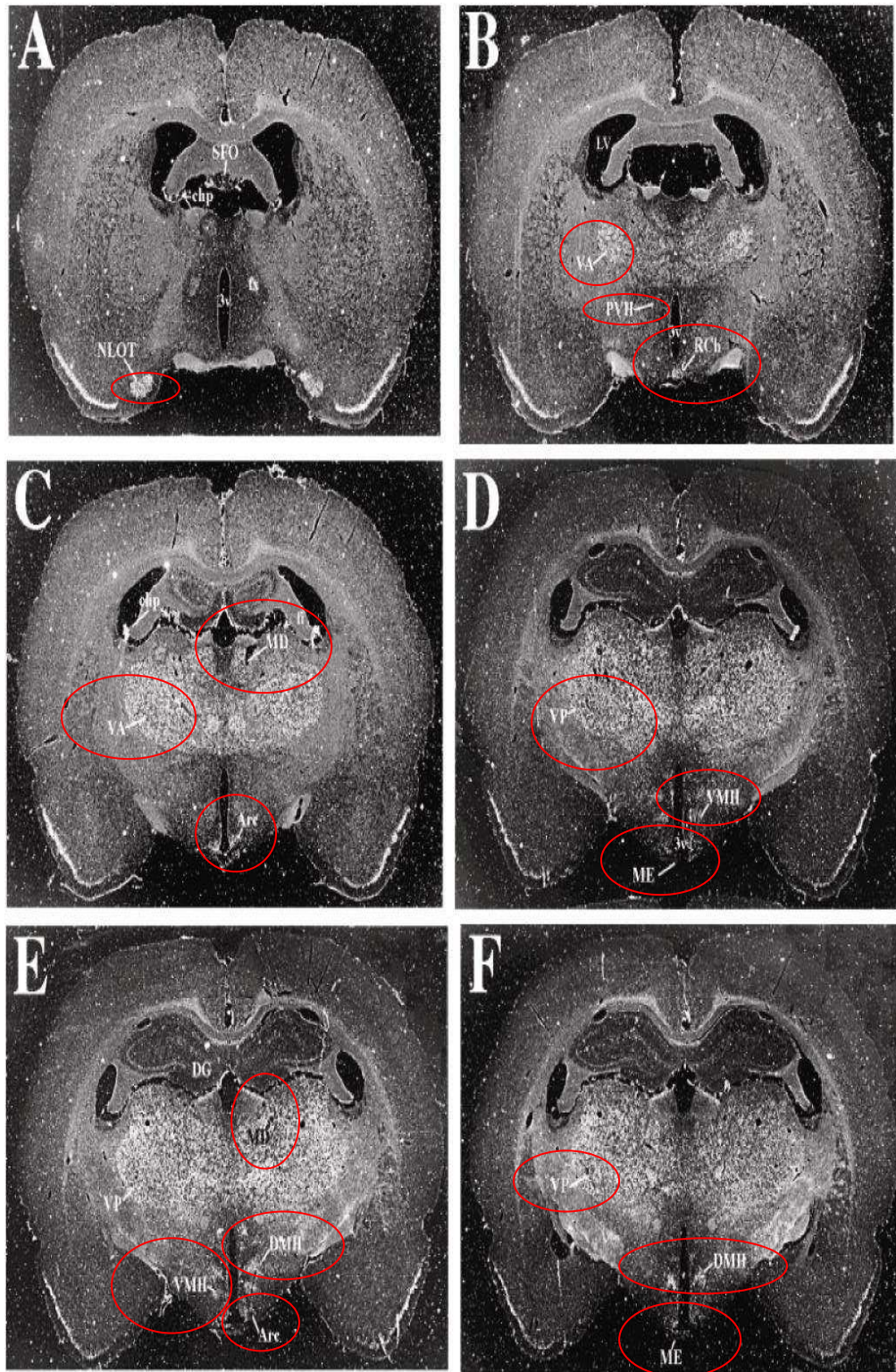


Figure 6 : Distribution des ARN messagers d'Ob-Rb dans le cerveau de rat.
(ELMQUIST et al., 1998)

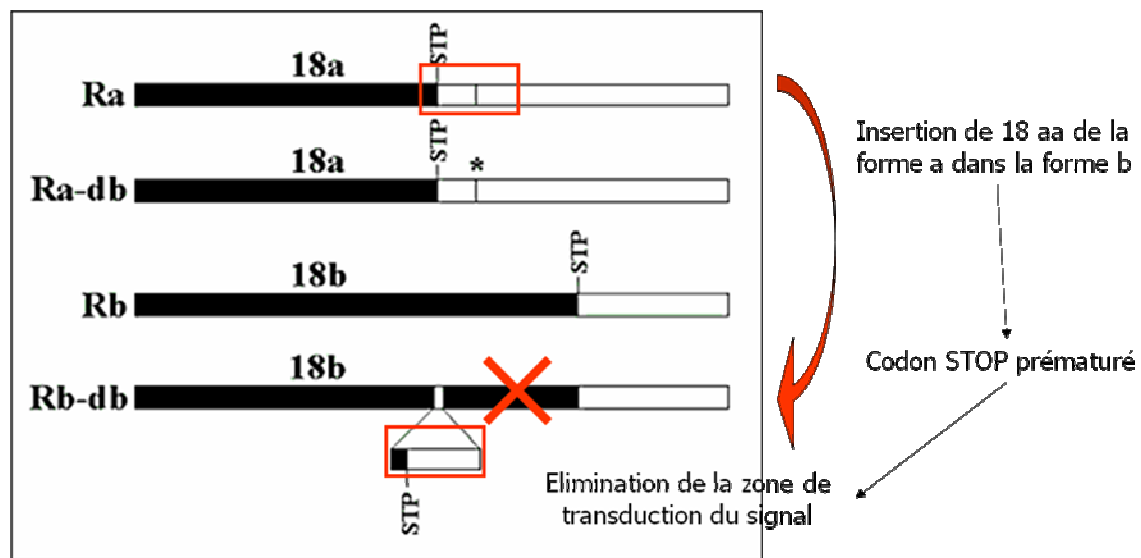


Figure 7 : Mutation du récepteur de la leptine (Ob-Rb chez la souris)
(Tricoire-Leignel ; 2002)

I. 6. Transport :

➤ Les expériences de la circulation croisée ou parabiose (HANSBERGER, 1959 , COLMAN, 1973, 1978, 1981) ont démontré que la leptine suit la voie sanguine pour arriver de ces lieux de synthèse après sa libération aux organes cibles et assurer ces rôles physiologiques.

➤ la forme circulante (soluble) de récepteur de la leptine, se comporte comme une protéine de transport de l'hormone dans le sang.

Cette protéine peut être un important régulateur et peut expliquer les variations rapides des taux de leptine qui survient, cas de satiété ou alimentation forcée (KADO et al., 2003)..

➤ Un récepteur murin cloné à partir du plexus choroïde pourrait être un transporteur de leptine, facilitant son passage à travers la barrière hémato-méningée.

I. 7. La voie de transduction :

➤ La transduction du signal par les récepteurs cytokines constitue une étape indispensable de la transmission du signal relayant les effets de la leptine, elle met en jeu la formation de complexes multimériques de différentes chaînes, ce qui conduit au recrutement de tyrosine Kinases en particulier celles de la famille JAK (Janus Kinases).

En réalité, ces récepteurs ne possèdent pas d'activité tyrosine Kinase intrinsèque mais leur domaine intracellulaire est associé à la protéine JAK (Janus Kinases) (VAISSE et al; 1997).

➤ Le mécanisme de transduction du signal par les récepteurs cytokines de la leptine se déroule en plusieurs étapes (**figure 8**) (VAISSE et al; 1997) :

- La liaison de ligand à son récepteur entraîne la dimérisation de celui-ci, en outre, elle entraîne la phosphorylation des protéines JAK (**A**).

- Les JAK ensuite fonctionnent ensuite comme tyrosine kinases, phosphorylant la chaîne intracellulaire de récepteur qui devient alors un site de liaison des protéines cytoplasmiques, les **STAT** (signale of transducer and activators of transcription) (**B**).

- Après liaison au récepteur, les STAT sont à leurs tours activées par phosphorylation (**C**).

- Après activation, les STAT forment des homo ou hétérodimères, elles sont transportées dans le noyau où elles se lient à des séquences d'ADN spécifiques et activent la transcription de gènes cibles (**D**).

➤ Seul l'isoforme qui possède un domaine intracellulaire long transmet le signal par activation de la voie de signalisation JAK-STAT, l'isoforme à domaine intracellulaire court n'est pas capable d'activer cette voie, des observations récentes suggèrent qu'elle pourrait activer la cascade des mitogène-activated protéin Kinase (MAPK) (VAISSE et al; 1997).

➤ Chez l'homme comme chez la souris, il existe sept protéines STAT différentes (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6) codées par sept gènes. la leptine entraîne l'activation des protéines STAT 3 mais pas d'autre STAT (VAISSE et al . ; 1996).

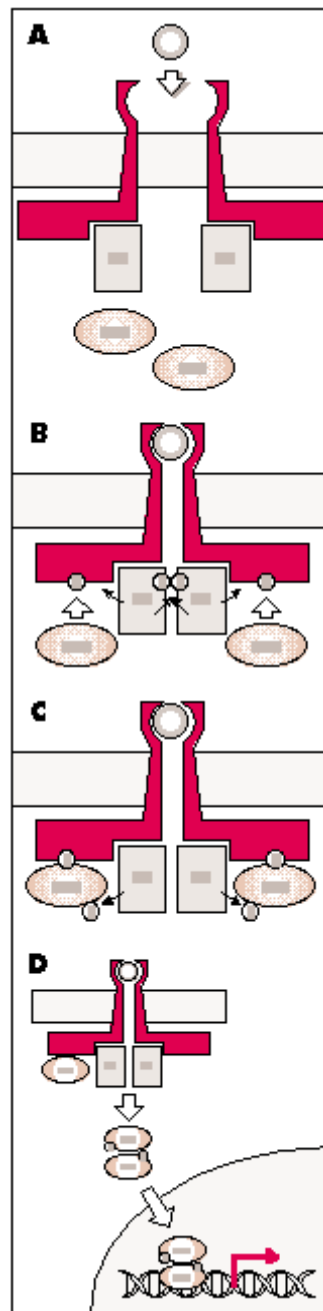


Figure 8 : Mécanisme de la transduction du signal par les récepteurs des cytokines.
(VAISSE et al; 1997).

I. 8. Rythme de sécrétion :

➤ La sécrétion de la leptine est **pulsatile** et synchronisée avec celle de l'ACTH (adenocorticotropique hormone), LH (luteinizing hormone) et du cortisol, montrant un rythme **circadien**, avec une augmentation nocturne qui atteint son pic entre 1 :00h et 2 :00h et un minimum survenant en début d'après-midi.

La demi-vie de la leptine est environ 90 minutes dans le sérum mais de 12 à 14h lorsqu'elle est mesurée dans le plasma.

Cette différence témoigne d'un mécanisme d'excrétion rénale probablement différent, selon que la leptine circule sous forme libre ou partiellement liée.

➤ La concentration plasmatique de la leptine est corrélée avec la proportion de lipides corporels et avec l'indice de masse corporelle IMC (body mass index) (CONSIDINE et al., 1996).

➤ Chez l'homme, la sécrétion de la leptine suit un rythme circadien, le maximum s'observe entre 22h00 et 03h00 et le minimum entre 08h00 et 17h00, elle est libérée sous forme pulsatile avec une fréquence élevée 32 pulses en 24 heures (LICINIO et al. ; 1997).

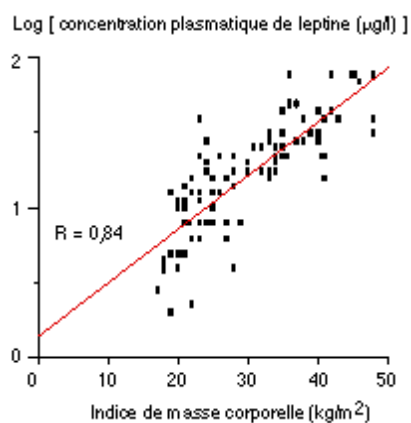


Figure 9 : Relation entre l'indice de masse corporelle (IMC : poids, en kg, divisé par la taille, en mètres, au carré) et la concentration plasmatique de leptine chez 85 femmes (CHAPMAN et al. ; 1997).

I. 9. Variation de taux de leptine :

La synthèse de la leptine, produit du gène ob sécrété par les adipocytes, est contrôlée par divers facteurs, dont les plus importants sont :

I. 9. 1. Leptinémie :

L'expression du gène de la leptine est contrôlée par la leptine elle-même, l'existence d'une boucle de régulation en retour est probable.

Deux observations militent en faveur de cette hypothèse.

Chez la souris ob/ob, l'une des deux mutations aboutissant à l'absence de protéine fonctionnelle, introduit un codon stop dans la partie codante du gène.

Chez ces animaux, l'ARNm muté est surexprimé, atteignant des niveaux d'expression vingt fois supérieure à ceux des témoins.

Cela suggère que la leptine intervienne dans le mécanisme de régulation nécessaire à l'expression normale du gène (Zhang et al. ; 1995).

La deuxième observation concerne les souris db/db, chez lesquelles un récepteur ou un émetteur de la leptine est muté, et qui synthétise également en très grande quantité l'ARNm de ob et de la protéine (HAMILTON et al. ; 1995).

Une synthèse exagérée de l'ARNm de ob est également présente dans deux modèles d'obésité chez le rat : le rat ZUCKER fa/fa, porteur d'une mutation homologue à la mutation db, le rat lésé au niveau de l'hypothalamus ventro-médian(VMH), qui est le site potentiel de l'expression de gène db/fa.

Ainsi, il semble qu'au moins un effecteur de la leptine soit également impliqué dans la régulation de l'expression du gène.

I. 9. 2. La masse corporelle grasse :

Dans les conditions de prise alimentaire régulière, la leptine reflète la proportion de tissus adipeux avec une relation exponentielle, donc il existe une relation positive entre la leptinémie et la masse corporelle grasse :

➤ si un obèse maigrit par maladie, jeûne diététique ou exercice physique, la diminution de la masse grasse s'accompagne d'une chute de la leptinémie, d'où une reprise de l'appétit et

une chute de métabolisme énergétique visant à lutter contre la perte du poids (BAUDIN, 2000).

- si le sujet grossit, les données s'inversent.

Un sujet amaigri aura donc spontanément tendance à retrouver son poids de base, tandis que l'obèse aura beaucoup de difficultés à perdre de poids.

La leptinémie est donc associée à l'index de masse corporelle et il existe de même une relation entre la leptinémie et l'adiposité (BAUDIN, 2000).

Il semble que la taille des adipocytes soit déterminante pour l'expression de l'ARN messager du gène ; les adipocytes de grande taille d'un même sujet expriment plus d'ARNm que les adipocytes de petite taille.

Parmi les explications possibles, la charge en triglycérides stockés, donc la tension des membranes servirait de signal pour le promoteur du gène Ob et des substances intracellulaires (acides gras, diacylglycérols) seraient régulateurs.

Ceci est une explication valable quand le bilan énergétique d'un sujet est équilibré (poids stable), la leptinémie reflétant alors le stock de triglycérides de l'organisme (BAUDIN, 2000).

- Quand le bilan est déséquilibré, d'autres facteurs interviennent : en effet une chute de 10% du poids corporel entraîne une chute de 53% de la leptinémie (BAUDIN, 2000).

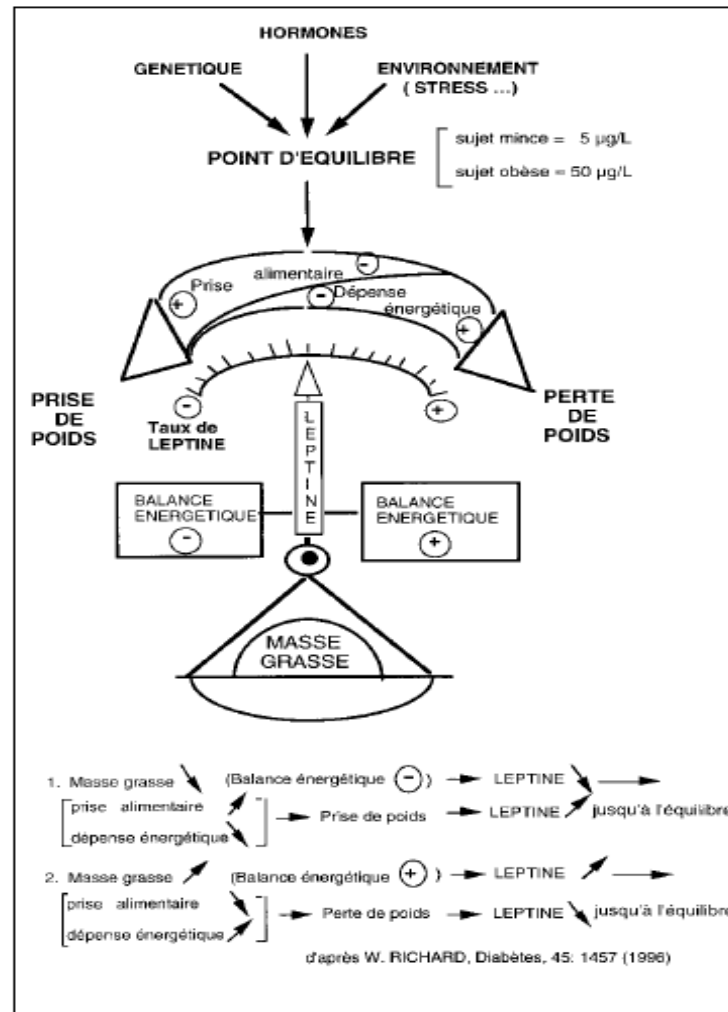


Figure 10 : Variations du taux de la leptine en fonction du poids (BAUDIN, 2000).

I. 9. 3. Le sexe :

- Lorsque les taux de la leptine sont exprimés en fonction de l'adiposité corporelle, les femelle ont des taux plus élevés que les mâles : ceci serait du aux différences dans la distribution et le type de tissus adipeux entre les deux sexes (BAUDIN, 2000).
- Certaines études ont suggéré une inhibition de la leptine par les androgènes et une stimulation par les œstrogènes (BAUDIN 2000).
- Enfin, la leptine est produite par le placenta et l'ovaire, ce qui explique l'influence de cette hormone sur la reproduction (BAUDIN, 2000).

I. 9. 4. Le développement pubertaire :

➤ Plusieurs études ont montré la différence, lorsque les taux de la leptine sont exprimés en fonction de l'adiposité corporelle, entre mâle et femelle suivant les différents stades de développement pubertaire (BAUDIN, 2000).

I. 9. 5. Le cycle nycthéral :

➤ La leptinémie varie au cours de rythme nycthéral : pic entre minuit et le début de la matinée avec des taux 35 à 100% plus haut que les taux mesurés entre midi et le milieu de l'après-midi (BAUDIN, 2000)

I. 9. 6. Le froid :

➤ L'exposition au froid influe sur l'expression du gène ob, et les résultats différents suivant l'espèce.

Une exposition de 18 heures à 4°C provoque une forte diminution de l'ARNm de ob chez les souris, cet effet étant totalement inversé par le retour au chaud.

Cependant, chez le rat, le même type d'exposition au froid ainsi qu'une exposition plus longue (3 semaines) ne provoque pas de modification de l'expression de l'ARNm de ob dans le tissu adipeux blanc.

➤ Pour l'instant, il n'y a pas d'explication à cette différence. Physiologiquement, l'adaptation au froid s'accompagne d'une augmentation de la prise alimentaire et de dépense énergétique, qui pourrait être gérée par l'organisme indépendamment d'un changement de concentration sanguine de leptine dans certaines espèces.

En fin, on peut résumer les autres facteurs de régulation de la leptinémie comme :

Stimulant :

- la prise alimentaire.
- L'insuline.
- Les glucocorticoïdes.
- L'hormone de croissance.
- Les triglycérides.
- Les endotoxines, l'interleukine1.
- L'altération de la fonction rénale.

Diminuant :

- Lejeune
- l'exercice physique
- le froid
- le neuropeptide Y.
- Le glucagon.
- Les androgènes.
- L'hormone de croissance (long terme).
- Les catécholamines.
- Les acides gras libres.
- Les acides cétoniques.

➤ Il ressort de tout ceci que la leptine est un élément à part entière de diverses voies de rétrocontrôles endocriniens et métaboliques (**figure 11**).

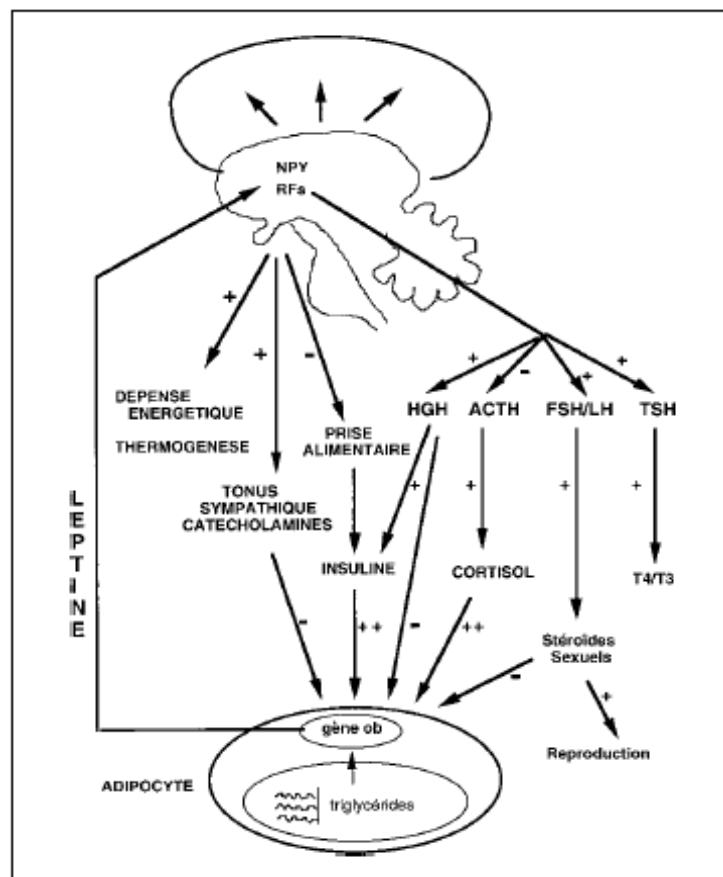


Figure 11 : variation de taux de leptine (BAUDIN 2000).

II. CONTROLE DU METABOLISME ENERGETIQUE :

Le maintien du poids corporel normal nécessite des connexions entre le système nerveux central et les tissus périphériques.

Au niveau du système nerveux central, la régulation de la prise alimentaire est sous le contrôle de l'hypothalamus qui est aussi le centre de la dissipation énergétique. Ainsi, l'hypothalamus, effectue des relations fonctionnelles avec la périphérie qui, à son tour la renseigne sur l'état de ces réserves d'énergie.

Les altérations des interactions entre l'hypothalamus et la périphérie entraînent des syndromes d'obésité dans la mesure où elles ne permettant plus le contrôle adéquat ni de la prise alimentaire ni de poids corporel.

Les expériences de parabiose (circulation croisée) ont démontré que la leptine est le principal facteur renseignant l'hypothalamus sur les réserves énergétiques essentiellement adipeuses.

L'administration de la leptine à des souris ob/ob ne produisant pas de leptine entraîne :

- une diminution de leur poids de l'ordre de 20-40%.
- une diminution de la prise alimentaire.
- une élévation des dépenses énergétiques.

Ces constatations montrent que la leptine exerce une influence inhibitrice sur le volume des réserves énergétiques par une double action en:

- ✓ réduisant la prise alimentaire.
- ✓ modifiant le métabolisme énergétique.

II.1. Action centrale de la leptine :

La leptine a un rôle essentiel dans le développement des projections « métaboliques » du noyau arqué hypothalamique, qui n'est pas protégé par la barrière hémato-encéphalique, peut être atteint facilement par la leptine, dont les récepteurs sont fortement exprimés dans le noyau (BOURET et al; 2004).

L'absence de leptine durant les premières semaines de vie postnatale altère de façon permanente la formation des projections entre le noyau arqué et :

- le noyau dorsomédian (structure excitatrice du comportement alimentaire).
- le noyau paraventriculaire (structure excitatrice du comportement alimentaire).
- l'aire hypothalamique latérale (le centre de l'appétit).

Ces projections, chez l'adulte, véhiculeront le signal anorexigène de la leptine (ELMQUIST et al. ;1999).

L'injection périphérique de leptine permet de restaurer une densité normale de ces projections, mais uniquement si l'hormone adipocytaire est injectée durant les premières semaines de vie postnatale, c'est-à-dire au moment où survient physiologiquement un « pic » de leptine circulante chez l'animal normal (AHIMA et al. ;1998). Si elle est administrée en dehors de cette période, elle n'a qu'un effet très partiel (**figure12**).

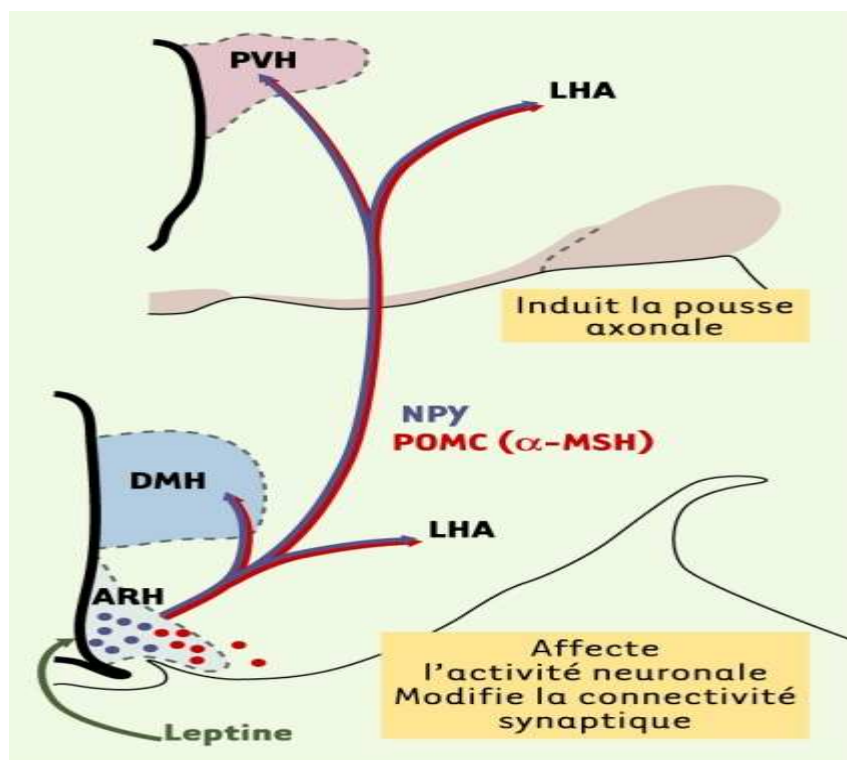


Figure12 : action centrale de la leptine.

(AHIMA et al. ; 1998)

II .2. Action de la leptine sur la prise alimentaire :

La leptine est ***un facteur de satiété***, sécrétée essentiellement par le tissu adipeux et l'estomac.

La leptine produite par l'estomac se distingue de la leptine adipocytaire par sa mobilisation rapide au cours du repas (ATTOUB et al ; 1999) et sa sécrétion principalement exocrine (BADO et al, 1998). La différence dans la cinétique de sécrétion postprandiale implique des systèmes de régulation et des fonctions différentes pour ces deux pools de leptine.

La sécrétion rapide, à partir du pool gastrique, servirait à la gestion efficace de l'absorption intestinale des nutriments et la sécrétion tardive, à partir du pool adipocytaire, à celle du stockage et de l'utilisation des réserves énergétiques.

II .2.1. La leptine adipocytaire :

La leptine inhibe la prise alimentaire par un contrôle d'un réseau neuropeptidergique et hormonal.

L'effet de l'hormone résulte d'une stimulation des circuits anorexigènes (α -MSH, CART « *cocaine and amphetamine-regulated transcript* ») et / ou d'une inhibition des circuits orexigène (NPY, AGRT « *agouti related transcript* ») suivant une hiérarchie qui reste à déterminer.

Certains autres neuropeptides tels que le GLP-1 (glucagon-like peptides) (GOLDSTONE et al ; 1997), la galanine, MCH (melanin-concentrating hormone) (SAHU ; 1998) et l'orexines, ont été également identifiés comme cibles hypothalamiques potentielles de la leptine.

Jusqu'à présent l'étude s'est concentrée sur les relations leptine -NPY - α -MSH.

II .2 .1.1. Leptine –NPY:

La relation entre la leptine facteur de satiété et NPY (fort stimulateur de la prise alimentaire synthétisé dans le noyau arqué présent en grande quantité dans l'hypothalamus) a un rôle majeur dans l'homéostasie pondérale et le contrôle de poids corporel (ISABELLE et al, 1998).

L'injection périphérique, répétée de la leptine chez les rongeurs induit la diminution de concentration hypothalamique de NPY (STEPHENS et al ; 1996).

De plus, une injection de leptine dans le système ventriculaire cérébral chez le rat produit une diminution de la concentration de NPY dans le noyau arqué et dans le noyau paraventriculaire, accompagnée d'une diminution de la prise alimentaire et de poids corporel qu'est fonction de la dose de la leptine injectée (CUSIN et al, 1996). L'administration continue de la leptine par voie intra-cérébro-ventriculaire (sans libération de leptine en périphérie) conduit également à des altérations hormono-métabolique chez le rat (CUSIN et al ; 1998) :

- ✓ une diminution de l'insulinémie basale.
- ✓ une diminution de la concentration de la leptine circulante.
- ✓ une diminution de métabolisme du glucose dans le tissu adipeux
- ✓ une augmentation du métabolisme global du glucose.
- ✓ une augmentation du métabolisme du glucose dans la masse musculaire

La plupart des événements hormono-métaboliques engendrés par l'injection centrale de leptine sont l'image en miroir de ceux qui sont provoqués par l'injection centrale de NPY.

La leptine étant globalement catabolique « amincissante ».

Le NPY anabolique « induisant une augmentation du poids ».

Donc, Lorsqu'un animale a faim, la concentration de NPY hypothalamique augmente (DRYDEN et al. ; 1994) ce qui stimule la prise alimentaire, l'activité du nerf vague et la sécrétion d'insuline, ainsi que l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Ces modifications de la répartition des nutriments, en faveur de leur dépôt dans le tissu adipeux en dépend de leur utilisation, notamment par le muscle, elles entraînent également une sécrétion de leptine qui, se liant à son récepteur hypothalamique, effectue un rétrocontrôle négatif provoquant une diminution de

la concentration de NPY et par la suite une diminution de la prise alimentaire.

Cette boucle entre **la leptine** et **NPY** fonctionne harmonieusement chez l'animal.

II. 2. 1.2. Leptine-mélanocortine :

La relation entre la leptine et la mélanocortine (α -MSH ; inhibiteur de l'ingestion alimentaire) dans le contrôle pondéral, a été sujet de plusieurs études :

- La voie mélanocortinèrgique impliquant les récepteurs centraux de la mélanocortine, MC4-R est un médiateur de l'effet de la leptine sur la prise alimentaire.

La leptine favorise indirectement l'activation des MC4-R en contrôlant négativement la production de la protéine-agouti antagoniste de la mélanocortine, sur le MC4-R. Cette information est venue de l'observation que l'ARNm de la protéine agouti, est surexprimé dans l'hypothalamus des souris ob/ob dépourvues de leptine (SHUTTER, 1997).

- La leptine agit également par une stimulation de la production d' α -MSH, en effet certains neurones a proopiomélanocortines (POMC) précurseur de l' α -MSH expriment la forme longue du récepteurs de la leptine (CHEUNG et al; 1997) impliquée dans la transmission du signal, et l'administration de la leptine augmente l'ARNm de la POMC dans le noyau arqué de l'hypothalamus où sont localisé ces neurones (SCHWARTZ et al; 1997).

Enfin, une étude récente rapporte que l'administration intra-cérébroventriculaire d'un inhibiteur pharmacologique des récepteurs de mélanocortine, le SHUg119, annule l'effet anorexigène de la leptine chez le rat (SEELEY et al ; 1997).

II. 2. 1. 3. Leptine –glucocorticoïdes :

L'injection d'une faible dose de leptine dans le ventricule cérébral du rat normal ne produit qu'un effet modeste de diminution de la prise alimentaire et du poids corporel, cette même dose injectée chez le rat surrénal ectomise entraîne une diminution considérable de la prise alimentaire accompagnée d'une perte de poids très importante.

De plus, un traitement de substitution par les glucocorticoïdes du rat surrénalectomise

restaure une réponse normale à la leptine (ZAKRZEWSKA et al; 1997).

Donc l'absence de glucocorticoïdes augmente la sensibilité à la leptine.

En effet, comme le NP Y et la leptine (KING et al ; 1985) ayant des effets opposés, les glucocorticoïdes jouent un rôle modulaire dans la relation système nerveux central et périphérique en favorisant l'effet de NPY et en limitant ceux de la leptine.

II. 2. 1. 4. Leptine-corticolibérine :

Pour inhiber la prise alimentaire, la leptine favorise une augmentation de la corticolibérine (CRH, corticotropin releasing hormone ou CRF, corticotropin releasing factor) hypothalamique inhibitrice de la prise alimentaire, cette augmentation est concomitante à la diminution de NPY (SCHWARTZ et al ; 1996).

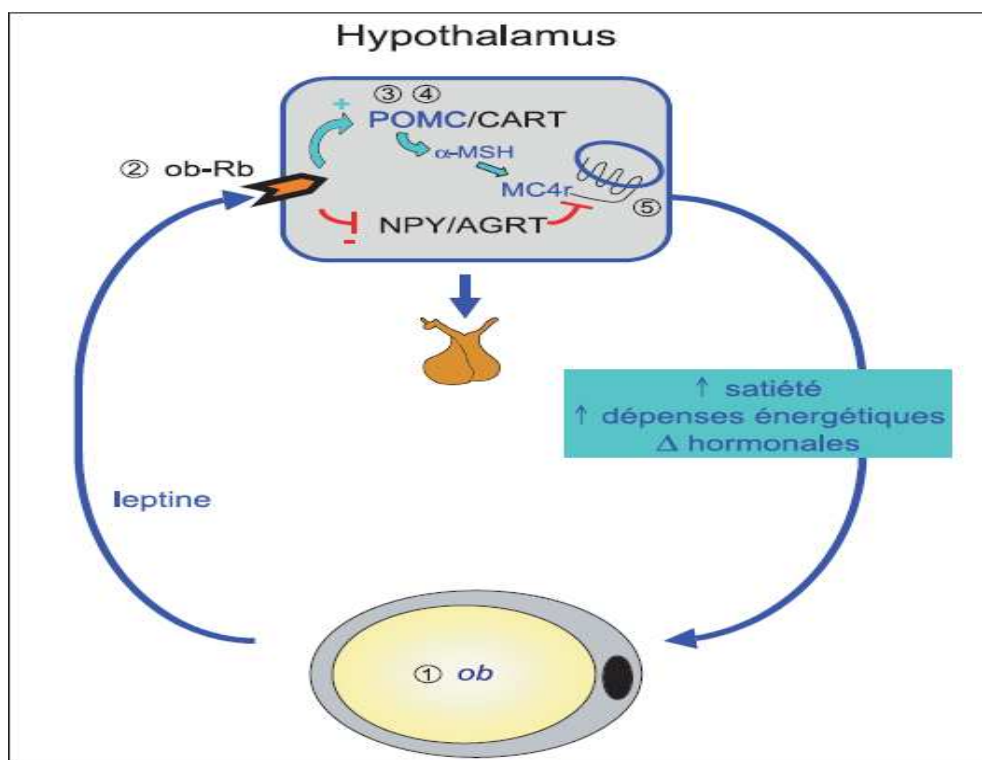


Figure 13 : Action de la leptine dans le contrôle du poids corporel.

(BRICHARD ; 2002)

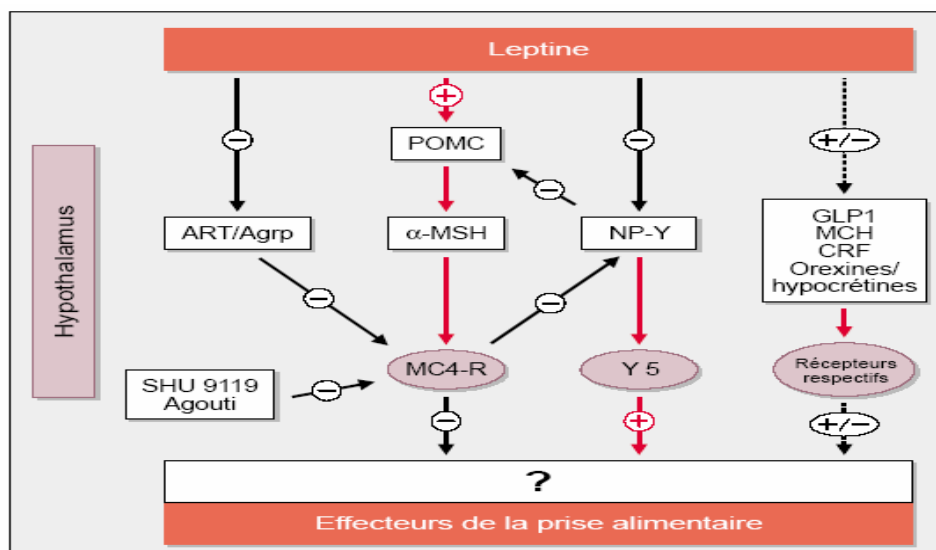


Figure14 : L'action de la leptine sur les neuropeptides hypothalamiques
(GILLES et al ; 1999)

II. 2. 2. Effets de la leptine produite par l'estomac :

La leptine est synthétisée et sécrétée par l'épithélium fundique de l'estomac chez le rat (BADO et al., 1998) et chez l'homme (SOBHANI et al.;2000).

Le pool gastrique de leptine, n'est pas totalement dégradé dans le suc gastrique (même à pH 2), il est transité par le duodénum sous forme libre et liée à des macromolécules de haut poids moléculaire (GUILMEAU et al; 2003) et atteint le côlon sous forme biologiquement active.

Les récepteurs de la leptine sont présents le long de l'intestin à l'apex des entérocytes (BUYSE et al ; 2001, BARRENETXE et al ; 2002) ils sont des cibles privilégiées de la leptine circulant dans la lumière intestinale.

La leptine gastrique induit la satiété post prandiale par deux voies d'action :

- Une action neurocrine via l'activation de ses récepteurs localisés dans les afférences viscéro-sensitives vagales.
- Une action paracrine via une augmentation de l'absorption intestinale des protéines

La leptine gastrique, peut également passer dans la circulation porte, véhiculée jusqu'au foie où elle contrôle le métabolisme hépatique.

II. 3. Dépenses énergétiques :

Les lipides représentent la principale réserve d'énergie dans l'organisme.

La production et la sécrétion de la leptine sont influencées par la quantité de triglycérides stockés dans les adipocytes, ce qui signifie que la leptinémie est proportionnelle à la quantité de tissu adipeux.

L'élévation de la leptinémie accroît la dépense d'énergie en augmentant (HALAAS et al. ; 1997, CLARK et al. ; 1984) :

II. 3. 1. La thermogénèse : par une augmentation de l'expression des protéines découplantes, UCP1 dans le tissu adipeux brun (BOUILLAUD et al. ; 1986), UCP2 dans le tissu adipeux blanc et dans le foie (FLEURY et al. ; 1997), UCP3 dans le tissu adipeux brun et dans le muscle (BOSS et al. ; 1997).

L'UCP (UnCoupling Protéine) ou la thermogénine est une protéine mitochondriale responsable de découplage de l'énergie (libérée par l'oxydation des acides gras) à la phosphorylation oxydative et de la convertir en chaleur.

II. 3. 2. L'oxydation des acides gras : dans les différents tissus de l'organisme principalement dans le foie et le muscle.

Au niveau du muscle squelettique, la leptine stimule de façon sélective la phosphorylation et l'activation des sous unités alpha deux de l'enzyme AMPK (alpha 2 AMPK) pour donner AMPK-P qui (JACQUELINE, 2004) :

- ✓ inhibe l'activation de l'enzyme Acétyl-CoA Carboxylase (ACC) (responsable de transformation de l'Acétyl-CoA en Malonyl-CoA) et par conséquence stimule l'oxydation des acides gras.

- ✓ empêche l'accumulation de lipides intramyocytaires.

Au niveau du foie la leptine (JACQUELINE, 2004) :

- ✓ favorise l'oxydation des acides gras par l'activation de l'AMPK (même mécanisme que le muscle squelettique).

- ✓ inhibe la néoglucogenèse.

- ✓ empêche la stéatose hépatique.

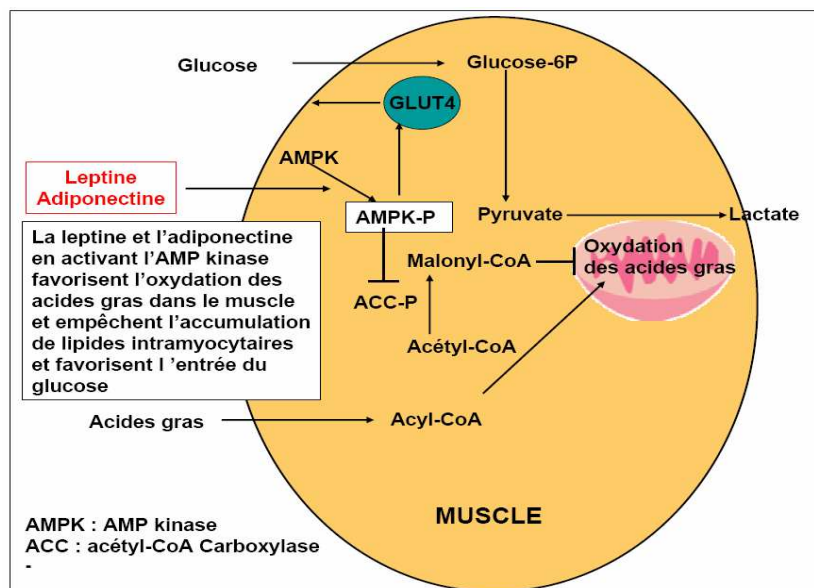


Figure15 : Action de la leptine sur l'oxydation des acides gras dans le muscle.
(JACQUELINE, 2004)

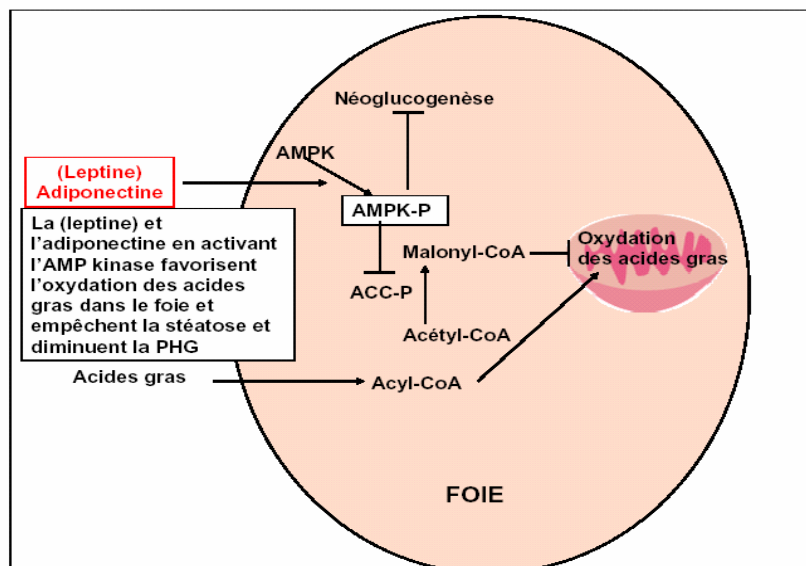


Figure16 : Action de la leptine sur l'oxydation des acides gras dans le foie.
(JACQUELINE, 2004).

II. 4. Action sur le choix alimentaire :

La leptine favorise la prise énergétique lipidique au détriment de la prise glucidique. Cette modification pourrait s'expliquer par l'interaction entre la leptine et l'insuline. En effet la leptine inhibe la production d'insuline par les cellules pancréas. L'animale bascule d'un métabolisme glucidique vers un métabolisme lipidique (WETZLER et al., 2003).

II. 5. L'obésité :

L'altération de la fonction adipostatique de la leptine est responsable d'un syndrome de l'obésité qui se manifeste essentiellement par une hyperphagie, un développement important de la masse adipeuse. Cette altération peut avoir différentes origines :

II.5. 1. Un défaut de sécrétion de la leptine par le tissu adipeux : (cas des souris ob/ob)

Une mutation de gène Ob du tissu adipeux conduisant à une absence totale de leptine circulante. Dans le SNC, les récepteurs de la leptine sont normaux mais demeurent inoccupés, ainsi, aucun rétrocontrôle négatif ne peut s'exercer et la concentration de NPY hypothalamique demeure élevée.

II.5. 2. Un défaut de récepteur de la leptine :(Cas des souris db/db)

La concentration de la leptine circulante ainsi que son expression dans le tissu adipeux sont élevés (MAFFEI et al ; 1995) suite a une surexpression de gène ob dans le tissu adipeux. le gène Ob ne présent aucune mutation.

C'est le gène codant pour le récepteur de la leptine qui contient une mutation. Dans le cas de la souris obèse db/ db, la mutation du gène codant pour le récepteur transforme la forme longue du récepteur de l'hypothalamus en forme courte (CHEN et al ; 1996, LEE et al ; 1996) incapable de transmettre un signal intra-cellulaire adéquat par activation de STAT3 dans l'hypothalamus (VAISSE et al ; 1996). Chez le rat obèse fa/ fa, la mutation du gène codant pour le récepteur de la leptine provoque une altération du domaine extra-cellulaire de toutes les isoformes du récepteur de

la leptine, longues et courtes (PHILLIPS et al ; 1996, CHUA et al ; 1996). Chez la souris db/ db comme chez la ratte fa/ fa, la leptine, malgré ses concentrations plasmatiques élevées, est incapable d'agir au niveau central en raison de l'altération structurale de son récepteur. L'augmentation des concentrations plasmatiques de la leptine signe ce que l'on nomme *une résistance à la leptine*.

II.5. 3. Un défaut de transport de leptine à travers la barrière hémato-encéphalique :

L'hypothèse a été formulée que si les humains obèses, et les souris rendues obèses par leur régime alimentaire, ont une moindre sensibilité à la leptine, cela pourrait provenir d'un problème dans le mécanisme de transport de la leptine à travers la barrière sang cerveau. L'étude montre en effet chez une souris de ce type âgée de 12 mois, que le passage de la leptine dans le liquide céphalo-rachidien est réduit 2/3, même en diminuant le taux de leptine circulante, le passage de la leptine à travers la barrière céphalo-rachidienne reste beaucoup plus bas que chez une souris non obèse, ce qui montre que le phénomène n'est pas dû à la saturation des récepteurs de leptine secondaire à un taux de leptine élevé comme on l'avait d'abord pensé, mais à une capacité affaiblie pour la barrière sang-cerveau de transporter la leptine. C'est sous cet éclairage nouveau qu'apparaît une nouvelle forme d'obésité, liée à un défaut de leptine par la barrière sang cerveau vers le liquide céphalo-rachidien, provoquant une insensibilité à la leptine et conduisant par conséquent à l'obésité (LIN, 1999).

III. LA REPRODUCTION :

Outre son rôle dans la satiété, l'équilibre énergétique et la thermorégulation, la leptine tient une place centrale dans le développement et la régulation de la reproduction.

L'existence d'un modèle animal présentant une mutation homozygote inactivatrice du gène *ob*, la souris *ob/ob*, a été fondamentale pour la compréhension des liens entre tissu adipeux et axe reproductif. La souris *ob/ob* est infertile et présente une interruption majeure de la spermatogenèse, due à une insuffisance 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, MOUNZIH et al. ; 1997). En revanche, la seule restriction calorique n'est pas capable de rétablir la fonction reproductive, ce qui 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.

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.

La leptine pourrait jouer donc un rôle majeure dans la reproduction, en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG), la puberté, la gestation et la lactation.

III. 1. Leptine et l'hypothalamus :

la leptine stimule, par l'intermédiaire de son récepteur *ob-Rb*, la fonction de reproduction, en agissant sur la régulation de la sécrétion de LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*), sachant que la forme *ob-Rb*, seule à posséder un domaine intracellulaire long, semble essentiellement localisée dans l'hypothalamus, au niveau des aires impliquées dans la régulation de l'homéostasie générale (noyau arqué, noyaux dorso-et ventromédian, noyau para-ventriculaire).

Tout d'abord, l'activation de neurones hypothalamiques a été mise en évidence par l'augmentation des niveaux d'immunoréactivité de *c-Fos*, chez le rat, après injection de leptine par voie intraveineuse ou intra-péritonéale.

Les aires stimulées correspondent à celles dans lesquelles le récepteur *Ob-Rb* a été localisé, excepté le noyau arqué (ELMQUIST et al; 1997).

Il est encore difficile de déterminer si les actions de la leptine ont lieu directement sur

les neurones sécrétant la GnRH (LHRH) ou à travers un circuit inter neuronal.

Des études de double marquage chez le rongeur et le primate n'ont pas mis en évidence de co-expression de GnRH (LHRH) et de Ob-R dans les corps cellulaires, bien que l'expression de leur gène ait été mise en évidence (ZAMORANO et al., 1997).

L'hypothèse de double action de la leptine (directe et indirecte) au niveau de l'hypothalamus est donc envisageable (FINN et al, 1998).

✓ Une action directe de la leptine sur l'hypothalamus, par l'intermédiaire de la forme longue du récepteur, module la sécrétion de GnRH (LHRH) en faveur d'une action stimulatrice sur la fonction de reproduction (YU et al, 1997).

✓ Une action indirecte sur la sécrétion de GnRH (LHRH) par l'intermédiaire de plusieurs facteurs :

- une première voie d'action possible est celle du NPY qui est un inhibiteur puissant de la libération de GnRH (LHRH) (KALRA et al, 1993) présent dans certains neurones du noyau arqué (MERCER et al, 1996). La leptine pourrait ainsi lever l'inhibition de la libération de la GnRH (LHRH) par l'inhibition du NPY.

- une deuxième voie d'action possible est celle des neurones à (POMC), précurseur de l' α -MSH, molécules inhibitrices de la libération de la GnRH (LHRH). La leptine est un activateur de l'expression du gène de POMC qui conduit à une action inhibitrice de la sécrétion de la LH (CHEUNG et al., 1997).

- En fin, l'action de la leptine pourrait également passer par la CRH (*corticotrophin releasing hormone*) molécules inhibitrices de la libération de la LHRH (MAEDA et al; 1996). La leptine stimule la CRH et conduit à une action inhibitrice de la LHRH (MERCER et al, 1996).

Néanmoins, la leptine semble être un activateur de l'expression des gènes de la POMC (CHEUNG et al, 1997) et de la CRH (SCHWARTZ et al, 1996) et, paradoxalement, ces stimulations devraient conduire à une action inhibitrice sur la sécrétion de LH. Compte tenu de l'effet global stimulateur de la leptine sur l'axe reproducteur, ces deux voies de régulation sont, si elles existent, probablement secondaire.

- Le peptide *Cocaine-and Amphetamine-Related Transcript* (CART) inhibiteur endogène de la prise alimentaire (KRISTENSEN et al., 1998) est impliqué dans l'accélération de la sécrétion pulsatile de la GnRH (LHRH) et est régulé par la leptine. De façon intéressante, les anti-CART peuvent annuler les effets stimulateurs de la leptine sur

la pulsatilité de GnRH (LHRH) dans des explants hypothalamiques de rat péripubertaire (LEBRETHON et al, 2000).

In vitro des concentrations de leptine subnanomolaires stimulent la libération de GnRH (LHRH) (YU et al; 1997). Par ailleurs, des concentrations plus élevées de leptine (de l'ordre de la micromolaire) suppriment cette sécrétion.

III. 2. Leptine et l'hypophyse :

L'action directe de la leptine sur l'hypophyse a été moins étudiée. Des chercheurs avaient préalablement montré que les souris ob/ob souffraient d'un défaut de la fonction hypophysaire, même après administration de GnRH (LHRH) (SWERDLOFF et al, 1978).

Plus tard, d'autres chercheurs ont montré que l'ajout de leptine à des explants d'antéhypophyses en culture induit une augmentation de la sécrétion de LH et de FSH (YU et al, 1997).

L'ARNm codant pour ob-R est présent dans l'hypophyse de rat adulte, l'hypophyse fœtale humaine et dans les adénomes hypophysaires et dans les cellules gonadotropes de l'hypophyse ovine (IQBAL et al ; 2000).

De plus, l'expression des isoformes longues et courtes de ob-R et de la leptine dans le tissu hypophysaire humain normal et tumoral (SHIMON et al. ; 1998) a été mise en évidence.

Ces données suggèrent que la leptine pourrait réguler la fonction hypophysaire par des mécanismes endocrine et/ou paracrines-autocrines.

Des études *in vitro* ont montré que l'incubation de tissu hypophysaire de rat avec la leptine induit la libération de gonadotrophines de façon dose-dépendante, à doses très faibles, on observe un effet stimulateur qui disparaît à des doses plus fortes (YU et al ; 1997).

Cela indique que la leptine, à des concentrations physiologiques, influence positivement la fonction des cellules gonadotropes, amplifiant les actions stimulatrices sur l'axe reproductif exercées au niveau hypothalamique, En revanche, à des concentrations plus élevées (telles qu'on les trouve chez les patients obèses), la leptine pourrait réduire la fonction reproductive au niveau hypophysaire.

III. 3. Leptine et les 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).

III. 3. 1. Leptine et ovaire :

In vitro, 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 par l'insuline dans des cellules isolées de la granulosa bovine (SPICER, FRANCISCO; 1997).
- ✓ prévient la sécrétion de la progestérone et de l'androsténone dans des cellules isolées de la thèque bovine (SPICER, FRANCISCO ; 1998).
- ✓ empêche la libération de l'œstradiol par les cellules de la granulosa de rat en culture (ZACHOW, MAGOFFIN ; 1997).

En accord avec ces données, 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 stimulée par la FSH (*follicle-stimulating-hormone*) et l'IGF-1(*insuline growth factor*). (AGARWAL et al; 1999).

Ces observations indiquent que la leptine, à des concentrations identiques à celles retrouvées chez les femmes obèses, peut interférer avec la production d'œstradiol par le follicule dominant *in vitro*, soit directement, soit par la réduction des substrats androgéniques dérivés des cellules de la thèque. De plus, l'excès de leptine pourrait altérer la réponse ovarienne aux stimuli trophiques (pour exemple : IGF-1), produits par le follicule dominant. Si des niveaux élevés de leptine interfèrent avec le développement du follicule dominant, un stimulus adéquat pour la sécrétion de la LH devient impossible, et cela peut déterminer l'anovulation. A l'appui de cette hypothèse, des études récentes ont montré que l'administration *in vivo* de leptine à des rates immatures et l'exposition *in vitro* des ovaires intacts à la leptine provoquent un déclin important de la capacité d'ovulation (DUGGAL et al ; 2000). Globalement, ces données pourraient expliquer l'incidence élevée de dysfonctions reproductives ainsi que la reprise de l'ovulation après perte de poids chez la patiente obèse.

L'Ob-R est aussi exprimé dans les ovocytes, dans les cellules endothéliales et dans le corps jaune. L'expression ovarienne de leptine et de 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, comme la maturation ovocytaire, l'angiogenèse, la rupture folliculaire et la formation du corps jaune (RYAN et al, 2003).

III. 3. 2. Leptine et testicule :

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 et non saturable (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, ainsi que moduler le contrôle de la production d'androgènes induite par les gonadotrophines (la leptine exerce une inhibition rapide et dose-dépendante de la production de testostérone) (CAPRIO, 2004).

III. 4. Leptine et puberté :

La puberté correspond à la période de la vie pendant laquelle l'organisme acquiert la capacité de se reproduire. Elle se caractérise par une augmentation des concentrations des gonadotrophines hypophysaires et des hormones stéroïdes sexuelles qui vont permettre le développement des gonades, l'apparition des caractères sexuels secondaires et la maturation de la fonction reproductrice. Ces modifications hormonales sont sous le contrôle de neurones hypothalamiques qui sécrètent la GnRH.

Une augmentation de l'activité fonctionnelle de ces neurones est nécessaire au déclenchement de la puberté (STYNE ; 1994). Les facteurs agissant sur les neurones qui produisent la GnRH et qui sont responsables de l'induction de la puberté restent mal connus. On sait cependant depuis longtemps que le déclenchement de la puberté est influencé par les conditions

nutritionnelles, la proportion de graisse et/ou la répartition de la graisse dans l'organisme. La carence alimentaire entraîne un retard dans l'apparition de la puberté, et une infertilité est souvent observée chez les animaux ayant un faible pourcentage de masse adipeuse (TARIK et al; 1998).

L'hypothèse d'une masse adipeuse critique, nécessaire au déclenchement de la puberté, a été proposée (FRISCH, REVELLE ; 1970). Cependant, le lien moléculaire entre masse adipeuse et hormones gonadotrophiques a longtemps fait défaut et cette hypothèse est restée largement controversée (SCOTT, 1982).

Le phénotype reproductif des souris ob/ob et db/db, infertiles et incapables de maturation sexuelle, a indiqué clairement que la leptine pourrait influencer le début de la puberté.

Il y'a encore de nombreuses controverses complexes de la puberté aux modifications de signaux isolés, notamment à celles de la leptine. Il est déjà bien connu que la restriction calorique retarde le début de la puberté et que la réalimentation abolit ce retard. De plus, les modèles animaux et les patients atteints de déficience en leptine sont incapables d'arriver à la puberté (CAPRIO, 2004).

Le traitement par leptine peut rétablir la sécrétion pulsatile des gonadotrophines (FAROOQ et al ; 1999), caractéristique de la phase précoce de la puberté. La souris femelle transgénique, qui représente un modèle *in vivo* d'hyperleptinémie chronique en l'absence de tissu adipeux, arrive précocement à la puberté (YURA et al ; 2000). Les données sur l'effet de l'administration de leptine sur le début de la puberté sont controversées. D'une part, il a été montré que l'administration intracérébro-ventriculaire de leptine prévenait le retard de l'ouverture vaginale induit par la restriction calorique chronique chez le rat (AHIMA et al; 1996). En revanche, dans un autre modèle, des taux artificiellement élevés de leptine n'étaient pas suffisants pour abolir le retard du déclenchement de la puberté dû à la restriction calorique (CHEUNG et al., 1997). Il reste aussi à savoir, si la leptine agit comme un facteur permissif (médiateur tonique), dont les concentrations au-dessus d'un seuil critique sont nécessaires pour la puberté, ou plutôt comme un déclencheur (médiateur phasique), qui détermine la crise pubertaire par une hausse de sa concentration à un moment précis lors du développement.

La corrélation temporelle entre l'élévation des concentrations de leptine et le début de la pulsativité de la LH pendant la puberté a été étudiée chez plusieurs espèces.

✓ Chez l'homme, les taux de leptine augmentent d'environ 50% avant le début de la puberté et diminuent ensuite jusqu'au niveau basale (MANTZOROS et al ; 1997).

✓ Chez le singe, les données sont plus controversées. Plusieurs études (SUTER et al. 2000) ont montré que les niveaux de leptine ne changent pas significativement chez le singe

Rhésus autour de la puberté. En revanche, une étude conduite chez le singe castré a montré une hausse des taux nocturnes de leptine juste avant l'augmentation pré-pubertaire nocturne de la libération pulsatile de LH, accompagnée par une augmentation nocturne importante de GH et d'IGF-1. Il n'est pas aisé de déterminer si les deux signaux métaboliques agissent de concert ou si l'un d'entre eux possède un rôle prédominant.

✓ Chez le rongeur, les concentrations de leptine ne varient pas de façon majeure au cours de la maturation sexuelle, ce qui suggère que la leptine n'est pas le déclencheur principal de la puberté, mais qu'elle y joue plutôt un rôle permissif (CHEUNG et al; 2001).

Le dimorphisme sexuel des concentrations de leptine devient après la puberté. Chez l'homme, les niveaux de leptine augmentent pendant l'enfance, atteignent un pic dans les phases précoces de la puberté pour décliner ensuite, alors qu'ils augmentent de façon constante pendant la maturation sexuelle chez la femme. Par conséquent, les niveaux de leptine sont trois à quatre fois plus élevés chez la femme que chez l'homme. Les raisons n'en sont pas très claires.

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 ajustement 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 *in vitro* 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).

La puberté représente donc un moment critique dans le dimorphisme sexuel concernant la relation entre l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG) et la leptine, les différences hormonales à l'âge adulte régulant de façon opposée la sécrétion de leptine dans les deux sexes.

III. 5. Leptine et gestation :

Chez la souris ob/ob, l'obésité est associée à la stérilité ; l'administration de leptine lui permet non seulement de retrouver un poids normal mais restaure aussi la fertilité et partiellement la lactation. Le maintien de l'état gestationnel ne paraît pas, en revanche, affecté par l'absence de leptine (CAPRIO, 2004).

Un rôle de la leptine dans la gestation a été envisagé, principalement à partir de données décrivant l'augmentation de sa concentration dans le plasma périphérique maternel. La démarche a été de rechercher d'autres sites de production et d'action de cette protéine en particulier au sein de l'unité foeto-placentaire.

✓ *Chez la souris :*

Une augmentation importante des concentrations plasmatiques maternelles de leptine a été observée à partir de la mi-gestation (GAVRILOVA et al; 1997). Cette hyperleptinémie, maximale en fin de gestation, serait significative d'une situation de résistance chez la mère à l'action de la leptine au moment où les besoins nutritionnels du fœtus deviennent les plus intenses. Elle serait due à la liaison de la leptine à une isoforme soluble du récepteur ob-Re, produite en quantité importante par le placenta en fin de gestation. La formation accrue du complexe leptine-protéine de liaison, conférant à la leptine une grande stabilité, serait seule responsable de l'état d'hyperleptinémie.

Les transcrits du gène de la leptine n'ont été détectés ni dans le placenta ni dans les membranes fœtales et n'étaient pas augmentés dans le tissu adipeux maternel. Ces résultats contrastent avec ceux d'une autre équipe (HOGGARD et al ; 1997) qui a mis en évidence chez la souris une présence notable des ARNm du gène de la leptine et de la protéine dans le placenta et dans un certain nombre de tissus chez le fœtus tels que les tissus cartilagineux et osseux.

L'expression de récepteurs de la leptine dans le placenta et plusieurs tissus fœtaux a été observée chez la souris.

Ce résultat suggère un rôle important de la leptine dans le développement précoce du système hématopoïétique et la fonction de reproduction. Dans le placenta, la présence d'un transcrit de la forme courte du récepteur (ob-Ra) impliqué dans le transport de la leptine et de celui de la forme longue du récepteur (ob-Rb), renforce l'hypothèse du rôle de la leptine dans la croissance et le développement de l'unité foeto-placentaire (HOGGARD et al; 1997).

Il serait maintenant intéressant de savoir quelles populations cellulaires sont, dans le placenta murin, responsables de ces régulations.

✓ *Leptine et gestation dans l'espèce humaine :*

Chez la femme, les taux de leptine sont augmentés pendant la grossesse, surtout dans les deuxièmes et troisièmes trimestres. Cela est retrouvé également dans des modèles animaux (MASUZAKI et al; 1997).

Une telle augmentation n'est pas due exclusivement à la prise de poids, mais est le résultat d'autres facteurs, notamment la sécrétion de leptine par les trophoblastes placentaires et

les changements hormonaux qui pourraient stimuler sa production (insuline, œstrogène, human chorionic gonadotropine) (LEWANDOWSKI et al; 1999).

L'hyperleptinémie induite par la grossesse n'est pas associée à une baisse de la prise alimentaire, et sa fonction reste encore obscure (CAPRIO, 2004).

Le placenta, en plus d'être un site actif de synthèse de leptine, exprime aussi des quantités élevées des isoformes longues et courtes d'ob-R (HOGGARD et al ; 1997). Il est donc possible que la leptine produite par le placenta joue un rôle paracrine et/ou autocrine dans la physiologie foeto-placentaire. La leptine pourrait en effet agir comme un important facteur de croissance pour le fœtus ou comme un signal de communication hormonale régulant l'état énergétique de la mère et du fœtus (HASSINK et al ; 1997); d'autre part, elle pourrait être impliquée dans l'implantation de l'embryon grâce à ses effets stimulateurs sur l'expression des métallo-protéases de la matrice *via* les cytotrophoblastes, participant donc aux phases très précoces de la grossesse (KAWAMURA et al ; 2003).

Des taux de leptine très élevés ont été mesurés au cours des grossesses compliquées par des pathologies comme le diabète et la prééclampsie (LEWANDOWSKI et al ; 1999), suggérant un rôle de la leptine dans le développement de diverses maladies associées à la grossesse.

III. 6. Leptine et lactation :

Juste après la mise-bas et pendant toute la période de la lactation, les taux de leptine diminuent chez l'animal et chez l'homme (VERNON et al ; 2002).

L'hypoleptinémie pendant la lactation n'est pas suivie d'une augmentation conséquente de l'appétit, probablement à cause d'un défaut de la réponse neuroendocrine responsable des effets anorexigènes centraux de la leptine. Enfin, la chute des taux de leptine après la mise-bas pourrait jouer un rôle dans la réduction de la fertilité observée pendant la lactation (CAPRIO, 2004).

III. 7. Leptine et la glande mammaire :

Chez les ruminants, l'ARNm de leptine est présent *in vitro* et *in vivo* dans le tissu mammaire (SMITH et SHEFFIELD, 2002). Les formes longues et courtes du récepteur de leptine ont été exprimées dans la glande mammaire ovine pendant la gestation et la lactation. Les niveaux des deux formes sont élevés chez les brebis au début et à mi-gestation quand la croissance active de la glande mammaire est lancée, et diminuent à la fin de la gestation et lactation

(BONNET et al, 2002). Ainsi, la leptine et son récepteur pourraient être un médiateur important en réglant la croissance de glande et le développement mammaires (MAFFEI et al; 1995).

La découverte de la leptine, de son récepteur et de ses mécanismes d'action a ouvert de nouvelles perspectives inattendues quant à la physiopathologie de la reproduction (CAPRIO et al., 2001). Il est désormais bien connu que la leptine agit à différents niveaux de l'axe HHG, engageant différents tissus et de nombreuses cascades biochimiques. Son rôle dans la reproduction semble être déterminé par différents seuils d'action dépendants de ses cibles anatomiques, et de la régulation tissu-spécifique de l'expression de son récepteur, qui représente ainsi un degré supplémentaire de modulation de l'action de la leptine à différents niveaux anatomiques.

On peut émettre l'hypothèse que la leptine exerce un effet double sur la reproduction et que le principal site anatomique d'action soit déterminé par ses taux circulants, dans le sang. L'action stimulatrice de la leptine au niveau hypothalamo-hypophysaire pourrait être cruciale comme déclencheur de la puberté. Elle pourrait aussi jouer un rôle pathogénique primaire dans le développement des troubles reproductifs observés dans des conditions comportant des taux trop faibles d'hormone circulante, notamment chez les patients avec des IMC anormalement réduits (patients anorexiques et dénutris) ou chez les patients porteurs de mutations inactivatrices des gènes *ob* et *db*. Au contraire, dans l'obésité, les récepteurs centraux de la leptine, qui sont sensibles à des concentrations faibles de ligand, sont protégés de l'hyperleptinémie par la saturation du transport de la barrière hémato-encéphalique, tandis que les récepteurs périphériques sont directement exposés à des concentrations très élevées de ligand, avec des conséquences négatives sur la stéroïdogénèse gonadique.

L'hypothèse qui a été proposée est que des taux de leptine compris dans une fourchette bien précise sont nécessaires pour soutenir une fonction reproductive normale, et que des concentrations inférieures ou supérieures peuvent interférer avec le fonctionnement correct de l'axe HHG.

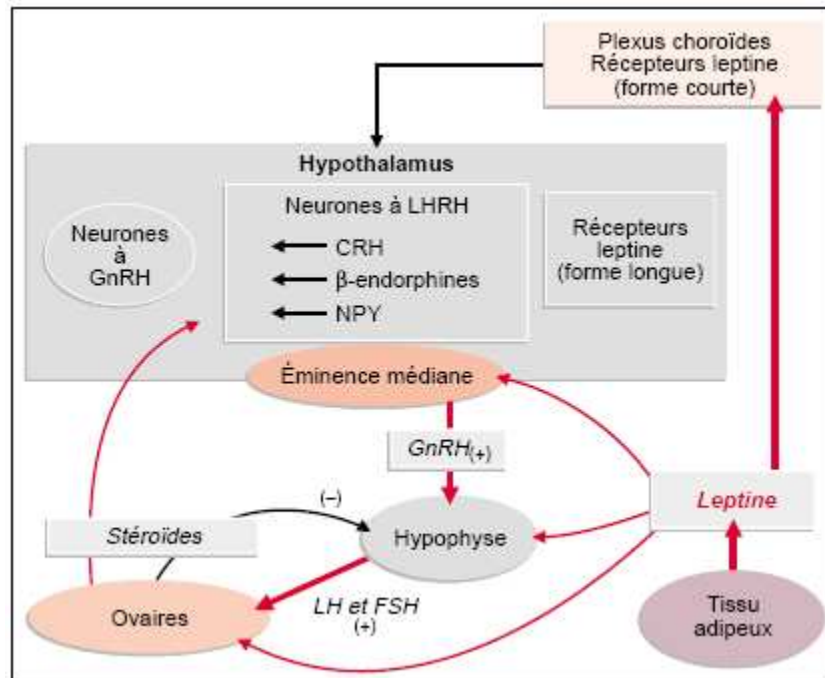


Figure 17 : Hypothèses sur des boucles de régulation par les quelles la leptine
Pourrait moduler la fonction de reproduction
(GILLES et al, 1999)

IV. LA LEPTINE CHEZ LES RUMINANTS :

IV. 1. Effets de l'engraissement et de niveau alimentaire :

Chez les bovins et les ovins, la leptinémie est en relation étroite avec la taille des adipocytes (**figure18**) qui est-elle même un bon indicateur de l'adiposité des animaux, (CHILLIARD et al, 1987) et, dans une moindre mesure, avec le niveau alimentaire (**figure19**).

Pour un niveau alimentaire donné, environ 50 % des variations inter individuelles de la leptinémie sont expliquées par les différences d'état d'engraissement. Ce qui est en accord avec les données obtenues chez l'Homme (CONSIDINE et al, 1996, HAVEL et al, 1996, BAUMAN et al, 1996, HOUSEKNECHT et al, 1997).

On ne sait pas si cela correspond simplement à un accroissement de la sécrétion de leptine lorsque la taille des adipocytes augmente, ou à une moindre sensibilité (résistance) aux effets de la leptine, lorsque l'état d'engraissement augmente (BLUM, 1997).

Le niveau d'expression du gène de la leptine, estimé par la teneur en ARNm du tissu adipeux, peut varier entre sites anatomiques. Le tissu adipeux périrénal semble être plus actif que l'omental chez l'agneau (KUMAR et al. ; 1998).

Toutefois il n'existe pas de différence nette entre les tissus adipeux viscéraux et sous-cutanés des bovins ou des ovins (JI et al; 1998, KUMAR et al; 1998).

La leptinémie chez les bovins et les ovins, et le taux d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux des ovins, sont diminués lors d'une sous-alimentation et réaugmentent lors de la réalimentation, ce qui est en accord avec les résultats obtenus chez les rongeurs (AHIMA et al; 1996) et chez l'Homme (CONSIDINE et al; 1996).

Les taux plasmatiques de leptine mesurés chez les ruminants sont plus faibles que ceux mesurés chez des humains de poids normal (BAUMAN et al; 1996, CONSIDINE et al; 1996, HAVEL et al; 1996, HOUSEKNECHT et al; 1997, DUBUC et al; 1998). Ce qui peut être dû à la méthode de dosage utilisée qui n'est pas suffisamment spécifique et sous-estime les valeurs réelles (CHILLIARD et al; 1999).

Ces données, conduisent à relativiser les espoirs de pouvoir utiliser la leptinémie en tant que prédicteur de la composition corporelle des animaux. En effet, sur des animaux dont les conditions nutritionnelles (bilan énergétique, heure par rapport au repas,...) et physiologiques ne seraient pas parfaitement contrôlées, on ne peut espérer qu'une prédiction expliquant bien moins de 50 % de la variabilité réelle, c'est-à-dire avec une précision moindre

que celle de la méthode rapide et peu coûteuse de notation de l'état corporel (REMOND et al; 1998, BOCQUIER et al; 1999). Cette limite devra toutefois être précisée lorsque nous disposerons de dosages RIA spécifiques pour les ruminants.

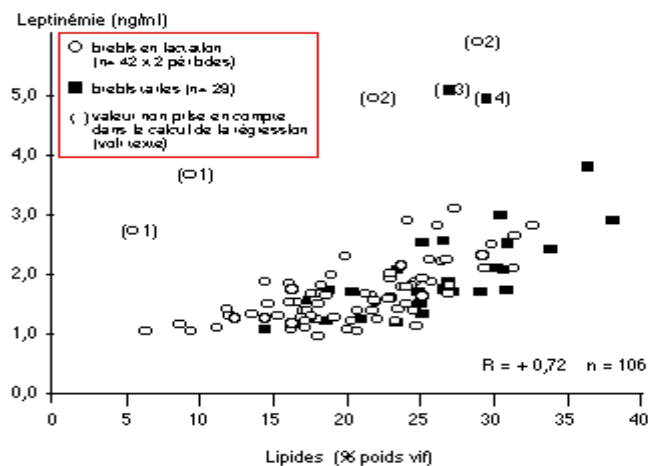


Figure 18 : Relation entre l'adiposité et la concentration plasmatique de leptine chez la brebis (CHILLIARD et al; 1999).

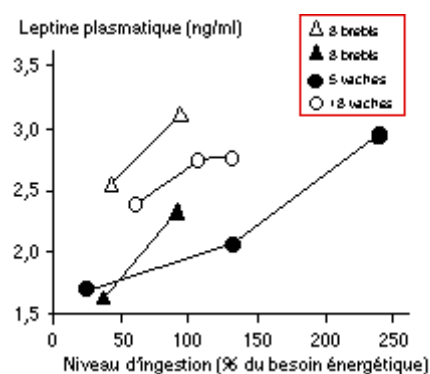


Figure 19: Effet du niveau d'apports alimentaires sur la leptinémie chez des vaches et des brebis taries et non gestantes (CHILLIARD et al; 1998 ; DELAVAUD et al; 1999).

IV. 2. La leptine chez les bovins :

Chez les bovins, le gène de leptine est situé sur le chromosome **4 BTA 4q32** (PFISTER-GENSKOW et al; 1996, POMP et al; 1997), et le gène de son récepteur sur **BTA 3q33** (PFISTER-GENSKOW et al; 1997).

Le tissu adipeux exprime un transcrit (ARN m) dont la taille est de **3.1 Kb** (JI et al; 1998).

Le récepteur de leptine est exprimé dans l’ovaire de la vache (SPISER, 1998).

IV. 2. 1. Leptine et puberté :

Chez les génisses, les concentrations de leptine augmentent linéairement de 16 semaines avant jusqu’à la semaine de l’ovulation pubertale (GRACIA et al; 2002). Ces concentration sont corrélées avec le poids corporel (DIAZ –TORGA et al; 2001). Ces résultats non pas été trouvés par d’autre études (BLOCK et al; 2003), ce qui suggèrent que la leptine peut agir comme une hormone passive qui permet le début de l’ovulation pubertale quant la maturité sexuelle est acquise et sert également comme un signalé métabolique qui peut réguler la sécrétion des gonadotrophines quant les ressources métaboliques sont proportionnées, mais que la sécrétion seule de leptine n’est pas suffisante pour le déclenchement de la puberté (BLOCK et al, 2003).

IV. 2. 2. Leptine et gestation :

Pendant la gestation les concentrations plasmatiques de leptine sont hautes et déclinent à des taux minimes à la parturition (LIEFERS et al, 2002; KADOKAWA et al;2000 ; BLOCK et al; 2001 ; EHRHARDT et al, 2001 ; HOLTENIUS et al; 2001 ; KOKKONEN et al; 2002) (**figure 20**).

1) Les hautes concentrations de leptine peuvent être expliquées par :

➤ le niveau élevé de l’adiposité pendant la gestation (EHRHARDT et al; 2001).

➤ un état de résistance à la leptine au niveau hypothalamique qui se caractérise par l’augmentation des concentrations plasmatiques de la leptine et une prise alimentaire normale, ceci peut être dû à un manque d’entrer de leptine dans l’hypothalamus (KASTIN et al; 1996),

en conséquence aucun retour du signal négatif aux adipocytes ne sera présent et l'expression de la leptine ne sera pas empêchée, qui a pour conséquence une expression accrue de la leptine.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cet état de résistance à la leptine :

- d'abord, diminution de l'expression hypothalamique de la forme longue du récepteur de leptine qui a été étudié chez les rattes gestantes (GARCIA et al; 2000 ; SEEBER et al; 2002), mais chez les ruminants, aucune étude de l'expression hypothalamique de récepteur de leptine pendant la gestation n'a été réalisée encore.

- en second lieu, les changements de la perméabilité de la barrière hémato-méningée à la leptine pendant la gestation pourrait jouer un rôle (ASAKUMA et al; 2003).

- l'augmentation de la forme soluble (ob-Re) de récepteur de la leptine, qui se lie au leptine circulante et prolonge sa demi vie, contribue à l'augmentation de concentrations plasmatiques de leptine pendant la gestation chez les souris (GAVRILOVA et al; 1997), mais l'activité de leptine plasmatique des vaches gestantes est négligeable et donc, aucune évidence claire de la présence de ob-Re chez les ruminants n'a été encore présentée.

Les explications pour l'augmentation de leptine pendant la gestation chez les ruminants semblent être l'augmentation de l'ARNm de leptine dans le tissu adipeux dû à l'absence de rétroaction négative et à l'augmentation de l'adiposité. Tandis que la leptine placentaire ne semble pas jouer un rôle important.

IV. 2. 2. 1. La fonction des concentrations plasmatiques de leptine pendant la gestation :

Comme chez les autres espèces, chez les bovins, la leptine est essentielle pour la pré-implantation et /ou les procédés normaux d'implantation au début de la gestation, elle est également essentielle pour le développement normal des glandes mammaires pendant les dernières semaines de gestation, mais n'a pas été essentielle pour la gestation et la parturition une fois l'implantation a été établie (LIEFERS ; 2002), contrairement à l'homme, où la leptine est essentielle pour l'entretien de la grossesse (LAIRD et al; 2001).

La diminution des concentrations plasmatiques de leptine vers la parturition est probablement provoquée par plusieurs mécanismes. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour les raisons de cette diminution :

- Bilan énergétique et adiposité : vers la parturition le bilan énergétique négatif est déjà lancé suite à une diminution de la prise alimentaire ainsi qu'une plus grande

demande énergétique du fœtus (HAYIRLI et al; 2002) en conséquence l'adiposité diminue et entraîne une diminution l'expression de la leptine.

➤ La diminution de l'expression de la leptine par le tissu adipeux (BLOCK et al; 2001, SORENSEN et al; 2002).

➤ Insuline : L'insuline peut avoir une action sur les concentrations basses de leptine. L'administration de l'insuline augmente la leptine circulante chez les vaches en fin de gestation (5 et 2 semaines avant mis bas) et chez les vaches en début d'allaitement (1-5 semaines après mise bas).

Le début de bilan énergétique négatif au tour de parturition est associé à une diminution des taux plasmatiques d'insuline (BLOCK et al; 2001) suggérant que l'insuline peut être responsable d'une partie de l'effet du bilan énergétique sur la concentration de la leptine, cette hypothèse a été démontrée chez les rongeurs et les humains (AHIMA et al; 2000).

IV. 2. 3. Leptine et lactation :

Les concentrations de la leptine diminuent rapidement vers la parturition et pendant la lactation. Cette chute des niveaux circulants de leptine est due en grande partie au bilan énergétique négatif ainsi qu'aux dépenses énergétiques de la production laitière (WOODSIDE et al; 2000 BLOCK et al; 2001) (**figure20**).

Le stimulus de veau n'influence pas la concentration de leptine (BORGAN et al; 1999).

Cette hypolepténémie est responsable de l'augmentation de la prise alimentaire pendant la lactation (PICKAVANCE et al; 1998).

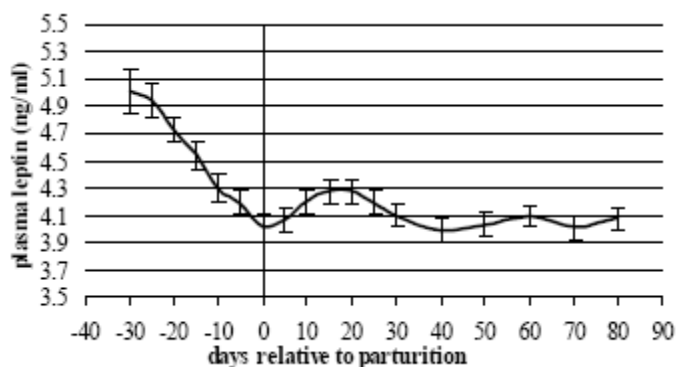


Figure20 : variation de concentrations de leptine au tour de part chez les vaches laitières (LIEFERS et al;2002).

IV. 2. 4. Leptine et placenta :

Chez les bovins, le placenta ne produit que des quantités négligeables de leptine qui n'ont pas d'effet sur le niveau de leptine (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).

IV. 5. Leptine et reproduction post partum :

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

✓ LIEFERS et ses collaborateurs (2002) ; HOLTENIUS et ses collaborateurs (2002) : ont trouvés que les concentrations de la leptine ne sont pas directement liées au début de l'activité lutéale, mais qu'ils peuvent être liées à l'expression de l'œstrus.

Ils suggèrent que pendant la gestation un état de résistance à la leptine est présent qui prévient la diminution de la prise alimentaire et l'ovulation.

Après mise, bas cet état de résistance diminue, car des récepteurs court et long de leptine en plus sont exprimés dans l'hypothalamus (GRACIA et al ; 2000 ; SOENSEN et al; 2002) et donc, il résulte une plus grande sensibilité à la leptine dans l'hypothalamus.

D'autre part, la leptine stimule directement l'hypophyse (sécrétion de LH et FSH) et l'ovaire (stéroïdogénèse), suite aux changements de la sensibilité à la leptine après le part, qui résulte de l'expression des récepteurs de leptine qui peuvent être présents dans organes.

✓ KADOKAWA et ses collaborateurs (2006) ont trouvés chez les vaches Holstein, en post partum et pendant la période de bilan énergétique négatif avant la première ovulation, que les concentrations de leptine sont fortement corrélées avec la fréquence et l'amplitude de pulses de LH.

Donc, cette relation supporte le rôle qui a été hypothétisé pour la leptine comme un signalé reliant entre le statu métabolique et le système de l'activité neuroendocrine qui contrôle le statut reproductif (KADOKAWA et al; 2000).

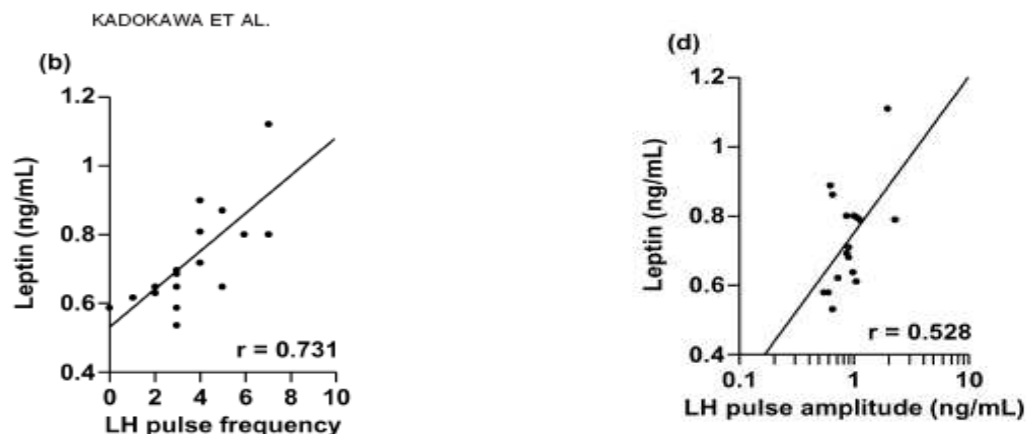


Figure 21 : La relation entre les concentrations plasmatiques de leptine et la sécrétion de LH chez des vaches Holstein en début du postpartum (KADOKAWA et al; 2000).

Malgré les déférentes résultats et explications, l'ensemble de ces études ont déduit qu'il existe une importante relation directe ou indirecte entre la leptine et l'activité lutéale après le part, et que cette relation peut nous aider à expliquer le délai de la première ovulation post partum (LIEFERS et al; 2002, KADOKAWA et al; 2006).

IV. 2. 6. Relation leptine, prise alimentaire, poids corporel et balance énergétique en postpartum chez la vache :

IV. 2. 6. 1. Prise alimentaire :

La prise alimentaire influence la production de leptine. L'augmentation de la prise de matière sèche est associée à des concentrations élevées de leptine (LIEFERS et al; 2002).

Ces résultats sont accord avec les données chez les vaches non gestantes et non allaitantes (DELAVAUD et al ; 2000, CHILLIARD et al; 2001, DELAVAUD et al; 2002).

En plus, l'augmentation de la prise de matière sèche augmente les concentrations de l'insuline ce qui influence directement la production de leptine dans le tissu adipeux (BYSE et al; 2001).

IV. 2. 6. 2. Poids corporel :

Le poids corporel affecte les concentrations de leptine pendant la gestation et la lactation, mais l'ajustement avec les effets de la prise alimentaire et de rendement de lait réduit les effets du poids sur la leptine.

Cet effet réduit de poids corporel sur la concentration de la leptine pendant la lactation est attribué la plupart de temps, aux différences dans l'ingestion de matière sèche, car les vaches avec un poids corporel important ont un plus haut taux d'ingestion de matière sèche que les vaches avec un poids corporel bas (LIEFERS et al; 2002).

IV. 2. 6. 3. Rendement de lait :

Plusieurs études ont été réalisées pour comprendre la relation entre la leptine et le rendement de lait :

Des chercheurs ont démontré que le rendement de lait influence les concentrations de leptine pendant la lactation. Un haut taux de rendement de lait est associé à une diminution de concentrations de leptine, en particulier après ajustement pour le poids corporel et ingestion de matière sèche (LIEFERS et al; 2002).

Par contre, d'autres auteurs n'ont pas trouvés un rapport entre la leptine et le rendement de lait (MANN et BLANCH; 2002).

IV. 2. 6. 4. Bilan énergétique :

Un bilan énergétique positif ou négatif pendant la lactation influence la concentration de leptine circulante, les vaches en bilan énergétique positif ont des concentrations de leptine sensiblement plus élevées que les vaches en bilan énergétique négatif (LIEFERS et al; 2002).

Les vaches en bilan énergétique positif ont une prise alimentaire élevée, un poids corporel plus élevé et un rendement de lait supérieur que les vaches en bilan énergétique négatif et ces groupes de vaches ont des concentrations de leptine plus élevées (LIEFERS et al ; 2002).

Remarque :

Puisque le bilan énergétique est calculé à partir de prise alimentaire, rendement de lait, poids corporel, le rapport de ces composantes avec la leptine peut être attribué au rapport de leptine avec l'équilibre énergétique (BLOCK et al ; 2001 ; REIST et al ; 2001, LIEFERS et al; 2002).

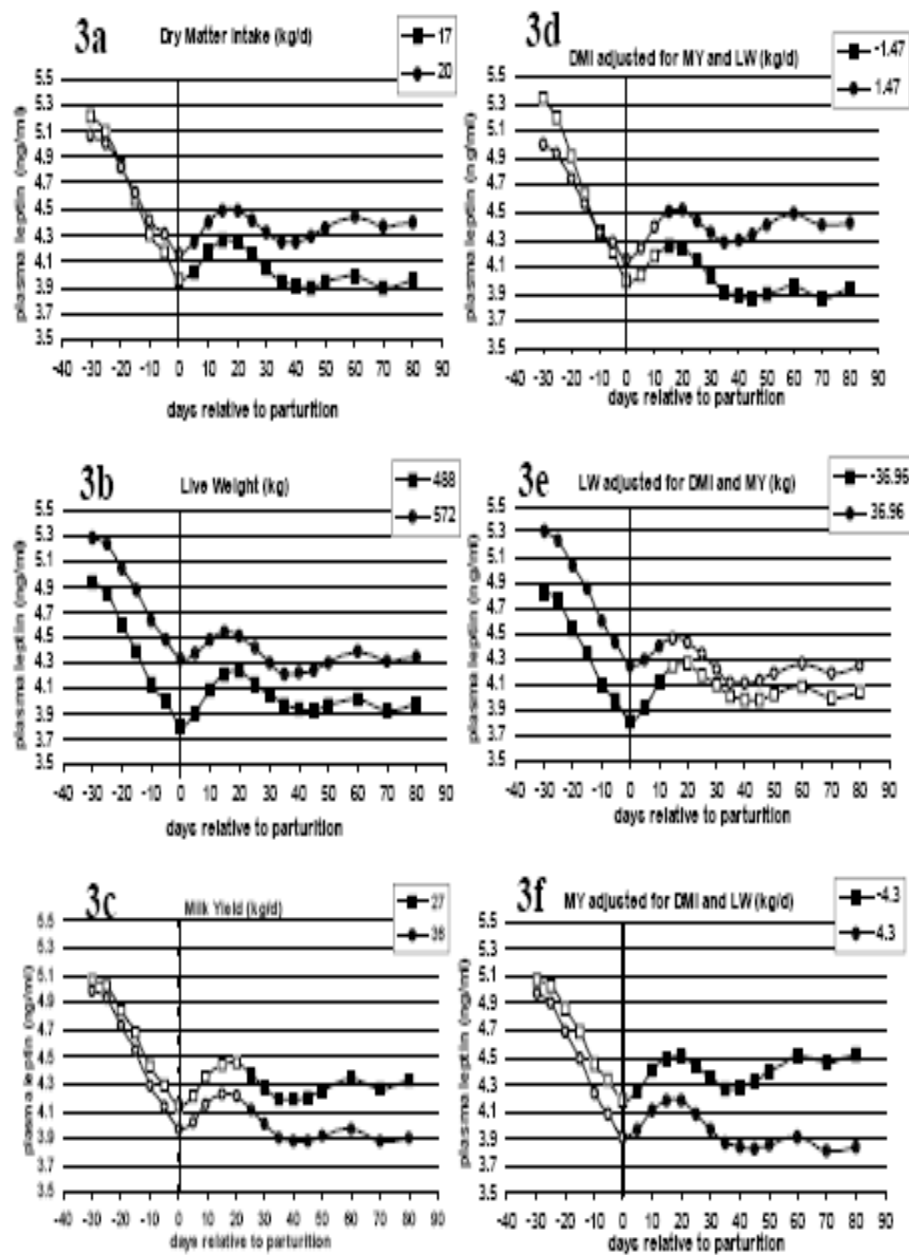


Figure 22 : Relation leptine, matière sèche, poids corporel et production laitière en post partum chez la vache (LIEFERS et al; 2002).

IV. 2. 7. Polymorphisme de gène de leptine :

Le gène du persillage chez les bovins et particulièrement chez les vaches laitières a été sujet de plusieurs études.

Un polymorphisme dans la région codante de ce gène a été associé avec les concentrations plasmatiques de leptine (LIEFERS et al; 2003), la prise alimentaire (LIEFERS et al; 2002 ; OPRZADEK et al; 2003) production de lait (LIEFERS et al; 2002 ; BUCHANAN et al; 2003) et le poids corporel (BUCHANAN et al; 2003 ; NKRUMAH et al; 2004).

IV. 3. La leptine chez les ovins :

Chez les ovins, le gène qui code pour la leptine ainsi que son récepteur ont été identifiés (DYER et al;1997) et une corrélation a été établie entre la concentration plasmatique de leptine et la quantité de gras corporel (CHILLIARD et al ; 1998).

De plus, l'analyse de l'expression du gène de la leptine indique que la protéine est synthétisée dans le tissu adipeux et son expression est corrélée avec le niveau de la prise alimentaire (BOCQUIER et al; 1998, KUMAR et al; 1998).

Chez cette espèce, l'expression du gène de la leptine est modulée par la photopériode et le cycle de reproduction (MARIE et al; 2001, CLARKE et al; 2000).

La leptine recombinante administrée chez le mouton induit une augmentation de la sécrétion de la LH et de l'hormone de croissance (NAGATANI et al; 2000).

IV. 3. 1. La leptine et la photopériode :

La brebis démontre une succession d'œstrus seulement pendant une période spécifique de l'année qui s'étend généralement du mois d'août à mars ; c'est la saison sexuelle. Pendant l'autre portion de l'année, soit d'avril à juillet, la brebis ne démontre pas d'œstrus et se trouve dans une période de repos sexuel ; c'est la *contre-saison sexuelle*.

Ce sont les variations annuelles de la durée du jour qui déterminent, en majeure partie, le début ou l'arrêt de la saison de reproduction chez les ovins (MALPAUX et al; 1996). Les jours longs (JL) sont inhibiteurs de l'activité sexuelle alors que les jours courts (JC) sont stimulateurs. Cependant, *jour court* n'est pas nécessairement synonyme d'*activité sexuelle*. Ainsi, la majorité des brebis terminent normalement leur saison sexuelle en février alors que

les jours sont courts. De plus, la prolongation artificielle de la période de JC au printemps ne permet pas d'allonger la saison de reproduction (WORTHY et HARESIGN, 1983; ROBINSON et KARSH, 1984).

L'information photopériodique perçue par la rétine de l'oeil est acheminée à la glande pinéale qui la traduit en un signal hormonal en sécrétant la mélatonine (BITTMAN et al; 1983).

La mélatonine est produite durant l'obscurité et c'est grâce à la durée de sa sécrétion que l'animal perçoit la durée de la période de noirceur. Ainsi, lorsque la durée de la sécrétion de mélatonine est longue, la brebis interprète ce message comme un JC ce qui stimule son activité sexuelle. La mélatonine agirait en modifiant la sécrétion de LHRH (KARSCH et al, 1984), qui contrôle la sécrétion de deux hormones hypophysaires FSH et de LH, directement impliquées dans la séquence des événements menant à l'œstrus et à l'ovulation.

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 étant 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 en-deçà d'un seuil critique pour la reproduction (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). Ces résultats devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation liés à la photopériode, tout en ayant des implications pratiques pour une meilleure maîtrise de la conduite des ovins au cours de l'année.

CONCLUSION GENERALE :

Ce travail illustre bien que la leptinémie est régulé par de nombreux facteurs et qu'elle intervienne dans de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme. A cet effet, une meilleure maîtrise de la sécrétion de cette hormone pourrait permettre un meilleur contrôle de la capacité d'ingestion, des performances laitières (LIEFERS et al; 2002), de niveau d'adiposité (CHILLIARD et al; 1999) et sur sa compatibilité avec la menée a terme d'une gestation et lactation ultérieure (LIEFERS et al; 2002).

Toutefois, le rôle de la leptine dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique est complexe et doit être précisé pour permettre un meilleur contrôle de la fertilité essentiellement postpartum, le déclenchement de la puberté, de la gestation et de lactation.

De plus, identifier le génotype de la leptine, et faire saillir sélectivement pour le génotype de leptine désiré, peut avoir des répercussions très favorables sur les élevages de bovins laitiers et de boucherie (LIEFERS et al ; 2003).

Les avantages peuvent aller bien au-delà d'une production laitière accrue ou d'une viande persillée. Il y a également l'amélioration de la gestion de des différentes rations (CHILLIARD et al. ; 1999), de l'alimentation durant les périodes de transition, ou de stratégies d'engraissement et de mise en marché des bovins de boucheries.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Ahima, R. S., C. B. Saper, J. S. Flier, and J. K. Elmquist. 2000. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 21:263-307.
2. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 101 : 1020-7.
3. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E., Flier J.S., 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382, 250-252.
4. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR et al. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-1 augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1072-6.
5. Amico, J. A., A. Thomas, R. S. Crowley, and L. A. Burmeister. 1998. Concentrations of leptin in the serum of pregnant, lactating, and cycling rats and of leptin messenger ribonucleic acid in rat placental tissue. *Life Sci* 63:1387-1395.
6. Asakuma, S., O. Hiraku, Y. Kurose, S. Kobayashi, and Y. Terashima. 2003. Diurnal rhythm of cerebrospinal fluid (CSF) and plasma leptin levels related to feeding in non-lactating and lactating rats. *J Endocrinol* (in press).
7. Attoub S, Levasseur S, Buyse M, et al. Physiological role of cholecystokinin B/gastrin receptor in leptin secretion. *Endocrinology* 1999; 140: 4406-10.
8. Bado, A., Levasseur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, J. P. M.N. Bortoluzzi, L. Moizo, T. Lehy, M. Guerre-Millo, Y. Le Marchand-Brustel, and M.J. Lewin. 1998. The stomach is a source of leptin. *Nature* 394: 790-793.
9. Banks WA, McLaughlin RN, Kastin AJ et al. Passage of leptin across the blood-testis barrier. *Am J Physiol* 1999; 276:E1099-104.
10. Banks, W., M. Niehoff, D. Martin, and C. Farrell. 2002. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsy rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain Res* 950:130-136.
11. Barash I.A., Cheung C.C., Weigle D.S., Ren H., Kabigting E.B., Kuijper J.L., Clifton D.K., Steiner R.A., 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 137, 3144-3147.
12. Barrenetxe J, Villaro AC, Guembe L, et al. Distribution of the long leptin receptor isoform in brush border, basolateral membrane, and cytoplasm of enterocytes. *Gut* 2002; 50: 797-802.
13. BAUDIN G. La leptine. Description, rôle physiologique Utilité diagnostique et thérapeutique *Revue de l'ACOMEN*, 2000, vol.6, n°1.
14. Bauman W.A., Spungen A.M., Zhong Y.G., Mobbs C.V., 1996. Plasma leptin is directly related to body adiposity in subjects with spinal cord injury. *Horm. Metab. Res.*, 28, 732-736.
15. BICHARD S.M. Obésité Humaine D'origine Monogénique. *Louvain MED* 121: 577-580. 2002.
16. Bispham, J., G. S. Gopalakrishnan, J. Dandrea, V. Wilson, H. Budge, D. H. Keisler, F. Broughton Pipkin, T. Stephenson, and M. E. Symonds. 2003. Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. *Endocrinology* 144:3575-3585.
17. Bittman, E.L., Dempsey, J. & Karsch, F.J., 1983. Pineal melatonin secretion drives the reproductive response to daylength in the ewe. *Endocrinology* 113 : 2276 – 2283.
18. Block, S. S., J. M. Smith, R. A. Ehrhardt, M. C. Diaz, R. P. Rhoads, M. E. van Amburgh, and Y.R. Boisclair. 2003a. Nutritional and developmental regulation of plasma leptin in dairy cattle. *J Dairy Sci* 86:3206-3214.

19. Block, S. S., R. P. Rhoads, D. E. Bauman, R. A. Ehrhardt, M. A. McGuire, B. A. Crooker, J. M. Griinari, T. R. Mackle, W. J. Weber, M. E. van Amburgh, and Y. R. Boisclair. 2003b. Demonstration of a role for insulin in the regulation of leptin in lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 86:3508-3515.
20. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents : dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2904-10.
21. Blum. W.F., 1997. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm. Res.*, 48 (suppl. 4), 2-8.
22. 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.
23. Bocquier F., Guillouet P., Barillet F., Chilliard Y., 1999. Comparison of three methods for the in vivo estimation of body composition in dairy ewes. *Ann. Zoot.*, (sous presse).
24. Bonnet, M., I. Gourdou, C. Leroux, Y. Chilliard, and J. Djiane. 2002. Leptin expression in the ovine mammary gland: putative sequential involvement of adipose, epithelial, and myoepithelial cells during pregnancy and lactation. *J Anim Sci* 80:723-728.
25. Brogan, R. S., S. E. Mitchell, P. Trayhurn, and M. S. Smith. 1999. Suppression of leptin during lactation: contribution of the suckling stimulus versus milk production. *Endocrinology* 140:2621-2627.
26. Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, Muzzin P, Giacobino JP. Uncoupling protein-3: a novel member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997; 408: 39-42.
27. Bouillaud F, Weissenbach J, Ricquier D. Complete cDNA-derived aminoacid sequence of rat brown fat uncoupling protein. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 1487-90.
28. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004 ; 304 : 108-10.
29. Buchanan, F. C., A. G. Van Kessel, C. Waldner, D. A. Christensen, B. Laarveld, and S. M. Schmutz. 2003. An association between a leptin single nucleotide polymorphism and milk and protein yield. *J. Dairy Sci.* 86:3164–3166.
30. Buyse M, Berlioz F, Guilmeau S, et al. PepT1-mediated epithelial transport of dipeptides and cephalixin is enhanced by luminal leptin in the small intestine. *J Clin Invest* 2001; 108: 1483-94.
31. Caprio M, *Metabolismes Hormones Diabète et Nature* : N°4-5, Juillet/ Octobre 2004, leptine et reproduction.
32. Casabiell X, Pineiro V, Peino R et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human mental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2149-55.
33. Chapman I.M., Wittert G.A., Norma R.J., 1997. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clinical Endocrinology*, 46, 175-181.
34. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
35. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84 : 491-5.
36. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 4489-91.

37. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489-92.
38. Cheung CC, Thornton JE, Kutjper JL et al. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997;138:855-8.
39. Cheung CC, Thornton JE, Nurani SD et al. A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. *Neuroendocrinology* 2001;74:12-21.
40. 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), in press.
41. Chilliard Y., Bocquier F., Doreau M., 1998b. Digestive and metabolic adaptations of ruminants to undernutrition, and consequences on reproduction: a review. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38, 131-152.
42. Chilliard, Y., Proceedings 1998 of the Cornell Nutrition Conference for feed manufacturers, pp. 65-74. N.Y., Cornell University.
43. Chilliard, Y., M. Bonnet, C. Delavaud, Y. Faulconnier, C. Leroux, J. Djiane, and F. Bocquier. 2001. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest Anim Endocrinol* 21:271-295.
44. Chilliard Y., Rémond B., Agabriel J., Robelin J., Vérité R., 1987. Variations du contenu digestif et des réserves corporelles au cours du cycle gestation-lactation. *Bull. Tech. CRZV Theix, INRA.*, 70, 117-131.
45. Chua SC Jr, White DW, Wu-Peng S, Liu SM, Okada N, Kershaw EE, et al. Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr). *Diabetes* 1996; 45: 1141-3.
46. Clarke, I.J, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 2000. 142: 2725-2728.
47. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984 ; 115 : 427-9.
48. Coleman D.L., 1973. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 9, 294-298.
49. Coleman D.L., 1978. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*, 14, 141-148.
50. Coleman D.L., 1981. Inherited obesity-diabetes syndromes in the mouse. *Prog. Clinical Biol. Res.*, 45, 145-158.
51. Considine R.V., M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Baur T.L., Caro J.F., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentration in normal weight and obese humans. *New Engl. J. Med.*, 334, 292-295.
52. Cunningham M.J., Clifton D.K., Steiner R.A., 1999. Leptin's action on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol. Reprod.*, 60, 216-222.
53. Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Stricker- Krongrad A, Jeanrenaud B. The weight-reducing effect of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese *fa/fa* rats: reduced sensitivity compared with lean animals. *Diabetes* 1996; 45: 1446-50.
54. Cusin I, Zakrzewska KE, Boss O, Muzzin P, Giacobino JP, Ricquier D, Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose metabolism and favors the expression of uncoupling proteins. *Diabetes* 1998(sous presse).

55. Delavaud, C., A. Ferlay, Y. Falconnier, F. Bocquier, G. Kann, and Y. Chilliard. 2002. Plasma leptin concentration in adult cattle: Effect of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J Anim Sci* 80:1317-1328.
56. Delavaud C., Faulconnier Y., Bocquier F., Chilliard Y., 1999. Pre- and postprandial changes in plasma leptin and insulin during underfeeding and refeeding in dry cows (Colloque Franco-Britannique de Nutrition, Nancy, France, Sept 30 - Oct. 2., 1998). *Proc. Nutr. Soc.*, in press.
57. Delavaud, C., F. Bocquier, Y. Chilliard, D. H. Keisler, A. Gertler, and G. Kann. 2000. Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *J Endocrinol* 165:519-526.
58. Diaz-Torga, G. S., M. E. Mejia, A. Gonzalez-Iglesias, N. Formia, D. Becu-Villalobos, and I. M. Lacau-Mengido. 2001. Metabolic cues for puberty onset in free grazing Holstein heifers naturally infected with nematodes. *Theriogenology* 56:111-122.
59. Dryden S, Frankish H, Wang Q, Williams G. Neuropeptide Y and energy balance: oneway ahead for the treatment of obesity? *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 293-308.
60. Dubuc G.R., Phinney S.D., Stern J.S., Havel P.J., 1998. Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism*, 47, 429-434.
61. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000;141: 1971-6.
62. Dyer C.J., Simmons J.M., Matteri R.L., Keisler D.H., 1997a. 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 Anim. Endocrinol.*, 14, 119-128.
63. Ehrhardt, R. A., R. M. Slepatis, A. W. Bell, and Y. R. Boisclair. 2001. Maternal leptin is elevated during pregnancy in sheep. *Domest Anim Endocrinol* 21:85-96. Ehrhardt, R. A., A. W. Bell, and Y. R. Boisclair. 2002. Spatial and developmental regulation of leptin in fetal sheep. *Am J Physiol* 282:R1628-R1635.
64. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, Saper CB. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 839-42.
65. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22: 221-32.
66. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 879-84.
67. Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY et al. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998; 139:4652-62.
68. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997 ; 15 : 269-72.
69. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970 ; 169 : 397-9.
70. Garcia, M. R., M. Amstalden, S. W. Williams, R. L. Stanko, C. D. Morrison, D. H. Keisler, S. E. Nizielski, and 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.
71. Gavrilova O, Barr V, Marcus-Samuels B, Reitman M. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997 ; 272: 30546-51.
72. Gavrilova, O., V. Barr, B. Marcus-Samuels, and M. Reitman. 1997. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 272:30546-30551.

73. Gilles Bruneau, Christian Vaisse, Alain Caraty, Philippe Monget ; 1999, La leptine : une clé pour la reproduction.
74. Goldstone AP, Mercer JG, Gunn I, Moar KM, Edwards CMB, Rossi M, *et al.* Leptin interacts with glucagon-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents. *FEBS Lett* 1997; 415: 134-8.
75. Guerre-Millo M, Saladin R, Staels B, Auwerx J. Les facteurs régulateurs du gène ob. *Med Sci* 1996 ; 12 : 383-5.
76. Guilmeau S, Buyse M, Tsocas A, Laigneau JP, Bado A. Duodenal leptin stimulates cholecystokinin secretion: evidence of a positive leptin-cholecystokinin feedback loop. *Diabetes* 2003; 52: 1664-72.
77. Halaas J.L., Boozer C., Blair-West J., Fidanhusein 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.
78. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M. Increased obese mRNA expression in mental fat cells from massively obese humans. *Nature Med* 1995; 2: 953-6.
79. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV *et al.* Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997; 100: E1.
80. Hausberger FX (1959) Parabiosis and transplantation experiments in hereditary obese mice. *Anat Rec* 130, 313.
81. Havel P.J., Kasim-Karakas S., Mueller W., Johnson P.R., Gingerich R.L., Stern J.S., 1996. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women : effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 4406-4413.
82. Hayirli, A., R. R. Grummer, E. V. Nordheim, and P. M. Crump. 2002. Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. *J Dairy Sci* 85:3430-3443.
83. Hervey GR (1959) the effects of lesions of the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 145, 336-352.
84. He, Y., H. Chen, M. J. Quon, and M. Reitman. 1995. The mouse obese gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *J Biol Chem* 270:28887-28891.
85. Hileman, S. M., J. Tornøe, J. S. Flier, and C. Bjorbaek. 2000. Transcellular transport of leptin by the short leptin receptor isoform ObRa in Madin-Darby Canine Kidney cells. *Endocrinology* 141:1955-61
86. Hileman, S. M., D. D. Pierroz, H. Masuzaki, C. Bjorbaek, K. El-Haschimi, W. A. Banks, and J. S. Flier. 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.
87. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV *et al.* Localization of leptin receptor A splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and *in situ* hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232:383-7.
88. Holtenius, K., S. Agenes, C. Delavaud, Y. Chilliard. 2001. Effect of dry period feed intake on plasma leptin in dairy cows. *Biotechnology, Agronomy and Environment* 5 p58 (special issue).
89. Houseknecht K. L., McGuire M.K., Portocarrero C.P., McGuire M.A., Beerman K., 1997. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 240, 742-747.
90. Ingalls AM, Dickie MD, Snell GD (1950) Obese, new mutation in the mouse. *J Hered* 41, 317-318.
91. Iqbal J, Pompolo S, Murakami T *et al.* Localization of long-form leptin receptor in the somatostatin-containing neurons in the sheep hypothalamus. *Brain Res* 2000; 887:1-6.
92. Isabelle Cusin, Françoise , Rohner-Jean, Earnre naud, Boucle régulatrice entre le neuropeptide Y et la leptine et son altération chez le rongeur obèse , 1998.

93. Jacqueline Capeau. La communication cellulaire, les récepteurs tyrosines Kinase, Signalisation par l'insuline 2004-2005.
94. Ji S.Q., Willis G.M., Scott R.R., Spurlock M.E., 1998. Partial cloning and expression of the bovine leptin gene. *Anim. Biotech.*, 9, 1-14.
95. Kado, N., J. Kitawaki, H. Koshiba, H. Ishihara, Y. Kitaoka, M. Teramoto, and H. Honjo. 2003. Relationships between the serum levels of soluble leptin receptor and free and bound leptin in non-pregnant women of reproductive age and women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 18:715-720.
96. Kadokawa, H., D. Blache, Y. Yamada, and G. B. Martin. 2000. Relationships between changes in plasma concentrations of leptin before and after parturition and the timing of first postpartum ovulation in high-producing Holstein dairy cows. *Reprod Fertil Dev* 12: 405-411.
97. Kahn A. Une confirmation : le produit du gène ob est bien une hormone agissant comme un lipostat. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1463-4.
98. Kalra SP. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge. *Endocr Rev* 1993 ; 14 : 507-38.
99. Kastin, A. J., W. Pan, L. M. Maness, R. J. Koletsky, and P. Ernsberger. 1999. Decreased transport of leptin across the blood-brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. *Peptides* 20:1449-1453.
100. Kawai, M., M. Yamaguchi, T. Murakami, K. Shima, Y. Murata, and 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.
101. Kawamura K, Sato N, Fukuda J et al. The role of leptin during the development of mouse preimplantation embryos. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202:185-9.
102. Kay R.N.B., 1979. Seasonal changes of appetite in deer and sheep. *ARC Res. Rev.*, 5, 13-15.
103. Kennedy G.C., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. Roy. Soc. [B]*, 140, 578-592.
104. King BM, Smith RL. Hypothalamic obesity after hypophysectomy or adrenalectomy: dependence on corticosterone. *Am J Physiol* 1985; 249: R522-6.
105. Kokkonen, T., J. Taponen, S. Alasuutari, M. Nousiainen, T. Anttila, L. Syrjala-Qvist, C. Delavaud, Y. Chilliard, M. Tuori, and A. T. Tesfa. 2002. Plasma leptin in transition dairy cows. Effects of body fatness, ambient temperature and dietary factors. *Proc Brit Soc Anim Sci*: p92 (abstract).
106. Kristensen P, Judge ME, Thim L et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72-6.
107. Kronfeld-Schor, N., J. Zhao, B. A. Silvia, E. Bicer, P. T. Mathews, R. Urban, S. Zimmerman, T. H. Kunz, and E. P. Widmaier. 2000. Steroid-dependent up-regulation of adipose leptin secretion in vitro during pregnancy in mice. *Biol Reprod* 63:274-280.
108. Kumar B., Francis S.M., Suttie J.M., Thompson M.P., 1998. Expression of obese mRNA in genetically lean and fat selection lines of sheep. *Comp. Biochem. Physiol.*, 120 (B), 543-548.
109. Laird, S. M., N. D. Quinton, B. Anstie, T. C. Li, and A. I. Blakemore. 2001. Leptin and leptin binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 16:2008-2013.
110. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A et al. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. *Endocrinology* 2000;141:1464-9.

111. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996 ; 379 : 632-5.
112. Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan CJ et al. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:300-6.
113. Licinio J., Mantzoros C., Negrao A.B., Cizza G., Wong M.L., Bongiorno P.B., Chrousos G.P., Karp B., Allen C., Flier J.S., Gold P.W., 1997. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary adrenal function. *Nature Medicine*, 3, 575-579.
114. Liefers, S. C., M. F. W. te Pas, R. F. Veerkamp, and T. van der Lende. 2002. Associations between leptin gene polymorphisms and production, liveweight, energy balance, feed intake and fertility in Holstein heifers. *J. Dairy Sci.* 85:1633–1638.
115. Liefers, S. C., M. F. W. te Pas, R. F. Veerkamp, Y. Chilliard, C. Delavaud, R. Gerritsen, and T. van der Lende. 2003a. Association of leptin gene polymorphisms with serum leptin concentration in dairy cows. *Mamm. Gen.* 14:657–663.
116. Liefers, S. C., R. F. Veerkamp, M. F. W. te Pas, C. Delavaud, Y. Chilliard, and T. van der Lende. 2003a. Leptin concentrations in relation to energy balance, milk yield, intake, live weight, and estrus in dairy cows. *J Dairy Sci* 86: 799-807.
117. Lin KC-Department of Obstetrics and Gynecology , Kaohsiung Medical University , Taiwan , Republic of China. Octobre 1999.
118. Maeda KI, Tsukamura H. Neuroendocrine mechanism mediating fasting-induced suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. *Acta Neurobiol Exp* 1996 ; 56 : 787-96.
119. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-60.
120. Malpoux, B., Viguié, C., Thiéry, J.C., Chemineau, P. 1996. *Contrôle photopériodique de la reproduction*. *Prod. Anim.* 9:9-23.
121. Mann, G. E., and D. Blache. 2002. Relationship between plasma leptin concentration and reproductive function in dairy cows. *Proc Brit Soc Anim Sci*:p 2 (abstract).
122. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1687-91.
123. Marie, M., P. A. Findlay, L. Thomas, and C. L. Adam. 2001. Daily patterns of plasma leptin in sheep: effects of photoperiod and food intake. *J Endocrinol* 170:277-286.
124. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3:1029-33.
125. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996 ; 387 : 113-6. puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1066-70.
126. Mounzih K, Lu R, Chehab FE. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology* 1997;138:1190-3.
127. Nagatani, S., et al. (2000) *Endocr.* 141: 3965-3975.
128. Nkrumah, J. D., C. Li, J. A. Basarab, S. Guercio, Y. Meng, B. Murdoch, C. Hansen, and S. S. Moore. 2004a. Association of a single nucleotide polymorphism in the bovine leptin gene with feed intake, growth, feed efficiency, feeding behaviour and carcass merit.

129. Oprzadek, J., K. Flisikowski, L. Zwierzchowski, and E. Dymnicki. 2003. Polymorphisms at loci of leptin (LEP), Pit1 and STAT5A and their association with growth, feed conversion and carcass quality in Black and White bulls. *Anim. Sci. Papers and Rep.* 21:135–145.
130. Ortavant R., Bocquier F., Pelletier J.P., Ravault J.P., Thimonier J., Volland-Nail P., 1988. Seasonality of reproduction in sheep and its control by photoperiod. *Austr. J. Biol. Sci.*, 41, 69-85.
131. Pellemounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Collins F., 1995. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269, 540-543.
132. Pfister-Genskow, M., H. Hayes, A. Eggen, and M. D. Bishop. 1996. Chromosomal localization of the bovine obesity (OBS) gene. *Mamm Genome* 7:398-399.
133. Pfister-Genskow, M., H. Hayes, A. Eggen, and M. D. Bishop. 1997. The leptin receptor (LEPR) gene maps to bovine chromosome 3q33. *Mamm Genome* 8:227.
134. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CT, Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nat Genet* 1996; 13: 18-9.
135. Pickavance, L., M. Tadayyon, G. Williams, and R. G. Vernon. 1998. Lactation suppresses diurnal rhythm of serum leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 248:196-199.
136. Pomp D., Zou T., Clutter A.C., Barendse W., 1997. Mapping of leptin to bovine chromosome 4 by linkage analysis of a PCR-based polymorphism. *J. Anim. Sci.*, 75, 1427.
137. Reist, M., D. Erdin, D. Euw von, K. Tschumperlin, C. Delavaud, Y. Chilliard, H. Hammon, N. Kunzi, J. W. Blum. 2001. Concentrate feeding strategy in lactating dairy cows: metabolic and endocrine changes with emphasis on leptin. 11th international conference on production diseases in farm animals.
138. Rémond B., Robelin J., Chilliard Y., 1998. Estimation de la teneur en lipides des vaches laitières Pies Noires par la méthode de notation de l'état d'engraissement. *INRA Prod. Anim.*, 1, 111-114.
139. Robinson, J.E. & Karsch, F.J., 1984. Refractoriness to inductive day lengths terminates the breeding season of the Suffolk ewe. *Biol. Reprod.*, 31 : 656 – 663.
140. Rock, F. L., S. W. Altmann, M. van Heek, R. A. Kastelein, and J. F. Bazan. 1996. The leptin haemopoietic cytokine fold is stabilized by an intrachain disulfide bond. *Horm Metab Res* 28:649-652.
141. Ryan NK, Van der Hoek KH, Robertson SA et al. Leptin and leptin receptor expression in the rat ovary. *Endocrinology* 2003; 144:5006-13.
142. Sahu A. Evidence suggesting that galanin (GAL), melanin-concentrating hormone (MCH), neurotensin (NT), proopiomelanocortin (POMC) and (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus. *Endocrinology* 1998; 139: 795-8.
143. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels : relationship to plasma levels, and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589-93.
144. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1101-6.
145. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997 ; 46 : 2119-23.
146. Scott EC, Johnston FE. Critical fat, menarche, and the maintenance of menstrual cycles : a critical review. *J Adolesc Health Care* 1982 ; 2 : 249-60.
147. Seeber, R. M., J. T. Smith, and 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.

148. Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, Baskin DG, Schwartz MW. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997 ; 390 : 349.
149. Shimon I, Yan X, Magoffin DA et al. 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; 83: 4059-64.
150. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Lüthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev* 1997 ; 11 : 593-602. et Ollmann MM, Wilson BD, Yang Y, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997; 278 : 135-8.
151. Smith, J. L., and L. G. Sheffield. 2002. Production and regulation of leptin in bovine mammary epithelial cells. *Domest Anim Endocrinol* 22:145-154.
152. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, *et al.* Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* 2000; 47: 178-83.
153. Sorensen, A., C. L. Adam, P. A. Findlay, M. Marie, L. Thomas, M. T. Travers, and R. G. Vernon. 2002. Leptin secretion and hypothalamic neuropeptide and receptor gene expression in sheep. *Am J Physiol* 282:R1227-R1235.
154. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; 138:3374-9.
155. Spicer L.J., Francisco C.C., 1998. Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biol. Reprod.*, 58, 207-212.
156. Steiner R., Finn P., Cheung C., Hohmann J., Cunningham M., Nurani S., Corning M., Rickard D., Gliedge A., Clifton D., 1998. Mechanisms of leptin's action on the neuroendocrine reproductive axis. *Biol. Reprod.*, 58 (Suppl 1), 20-21 (Abstract).
157. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, *et al.* The role of NPY in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield A, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98:1101-6.
158. Styne DM. Physiology of puberty. *Horm Res* 1994 ; 2 : 3-6.
159. Suter KJ, Pohl CR, Wilson ME. Circulating concentrations of nocturnal leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I increase before the onset of puberty in gonadal male monkeys: potential signals for the initiation of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:808-14.
160. Swerdloff RS, Peterson M, Vera A, Batt RAL, Heber D, Bray GA. The hypothalamic-pituitary axis in genetically obese (ob/ob) mice: response to luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology* 1978; 103: 542-7.
161. TariK Isaad, Andreas Strobel, Luc Canuoin, Metin Ozata. La leptine : un signal pour le déclenchement de la puberté dans l'espèce humaine ? *Med, Sciences* 1998 ; 14 : 349-5s.
162. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deed J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolf EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995 ; 83 : 1263-71.
163. Thomas, L., J. M. Wallace, R. P. Aitken, J. G. Mercer, P. Trayhurn, and N. Hoggard. 2001. Circulating leptin during ovine pregnancy in relation to maternal nutrition, body composition and pregnancy outcome. *J Endocrinol* 169:465-476.

164. Vaisse C, Clément K, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P, La mutation du gène du récepteur de la leptine centaine chez l'homme une obésité massive associée à de anomalies hypothalamo-hypophysaires. *Med Sce* 1997 ;14 :349-51.
165. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nature Genetics* 1996; 14: 95-7.
166. Vernon RG, DenisRG, Sorensen A et al. leptin and the adaptation of lactation in rodents and ruminants . *Horm Metab Res* 2002;34:678-85.
167. Wabisch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W, Hauner H. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997; 100: 808-13.
168. Walker V.A., Young B.A., Walker B., 1991. Does seasonal photoperiod directly influence energy metabolism. In: C. Week & M. Boessinger (eds), *Energy Metabolism of Farm Animals*. Eur. Ass. Anim. Prod., 58, 372-375.
169. Wetzler S, G.Fromentin,M.Goubern, D.Tomé et C.larue-Achagiotis. Influaence de la leptine sur le bilan énergétique de rat recevant un choix alimentaire LNS ,INRA 2003.
170. Woodside, B., A. Abizaid, and C. Walker. 2000. Changes in leptin levels during lactation: implications for lactational hyperphagia and anovulation. *Horm Behav* 37:353-365.
171. Worthy, K. & Haresign, W., 1983. Evidence that the onset of seasonal anoestrus in the ewe may be independent of increasing prolactin concentrations and daylength. *Journal of Reproduction and Fertility*, 69 : 41 – 48.
172. Yuan CS, Attele AS, Dey L,Xie JT. Gastric effects of cholecystokinin and its interaction with leptin on brainstem neuronal activity in neonatal rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295: 177-82.
173. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1023-8.
174. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N et al. Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000; 105:749-55.
175. Zachow RJ, Magoffm DA. Direct intraovarian affects of leptin: impairment o the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa çells. *Endocrinology* 1997; 138:847-50.
176. Zamorano PL, Mahesh VB, DeSevilla LM, Chorich LP, Bhat GK, Brann DW. Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology* 1997 ; 65 : 223-8.
177. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A,Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glu-cocorticoids as counterregulatory hormonesof leptin. Toward an understanding of lep-tin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-9.
178. Zhang, F., M. B. Basinski, J. M. Beals, S. L. Briggs, L. M. Churgay, D. K. Clawson, R. D DiMarchi, T. C. Furman, J. E. Hale, H. M. Hsiung, B. E. Schoner, D. P. Smith, X. Y. Zhang, J. P. Wery, and R. W. Schevitz. 1997. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature* 387:206-209.
179. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M., 1994. Positionnal cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
180. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature* 1995; 372: 425-32.

