

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene  
Faculté de Sciences Biologiques



**MEMOIRE**

**Présenté pour l'obtention de diplôme de magister**

**EN : SCIENCES DE LA NATURE**

**Spécialité : Physiologie et Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique**

**Par : M<sup>elle</sup> BENKHEROUF Amina.**

**Sujet:**

**INFLUENCE DE LA LEPTINE SUR  
L'ACTIVITE THYROIDIENNE CHEZ  
LE RAT WISTAR MÂLE ADULTE**

Soutenu publiquement le 06 juillet 2009, devant :

Le jury composé par :

Mme KHAMMAR F.....	Professeur à l'USTHB.....	Président
Mme HADJ BEKKOUCHE F.....	Professeur à l'USTHB.....	Directeur de thèse
Mme AMIRAT Z.....	Professeur à l'USTHB.....	Examineur
Mme AOUICHAT-BOUGUERRA S.	Maître de conférences à l'USTHB.....	Examineur
Mme HAMOULI Z.....	Maître de conférences à l'USTHB.....	Examineur
Mme OMARI N.....	Maître de conférences à l'USTHB.....	Examineur

## **REMERCIEMENT**

*Je remercie le bon DIEU qui m'a donné la force, le courage, la patience et la foi afin de réaliser ce travail. Je ne pourrais jamais cesser de dire "الحمد لله والشكر لله"*

*J'exprime mes sincères remerciements à Madame le professeur **HADJ BEKKOUCHE F**, qui durant toute cette période ma fait profité de son inestimable expérience, qui m'a encadré et soutenu dans la réalisation de ce travail au cours de mon passage au laboratoire d'endocrinologie de la faculté des sciences biologiques (USTHB) d'Alger.*

*Je tiens à remercier vivement Madame le professeur **KHAMMAR F.**, pour sa contribution à l'amélioration de cette thèse et a l'intérêt qu'elle lui a porté, aussi pour m'avoir témoigné sa confiance en acceptant de présider la commission d'examen. C'est pour moi un honneur de la compter parmi les membres du jury.*

*Je voudrais aussi remercier, Madame le Professeur **AMIRATE Z.**, pour toute les critiques éclairées dont elle m'a fait bénéficier et sa participation à cette commission d'examen.*

*Il m'est également agréable de remercier Madame **AOUICHET S.**, maître de conférences à l'USTHB, pour tous les conseils et les encouragements qu'elle m'a donnée et d'avoir accepté de faire partie du jury d'examen. Qu'il me soit permis ici de lui témoigner de ma reconnaissance.*

*Mes sincères remerciements vont aussi à Madame **HAMOULI Z.**, maître de conférences, pour avoir accepté d'évaluer mon travail, et pour toute l'aide et conseils pratique qu'elle m'a prodigué, particulièrement grâce à sa compétence sur la glande thyroïde. Ainsi qu'à toute l'équipe du laboratoire d'endocrinologie.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à Madame **OMARI N.**, maître de conférences à l'USTHB, qui a bien voulu examiner mon travail, et pour avoir accepté de s'associer au jury pour cette thèse.*

*Je remercie particulièrement Monsieur **ABADI**, Madame **OUITIS** et Monsieur **ABDELGHANI** du service d'immunologie de l'institut Pasteur d'Alger (Delly Brahim) qui mon permis et aidé à réaliser les dosages hormonaux de mon travail au sein de leur laboratoire*

*La partie expérimentale n'aurait pu être réalisée sans la contribution efficace de Mademoiselle **HASSAINE N.**, Je la remercie très particulièrement,*

*Je ne serai jamais être assez reconnaissante, pour tout leur soutien et conseil, envers Mesdemoiselles **CHABANE**, **LAKABI**, **MAOUCHE** et Monsieur **MENAD** pour leur aide très précieuse sans oublier de remercier Mademoiselle **BERDJA**, Mademoiselle **BOUMAAZA**, Mademoiselle **NEGGAZI**, Mademoiselle **ZEROUK**, Mademoiselle **BENNACER**, Mademoiselle **EDDAIKRA**, Monsieur **SAHRAOUI**, Monsieur **CHAOUAD** ainsi que toute l'équipe de matrice extra cellulaire.*

*Je ne pourrais trouver un plus grand espace pour remercier toute les personne qui mon soutenu, de près ou de loin, et qui mon aidé dans mon travail.*

*« Un hommage pour notre défunt **Mr AYAD**, que paix et miséricorde soient sur son âme»*



## RESUME

Les rats Wistar mâles adultes ont fait l'objet d'une étude afin de déterminer l'influence de la leptine, hormone synthétisée par les cellules adipeuses intervenant dans la régulation du métabolisme énergétique, sur l'activité thyroïdienne par injection intrapéritonéale de cette hormone à raison de 8µg et 10µg/100g de poids corporel pendant 5 et 10 jours respectivement.

A la fin de la période du traitement, les animaux sont sacrifiés par décapitation. Le sang recueilli sur EDTA à 2 % est centrifugé, le plasma est aliquoté et stocké à - 20° C jusqu'au moment du dosage. La glande thyroïde des animaux est prélevée et fixée au bouin Hollande pour une étude structurale.

Différents paramètres sont analysés ; la structure de la glande thyroïde, les taux des hormones thyroïdiennes libres FT3 et FT4 au niveau plasmatique ainsi que celles de TSH. Parallèlement, le poids corporel des rats et la prise alimentaire sont évalués.

Le traitement par la leptine durant l'expérimentation influence peu l'évolution du poids corporel pendant 10 jours à raison de 10µg/ 100g de poids corporel et n'a pas d'effet après 5 jours de traitement à raison de 8µg/100g de poids corporel.

Un traitement par la leptine induit chez le rat Wistar une diminution des taux plasmatiques de FT3 et de FT4 après 5 jours de traitement et une augmentation de ces taux plasmatiques après 10 jours de traitement. Toutes ces variations restent sans signification. Par ailleurs, nous avons observé une augmentation significative de la concentration plasmatique de TSH après 10 jours de traitement par la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel.

L'étude histo-morphométrique de la glande thyroïde chez les animaux traités par la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel pendant 10 jours nous a permis de mettre en évidence un tissu glandulaire actif par rapport celui des animaux témoins, l'épithélium folliculaire est significativement plus haut et le rapport nucléo-cytoplasmique est également plus important. Ces résultats indiquent probablement une stimulation de la glande thyroïde.

La leptine exercerait une action centrale en stimulant la sécrétion de la TSH, directement ou par les noyaux hypothalamiques. Elle aurait une action sur la glande thyroïde en ralentissant ou en inhibant la synthèse ou la libération des hormones thyroïdiennes.

**Mots clés :** rats, leptine, thyroïde, FT3, FT4, TSH.

# Dédicace

*Les plus belles dédicaces sont celles que l'on fait pour les personnes  
les plus chères à notre cœur.*

*Qui sans elles, nous n'aurions probablement pas pu arriver au sommet  
de notre gloire et finir un chapitre de notre dur labeur, qui ne fait en  
fait que commencer.*

*Je dédie mon mémoire de magister, en premier lieu à mes parents qui  
m'ont soutenu tout au long de mes études et qui ont su faire ressortir  
le meilleur en moi.*

*Ma réussite n'est en réalité que le fruit de toutes ces années de  
Veille et d'amour qu'ils m'ont prodigué, et c'est leur réussite.*

*Je dédie ce mémoire également à mon frère unique Mokhtar et mes  
sœurs Ahlem et Lycia qui grâce à leur humour on fait de ma vie un  
agréable parcours.*

*Hormis ma petite famille que j'aime au dessus de tout, j'ai ma grande  
famille à qui je n'oubli pas de dédier mon modeste mémoire.*

*A Mes grand parents, qui mon toujours soutenu et ont eu foi en moi, à  
mes oncles et mes tantes qui sont présents dans ma vie tout autant  
que dans mon cœur, à mes cousines, qui depuis des années ont été des  
sœurs pour moi, à mes petits cousin qui avec leurs rires ont égailé  
mes jours.*

*A toutes ces personnes je dédie mon modeste mémoire de magister*

## ABREVIATIONS

ACTH: Adreno CorticoTropic Hormone  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AgRP: Agouti Related Protein  
AMPc : Adénosine mono phosphate cyclique  
ARN : Acide Ribo Nucléique  
ARNm : Acide ribonucléique messenger  
ASGPR : Asialo Glycoprotein Receptor  
ATP : Adénosine triphosphate  
°C : Degré Celsius  
Ca<sup>++</sup> : Calcium  
CCK: Cholecystokinine  
C/EBP $\alpha$  : CCAAT/ Enhancer Binding Protein  
CoA : Co-activateur  
CoR : Co-répresseur  
D1 : Déiodinases (ou désiodases) de type I  
D2 : Déiodinases (ou désiodases) de type II  
D3 : Déiodinases (ou désiodases) de type III  
DAG : Diacylglycérol  
db : gène codant pour le récepteur de la leptine  
DIT : Diiodotyrosine  
EDTA : Ethylène diamine tetra-acetic acide  
ERK : Extracellular-Regulated Kinase  
ESM : Erreur Standard à la Moyenne  
FSH: Follicule stimulating hormone  
FT<sub>3</sub>: Free triiodothyronine= triiodothyronine libre  
FT<sub>4</sub>: Free thyroxine = thyroxine libre  
G : Grossissement  
 $\mu$ g : micro gramme  
GH: Growth hormone  
GnRH: gonadotropic Hormone  
HAT: Histone Acyl Transférase  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peroxyde d'hydrogène  
HRE : Hormone Responsive Element.  
HSA: Human serum albumin.  
HTs : Hormones Thyroïdiennes.  
I<sup>125</sup>: Iode radioactive.  
IGF: Insulin-like growth factor.  
IL6: Interleukine 6.  
IP3: Inositol triphosphate  
IRS 1 et 2 : Insulin Receptor Substrate  
JAK : Janus Kinase.  
kDa : Kilo Dalton  
LH: Luteinizing hormone.  
MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase  
MCT8: Monocarboxylate transporter  
MIT: mono-iodo-tyrosine  
mmol : Milimole  
 $\alpha$ -MSH :  $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone  
 $\mu$ m : micro mètre.  
NaCl : Chlorure de Sodium  
NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

NADPH oxydase : Nicotinamide diphosphate oxydase  
NCoR : Nuclear Receptor Co-Repressor  
NIS : Symporteur  $\text{Na}^+/\text{I}^-$   
NPV : Noyau paraventriculaire  
NPY : Neuropeptide Y  
NTCP: Na-taurocholate cotransporting multispecific  
OATP-1: organic anion transporting polypeptide 1  
Ob: gene codant pour la leptine  
Ob-R : Récepteur de la leptine.  
PAPS: 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate  
PC: Poids corporel  
PIP2: Phosphatidyl inositol biphosphate  
PKB: Protéine kinase B  
pM : Picomolaire  
PMT : Photomultiplicateur  
POMC : Propio-mélanocortine  
PPAR $\gamma$  : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$   
Protéine Gi: Protéine G inhibitrice  
Protéine Gs: Protéine G stimulatrice  
PTP-1B : Protéine Tyrosine Phosphatase 1B  
REG : Réticulum Endoplasmique Granuleux.  
RIA : Radio Immuno Assay  
rT<sub>3</sub> : Triiodothyronine reverse  
RXR : rétinoïde X receptor.  
SCTBP : Soluble Cellular Thyroxine Binding Protein  
SHP-2: Src homology 2  
SNC: Système nerveux central  
SRC/p160 : Récepteur stéroïdien activateur  
STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription  
T: Témoin.  
T<sub>3</sub> : Triiodothyronine  
T<sub>4</sub> : Tétraiodothyronine ou Thyroxine.  
TBG : Thyroxine Binding Globulin (ou Thyropexin).  
TBPA : Thyroxine Binding Préalbumine.  
Tétrac : Acide tétraiodothyroacétique  
Tg: Thyroglobuline  
ThOX : Membres de la famille des NADPH oxydases  
TNF  $\alpha$ : Tumor necrosis factor  $\alpha$   
TPO : Thyroperoxydase  
TR: Thyroid hormone Receptor  
TRAPs/DRIPs : TR Associated Proteins/vitamin D Receptor Interacting Proteins  
TRE: Thyroid hormone Responsive element  
TRH: Thyrotropin- Releasing Hormone  
Triac : Acide triiodothyroacétique  
TSH : Thyroid Stimulating Hormone.  
TTF: Transcription factor thyroid  
TTR : Transthyretin  
 $\mu\text{UI}$  : Micro unité internationale  
VMH : Hypothalamus ventro-médian  
X : Animaux expérimentaux traités par la leptine

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : Rappels bibliographiques</b>	
I. Découverte et historique de la leptine.....	2
II. Description.....	4
III. Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la leptine.....	4
IV. Transport de la leptine .....	6
V. Le récepteur de la leptine .....	6
VI. Mode d'action de la leptine .....	8
VII. Effets de la leptine.....	9
1- L'action métabolique de la leptine .....	9
2- Action de la leptine sur l'axe reproducteur .....	10
3- Action de la leptine sur l'axe corticotrope .....	10
4- La leptine et l'axe thyroïdienne.....	10
VIII. LA THYROÏDE.....	11
1. Rappels anatomiques et physiologiques de la glande thyroïde.....	12
2. Histologie de la glande thyroïde.....	12
3. Physiologie de la glande thyroïde.....	13
a). Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	13
b). La thyroglobuline .....	15
c). La thyroperoxydase.....	16
d). L'iode.....	16
4. Transport des hormones thyroïdiennes dans le sang.....	17
5. Récepteurs et mode d'action des hormones thyroïdiennes.....	18
6. Dégradation des hormones thyroïdiennes.....	23
7. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	24
a). Les neurones hypothalamiques.....	24
b). L'hypophyse et la TSH.....	24
c). La thyroïde elle-même.....	24
8. Actions des hormones thyroïdiennes à différents niveaux.....	26
a). Croissance, différenciation et développement.....	26
b). Les différents métabolismes.....	26
<b>CHAPITRE II : Matériel et méthodes.</b>	
1. Matériels biologiques.....	27
2. Expérimentation.....	27
3. Dosage des hormones thyroïdiennes et TSH par chimiluminescence.....	28
a). Principe de fonctionnement de l'appareil.....	28
b). Principe de la chimiluminescence.....	28
c). Dosage de la T <sub>3</sub> et de la T <sub>4</sub> libres par l'IMMULITE 2000.....	29
d). Dosage de la TSH par l'IMMULITE 2000.....	30
4. dosage des hormones thyroïdiennes par RIA.....	31
5. Etude histologique.....	31
a). La fixation.....	31

<i>b). La déshydratation.....</i>	31
<i>c).L'éclaircissement.....</i>	31
<i>d). L'imprégnation.....</i>	32
<i>e). L'inclusion.....</i>	32
<i>f). Les coupes.....</i>	32
<i>g). Déparaffinage et hydratation des coupes.....</i>	32
<i>h). Coloration topographique.....</i>	32
<i>i). Observation des lames.....</i>	32
5. Analyse statistiques des données.....	34

### **CHAPITRE III : Résultats**

1. Evolution pondérale.....	35
1.1. Evolution pondérale chez le groupe de rats traités pendant 5 jours.....	35
1.1.1. Chez les rats témoins T5J.....	35
1.1.2. Chez les rats expérimentaux X5J.....	35
1.1.3. Comparaison entre témoins T5J et expérimentaux X5J.....	37
1.2. Evolution pondérale chez le groupe de rats traités pendant 10 jours.....	37
1.2.1. Chez les rats témoins T10J.....	37
1.2.2. Chez les rats expérimentaux X10J.....	37
1.2.3. Comparaison entre témoins T10J et expérimentaux X10J.....	39
1.3. Comparaison entre les deux groupes 10 jours et 5 jours .....	39
A). comparaison entre T10J et T5J .....	39
B). comparaison entre X10J et X5J .....	39
2. Evolution de la prise alimentaire.....	39
3. Dosage des hormones thyroïdiennes.....	41
3.1. Dosage de la Triiodothyronine libre (FT3).....	41
3.1.1 Chez les rats du groupe de 5 jours.....	41
3.1.2. Chez les rats du groupe de 10 jours.....	42
3.1.3. Comparaison entre les concentrations plasmatiques de FT3 des animaux traités pendant 5 jours et ceux traités pendant 10 jours par le test statistique de t-Student.....	43
3.2. Dosage de la thyroxine (FT4).....	44
3.2.1 Chez les rats traités durant 5 jours.....	44
3.2.2. Chez les rats du groupe de 10 jours.....	45
3.2.3. Comparaison des concentrations plasmatiques de FT4 entre les deux groupes 10 jours et 5 jours par le test statistique de t-Student.....	46
3. 3. Dosage de la TSH.....	47
4. La structure histologique de la glande thyroïde chez les rats traités pendant 10 jours.....	48

### **CHAPITRE IV : Discussion**

1. Variations pondérales et prise alimentaire.....	53
2. Les concentrations plasmatiques Les hormones thyroïdiennes FT3, FT4 et de la TSH.....	54
3. Etude histologique de la glande thyroïde.....	55

<b>CONCLUSION.....</b>	57
------------------------	----

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	58
---	----

### **INDEX**

### **ANNEXES**



## INTRODUCTION

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

Depuis sa découverte, cette hormone est considérée comme un facteur clé informant le système nerveux central, et notamment l'hypothalamus sur le niveau des réserves énergétiques au niveau périphérique, et intervenant dans la régulation de la nutrition, du métabolisme énergétique et de plusieurs fonctions endocriniennes comme la reproduction et la croissance (CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999).

Elle joue aussi un rôle dans le contrôle de la thermorégulation et l'équilibre énergétique. La leptine pourrait interagir, ou peut être, influencer directement l'activité des hormones thyroïdiennes, ces dernières ayant un rôle important dans la régulation de la thermorégulation, du métabolisme et de l'équilibre énergétiques (LEGRADI *et al.*, 1997, 1998).

De nombreux travaux se sont intéressés à l'action de la leptine à différents niveaux de l'axe thyroïdienne, surtout par son action au niveau de l'hypophyse et au niveau de l'hypothalamus (LEGRADI *et al.*, 1997, 1998).

Notre étude s'est focalisée sur cette interaction et sur l'influence de la leptine sur l'activité de la glande thyroïde chez le rat blanc mâle d'âge adulte par injection de cette hormone à des doses de 8 et 10 µg par 100g de poids corporel par jour pendant 5 et 10 jours respectivement.

Ce travail entre dans le cadre du projet de l'équipe d'endocrinologie (LBPO) relatif aux interactions hormonales au cours du développement chez le rat Wistar mâle adulte.

# Rappels Bibliographiques

## **I. Découverte et historique :**

La leptine (de "leptos" en grec = mince) est une hormone mise en évidence en 1994. Elle règle la taille de la masse adipeuse par ses effets sur la prise alimentaire et le métabolisme énergétique ; c'est l' « hormone de satiété ». Cette hormone de nature protéique est constituée de 146 acides aminés et est produite principalement par les adipocytes (**BAUDIN, 2000**).

Elle joue un rôle primordial dans la régulation de l'apport alimentaire et de l'homéostasie énergétique. Plusieurs études ont montré que la leptine intervient également dans la régulation des différents axes neuroendocriniens : l'axe reproducteur, corticotrope, thyroïdienne et somatotrope, grâce à son action sur le métabolisme énergétique (**CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999**). Le tissu adipeux n'est plus alors considéré comme un simple tissu de stockage de réserves graisseuses, mais comme un organe endocrine sécrétant de nombreuses molécules qui jouent plusieurs rôles dans la régulation des métabolismes glucidique et lipidique (**LACQUEMANT *et al.*, 2003**).

La découverte de la leptine a largement contribué à une meilleure connaissance de l'homéostasie énergétique. La balance énergétique positive est générée par une basse activité physique avec un apport nutritionnel très énergétique entraînant une augmentation progressive du poids corporel. Une femme normale peut gagner 11Kg entre l'âge de 25 et 65ans, après une prise alimentaire totale de 20 mille kilogrammes dans la même période. Ceci permet de suggérer que la masse graisseuse est étroitement régulée par un feedback qui maintient constantes les réserves totales de l'énergie corporelle (**CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999**).

En **1953**, **KENNEDY** propose la « *lipostatic theory* » selon laquelle le poids corporel total est maintenu par la régulation de la masse graisseuse. L'hypothèse que l'hypothalamus est sensibilisé par un facteur circulant inconnu qui l'informe sur le niveau de réserves graisseuses de l'organisme a été avancée, L'hypothalamus pouvant effectuer des changements dans l'apport alimentaire et la masse corporelle en graisses (**HARRIS, 1990**).

En **1959**, **HERVEY** réétudie le problème en utilisant le modèle de rats « parabiotes ». La parabiose étant une union permanente entre deux rats par suture de leurs muscles et de leurs cavités péritonéales qui permet l'interconnexion entre les deux animaux mais seulement par les petits capillaires et non pas par les gros vaisseaux. Cette connexion facilite le passage continu du fluide vasculaire, l'échange est étroit et seules les molécules à demi-vie longue peuvent passer d'un partenaire à un autre (**Figure I.1**) (**HUFF, 1950**). Dans son étude expérimentale, **HERVEY** a pratiqué une lésion de l'hypothalamus ventro-médian (VMH) chez un seul rat d'une paire de rats parabiotes pour le rendre hyperphagique. Le résultat a été spectaculaire, l'autre partenaire non lésé est devenu aphasique et a maigri indiquant que l'excès de graisse chez le rat hyperphagique lésé produit un facteur circulant dans le sang qui en augmentant chez le partenaire intact, induit la satiété. Ce résultat montre aussi que ce facteur agit au niveau de l'hypothalamus ventro-médian VMH.

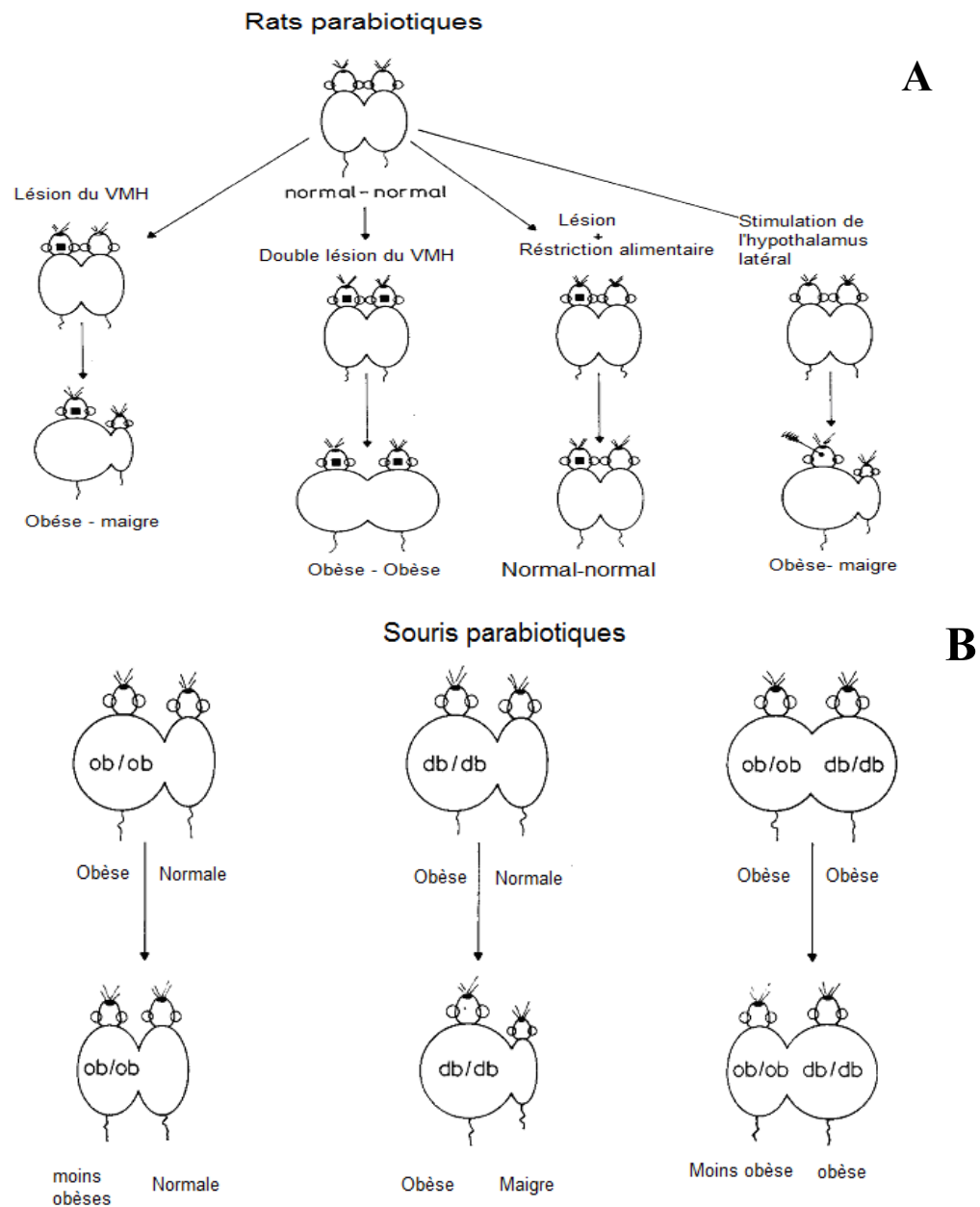
Des résultats plus convaincants sur l'existence d'un facteur circulant dans le sang qui contrôle l'apport alimentaire ont été obtenus dans les expériences de parabiose chez des souris rendues génétiquement obèses par mutation de leurs gènes *ob* ou *db* (**COLEMAN et HUMMEL, 1969 ; COLEMAN 1973**). Les résultats de ces expériences sont schématisés dans la **Figure 1**.

En **1994**, **FRIEDMAN** et ses collaborateurs ont identifié et caractérisé par les méthodes de clonage le gène *ob* exprimé principalement dans le tissu adipeux blanc et qui code pour une hormone : « **LA LEPTINE** », cette hormone informe le cerveau sur le niveau de réserves graisseuses (**ZHANG *et al.*, 1994**).

En 1995, TARTAGLIA et ses collaborateurs ont réussi à cloner le récepteur de la leptine, découverte qui a définitivement mis en évidence un nouveau système physiologique impliqué dans la régulation du poids corporel.

Les expériences nécessaires pour que la leptine soit considérée comme un signal afférent ont été réalisées (FRIEDMAN *et al.*, 1998) :

- La leptine est exprimée et sécrétée par les sites principaux de stockage graisseux. Chez l'homme, toutes les cellules adipeuses sont capables de sécréter la leptine (LONNQVIST *et al.*, 1997a, 1997b).
- La leptine circule dans le plasma sanguin à des concentrations proportionnelles à la masse graisseuse et a une action au niveau du système nerveux central en régulant l'appétit et la thermogenèse (MAFFEI *et al.*, 1995 ; PELLEYMOUNTER *et al.*, 1995).



**Figure I.1. Expériences de parabioses chez les rats (A) et les souris (B) (CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999)**

## **II. Description :**

Après traduction du gène *ob*, la protéine est constituée de 167 acides aminés (18kDa). Elle perd un peptide signal de 2 kDa (21 acides aminés) en libérant dans la circulation une forme mature de 146 acides aminés (16 kDa) (**BARBIER *et al.*, 2000 ; REIDY et WEBER, 2000**). La protéine *ob* a la structure d'une cytokine, composée de quatre hélices  $\alpha$  et de deux courts feuilletts  $\beta$  (**ZHANG *et al.*, 1997**). La partie N-terminale de la protéine est indispensable à l'activité biologique de la leptine. Elle comporte un pont disulfure entre les cystéines 96 et 146, qui serait important pour la sécrétion, la stabilité et la solubilité de la leptine (**BARBIER *et al.*, 2000**).

Cette hormone est exprimée principalement dans le tissu adipeux blanc et plus faiblement dans le tissu adipeux brun (**ZHANG *et al.*, 1994**). Il a été montré qu'elle peut provenir d'autres tissus ou organes tel que le placenta (**HOGGARD *et al.*, 1997**), la moelle osseuse (**LAHARRAGUE *et al.*, 1998**), le muscle squelettique (**WANG *et al.*, 1998a**) et probablement le foie (**TAOUIIS *et al.*, 1998; FRIEDMAN-EINAT *et al.*, 1999**). L'expression de la leptine dans ces tissus se fait seulement dans certaines conditions physiologiques. Par exemple :

- L'expression de la leptine dans le muscle squelettique est en réponse à l'infusion de glucosamine (**WANG *et al.*, 1998b**).
- La leptine gastrique augmente avec l'apport alimentaire et en réponse aux cholecystokinines et aux gastrines (**BADO *et al.*, 1998**).
- La leptine placentaire est stimulée par l'hypoxie (**MISE *et al.*, 1998**).

La séquence en acides aminés de cette hormone a bien été préservée au cours de l'évolution et présente une haute homologie de structure chez plusieurs espèces de mammifères (**TRUDEAU, 1998**). Il existe 84 % d'homologie entre la leptine de la souris et de l'homme (**ZHANG *et al.*, 1994**). Des homologies de structure sont mises en évidence avec la leptine des oiseaux (**TAOUIIS *et al.*, 1998; FRIEDMAN-EINAT *et al.*, 1999**) mais jusqu'à nos jours, cette hormone n'a pas été détectée chez les reptiles, les amphibiens, les insectes et les poissons (**REIDY et WEBER, 2000**).

Chez l'homme ; contrairement à la souris, ce gène ne présente pas de mutation, les sujets maigres ou obèses ont des gènes identiques. Les seules mutations observées sont conservatrices. Ceci plaide en faveur d'une résistance endogène à la leptine chez l'obèse (**BAUDIN, 2000**). La demi-vie de la leptine est longue d'où la possibilité des expériences de parabioses. Elle est approximativement de 75 minutes chez l'homme (**HILL *et al.*, 1998**).

## **III. Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la leptine :**

La coordination entre les changements des statuts métaboliques et les altérations de l'expression de la leptine nous suggère que cette hormone est contrôlée et régulée par un ensemble d'hormones et de métabolites (**HOUSEKNECHT *et al.*, 1998**). En effet, la synthèse de la leptine est influencée par la masse grasseuse totale dans l'organisme et par la taille des adipocytes (**FREDERICH *et al.*, 1995a ; MAFFEI *et al.*, 1995**) mais surtout, elle est influencée par l'apport alimentaire. Les taux de leptine augmentent lors de l'apport alimentaire chez les rongeurs (**SALADIN *et al.*, 1995 ; HARRIS *et al.*, 1996**) et après plusieurs jours de suralimentation chez l'homme (**KOLACZYNSKI *et al.*, 1996a**). Inversement, les concentrations de la leptine diminuent en réponse au jeun chez l'homme et les rongeurs (**FREDERICH *et al.*, 1995b ; BODEN *et al.*, 1996**).

Par ailleurs, la concentration de la leptine dans le sang est soumise à un rythme diurne chez l'homme et les rongeurs avec un pic nyctéméral (SALADIN *et al.*, 1995; SINHA *et al.*, 1996).

Concernant l'effet des hormones sur l'expression de la leptine, l'insuline semble être le premier candidat pour la régulation de cette expression puisque c'est une hormone qui régule le métabolisme glucidique. L'hyperinsulinémie augmente les taux de leptine chez l'homme et les rongeurs (SALADIN *et al.*, 1995 ; BODEN *et al.*, 1996 ; KOLACZYNSKI *et al.*, 1996b ; SEGAL *et al.*, 1996). Elle stimule directement l'expression de la leptine dans les cellules adipeuses mises en culture ; la déficience en insuline diminue la concentration en leptine ; un traitement avec l'insuline l'augmente (MAC DOUGALD *et al.*, 1995).

La concentration de la leptine peut aussi varier selon le sexe. Elle est plus importante chez les femelles que chez les mâles, ce dimorphisme peut être dû en partie à l'abondance du tissu adipeux sous-cutané chez la femme et à l'action des hormones stéroïdes, les œstrogènes peuvent soit augmenter la concentration de la leptine ou simplement ne pas avoir d'effet (CASABIELL *et al.*, 1998). La testostérone inhibe l'expression de la leptine (JOCKENHOVEL *et al.*, 1997).

Les hormones thyroïdiennes influencent les concentrations sériques de la leptine. Les altérations dans les statuts de la fonction thyroïdienne sont fréquemment associées avec les changements de poids corporel. Plusieurs résultats contradictoires sont rapportés, certains montrent une élévation en réponse à une déficience ou à un excès d'hormones thyroïdiennes, d'autres ne rapportent aucun changement significatif (AHIMA *et al.*, 2000 ; IGLESIAS et DIEZ, 2007). Des expériences sur des rats thyroïdectomisés recevant des hormones thyroïdiennes à différentes doses ont montré que ces dernières ont une influence négative sur les concentrations sériques de leptine (ESCOBAR-MORREALE *et al.*, 1999).

Plusieurs autres facteurs peuvent influencer la sécrétion de la leptine. Cependant, l'infection aiguë, les endotoxines et les cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , LIF et IL-6) stimulent la synthèse et la sécrétion de la leptine (AHIMA, 2000). Par ailleurs, l'expression et la sécrétion de cette hormone sont inhibées par la stimulation des voies adrénergiques. L'exposition au froid et les catécholamines diminuent la concentration de leptine probablement par l'activation de cette voie adrénergique (MANTZOROS *et al.*, 1996; SLIEKER *et al.*, 1996; TRAYHURN *et al.*, 1996 ; GETTYS *et al.*, 1996).

Ces différentes molécules et hormones agissent au niveau cellulaire sur l'expression et la transcription de la leptine. Le gène promoteur de la leptine contient un site de liaison fonctionnel pour C/EBP $\alpha$  (CCAAT/ *Enhancer Binding Protein*) dans les régions -58 à -42 relatives au site du début de transcription. Le C/EBP $\alpha$  est exprimé dans de multiples types cellulaires, agissant comme un activateur de la transcription de certains gènes dans les adipocytes (CHRISTY *et al.*, 1989; HERRERA *et al.*, 1989 ; HOUSEKNECHT *et al.*, 1998) et a un rôle dans l'achèvement de la différenciation de ces cellules (UMEK *et al.*, 1991; FREYTAG et GEDDES, 1992 ; HOUSEKNECHT *et al.*, 1998).

L'expression de la leptine est régulée par une protéine : la PPAR $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*  $\gamma$ ). Les PPAR $\gamma$  1 et 2 sont des récepteurs nucléaires intervenant comme des trans-activateurs de certains gènes des adipocytes. Ce sont des activateurs dominants de la différenciation adipocytaire ; malgré les effets activateurs, la PPAR $\gamma$ 2 régulerait le promoteur de la leptine par inhibition de la protéine C/EBP $\alpha$  (HOLLENBERG *et al.*, 1997 ; HOUSEKNECHT *et al.*, 1998).

#### IV. Transport de la leptine :

La leptine se trouve dans le sang sous forme libre ou liée à des protéines sériques (exemple : l'albumine). Une forme circulante du récepteur de la leptine a été mise en évidence et agit comme la protéine de liaison de la leptine dans le sang. C'est la forme Ob-Re du récepteur qui ne contient pas de domaine de liaison à la membrane cellulaire, elle est directement sécrétée dans le sang après sa synthèse et constitue la forme soluble du récepteur spécifique à la leptine (CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999 ; LAMMERT *et al.*, 2001) (Voir figure I.2).

Chez l'homme, le récepteur soluble de la leptine constitue la forme la plus importante dans la circulation, cette protéine N-glycosylée existe sous deux formes : dimères ou oligomère. L'action physiologique de cette protéine de liaison sur l'activité de la leptine n'a pas été entièrement élucidée chez l'homme (LAMMERT *et al.*, 2001 ; YANG *et al.*, 2004). Mais elle agirait sur la biodisponibilité et la fonctionnalité de la leptine chez les rongeurs. Sa surexpression chez la souris *ob/ob* permet d'améliorer la perte de poids induite par la leptine, l'effet *in vivo* peut être causé par l'augmentation de la bioactivité de la leptine ou par l'association de la leptine à des protéines de haute affinité (HUANG *et al.*, 2001).

L'action principale de la leptine se situe principalement au niveau de l'hypothalamus. Cette hormone doit traverser la barrière hémato-encéphalique (BANKS, 2001) et ce transport fait impliquer un mécanisme saturable spécifique semblable à celui des cytokines et de l'insuline (BANKS, 2004 ; AHIMA, 2005). Il a été suggéré que les transporteurs spécifiques à ce niveau soient les isoformes courtes du récepteur de la leptine (principalement Ob-Ra) qui se trouvent très abondants dans le plexus choroïde et les capillaires sanguins du cerveau. Ce sont des médiateurs potentiels du transport de la leptine à travers la barrière. Ces isoformes permettent le passage de la leptine de la circulation sanguine périphérique à travers le plexus choroïde pour se retrouver dans le liquide céphalorachidien, la leptine peut ainsi atteindre les neurones cibles et exercer son effet (TARTAGLIA, 1997).

Ce transport est régulé par le taux de leptine circulante et par l'apport alimentaire. (KASTIN *et al.*, 2000 ; AHIMA, 2005). Il peut également contribuer à la résistance à la leptine, l'excès d'adipocyté et l'intolérance au glucose. Chez l'homme les concentrations de leptine dans le sang sont 100 à 1000 fois plus élevées que dans le liquide céphalorachidien et corrèlent positivement avec la masse grasseuse dans l'organisme (SCHWARTZ *et al.*, 1996a ; AHIMA, 2005).

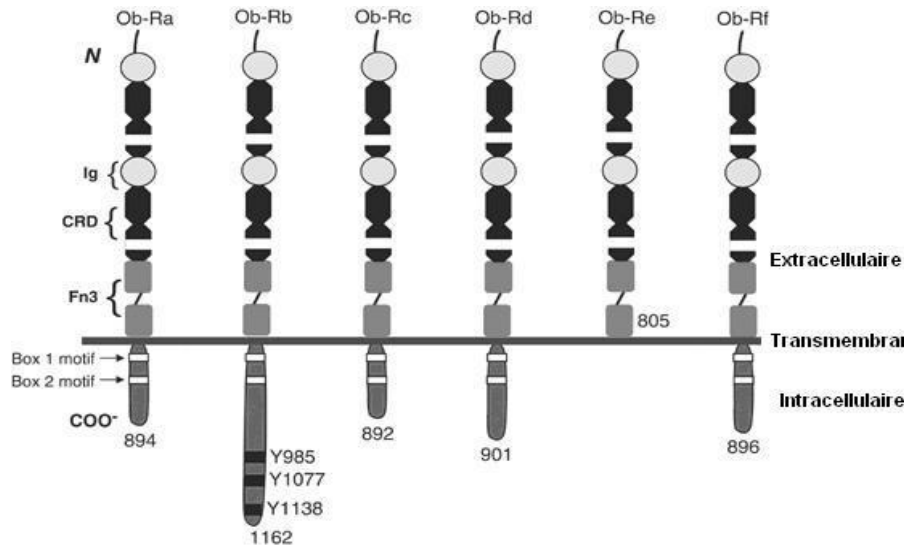
La leptine peut aussi atteindre l'hypothalamus par un passage direct à travers la barrière hémato-encéphalique. En effet, comme l'organe circumventriculaire, les cellules endothéliales des capillaires dans l'éminence médiane ne contiennent pas de jonctions serrées (*tight junction*) et laissent passer les grosses molécules (BROADWELL *et al.*, 1976). La leptine peut ainsi atteindre ses neurones cibles, par exemple dans l'hypothalamus ventro-basal (MILLER *et al.*, 1996 ; FEI *et al.*, 1997 ; ELMQUIST *et al.*, 1998) à proximité de l'éminence médiane (AHIMA *et al.*, 2000).

#### V. Le récepteur de la leptine :

Le récepteur de la leptine est ubiquitaire dans l'organisme. Le gène codant pour le récepteur de la leptine est dit **Ob-R**. Ce gène a été cloné chez les mammifères, isolé du plexus choroïde chez la souris où il se localise sur le chromosome 4 (TARTAGLIA *et al.*, 1995). Six isoformes du récepteur de la leptine ont été identifiés (de Ob-Ra jusqu'à Ob-Rf) (CHUA *et al.*, 1996 ; LEE *et al.*, 1996 ; WANG *et al.*, 1998) (Figure I.2).

Le récepteur de la leptine appartient à la famille des récepteurs des cytokines de classe I (récepteurs des interleukines 2 à 15, des interférons  $\alpha$  et  $\gamma$ , certains facteurs de croissance [érythropoïétine, *Leukemia Inhibitory Factor*, *Ciliary NeuroTrophic Factor*], la GH et la Prolactine). Le récepteur de la leptine contient trois domaines (**Figure I.2**) :

- Un domaine extracellulaire. Commun à tout les isoformes, constitué de 840 acides aminés, c'est le domaine N-terminal qui se lie au ligand.
- Un domaine transmembranaire.
- Un domaine intracellulaire caractéristique de chaque type de récepteur selon la voie de signalisation (**TARTAGLIA, 1997**).



**Figure I.2. Les six différentes isoformes du récepteur à la leptine (CEDDIA, 2005)**

Cependant, seul l'isoforme Ob-Rb contient tout le motif du récepteur de la leptine avec un domaine extracellulaire ligand, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire qui induit le signal de transduction. Il est capable de traduire le signal de la leptine, c'est la forme longue du récepteur de la leptine trouvée en grande quantité dans l'hypothalamus (**SUNTER *et al.*, 2005**). La forme courte (Ob-Ra) est également trouvée dans le cerveau où elle pourrait faciliter le transfert de la leptine de la périphérie vers le tissu nerveux (**SUNTER *et al.*, 2005**) (**Voir tableau I**).

**Tableau I. Expression de la forme longue ou courte du récepteur de la leptine (CALDEFIE-CHEZET *et al.*, 2003)**

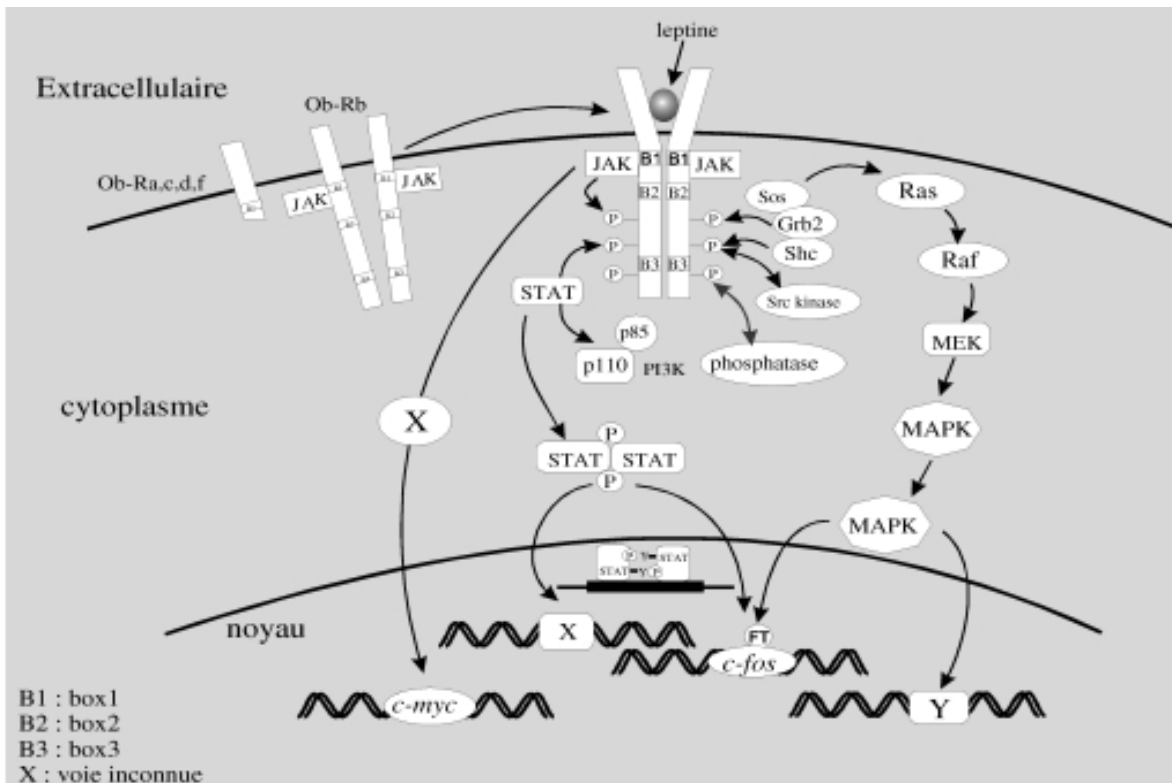
Type du récepteur	Localisation (organe, tissu, cellule)	Référence
Ob-Rb/Ob-Ra	Cœur, rate, poumons, muscles squelettiques, foie, reins, testicules	FEI, 1997
Ob-Rb/Ob-Ra	Hypothalamus, thymus, noyaux lymphatiques, rate, intestin grêle, côlon, surrénales, vessie, vésicules séminales, tissu adipeux épidydimal, tissu adipeux péri-rénal, tissu adipeux sous-cutané, peau, moelle osseuse, glande pituitaire, estomac (chez la souris).	LÖLLMANN, 1997
Ob-Rb	Glande pituitaire, estomac (chez la souris)	LÖLLMANN, 1997
Ob-Rb/Ob-Ra	Surrénales, tissu adipeux, cœur, foie, poumons, ovaires, pancréas endocrine, muscles squelettiques, testicules (chez la souris)	DE MATTEIS, 1998
Ob-Rb	Lymphocytes CD4+ chez l'homme.	LORD, 1998
Ob-Rb/Ob-Ra	Monocytes circulants chez l'homme.	TSIOTRA, 2000

## **VI. Mode d'action de la leptine :**

La leptine traduit son signal par la voie de signalisation : **JAK/STAT3** (Janus-family Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription), seul le récepteur Ob-Rb peut induire cette voie de signalisation grâce à sa structuration complète. Dans son domaine intracellulaire, il contient un domaine « *box 1* » nécessaire à l'activation des JAK kinase ; chez certaines espèces, les récepteurs de la leptine contiennent des domaines « *box 2* » nécessaire à l'activation maximale de ces protéines kinases. Ce domaine intracellulaire du récepteur contient également trois résidus tyrosines conservés Y985, Y1077 et Y1138, ce dernier (Y1138) est situé dans une zone de recrutement de STAT<sub>3</sub>. (**ZABEAU *et al.*, 2003 ; MARTIN et MEYER, 2004 ; AHIMA, 2005**) (**Figure I.3**).

Après liaison de la leptine à son récepteur Ob-Rb, il y a autophosphorylation de JAK1 et JAK2, une phosphorylation des résidus tyrosyl intracellulaire notamment le Y985 et le Y1138, et enfin la phosphorylation de STAT3. L'activation, l'homodimérisation et la translocation de STAT3 dans le noyau permettra par la suite la régulation de l'expression de neuropeptides et de certains gènes cibles (**AHIMA, 2005**). La leptine peut aussi stimuler la phosphorylation de Y1077 et activer la STAT5. Cette dernière est nécessaire à la transcription génique de protéines codées par les gènes cibles de la leptine (**AHIMA et LAZAR, 2007**) (**Figure I.3**).

La leptine régule plusieurs types de protéines dont le **IRS 1 et 2** (*Insulin Receptor Substrate*) ; des études ont montré l'interaction entre les voies de signalisation de la leptine et de l'insuline, ces deux hormones inhibent l'apport alimentaire par activation de IRS-2, des MAPK « *Mitogen-Activated Protein Kinase* », de ERK « *Extracellular-Regulated Kinase* », de Akt et de la phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3 kinase) (**NISWENDER *et al.*, 2004**). Le signal de la leptine se termine par SOCS3, qui inhibe la voie de JAK/STAT3 et agit dans une boucle de feedback négative qui permet la régulation de la transduction du signal induit par la leptine. Ces protéines SOCS<sub>3</sub> sont rapidement induites après la stimulation par la leptine, et inhibent directement la signalisation par plusieurs mécanismes (**ZABEAU *et al.*, 2003 ; MARTIN et MEYER, 2004**).



**Figure I.3. Les voies de transduction intracellulaires activées par la leptine (BARBIER *et al.*, 2000).** Les protéines JAK en particulier JAK2 sont associées de façon constitutive à une séquence peptidique de la partie intracellulaire du récepteur Ob-R proche de la membrane cellulaire et sont phosphorylées après liaison du ligand à son récepteur. Les JAK fonctionnent comme une tyrosine kinase phosphorylant la chaîne intracellulaire du récepteur qui devient alors un site de liaison pour des protéines cytoplasmiques, les STAT (*signal transducer and activators of transcription*). Après liaison au récepteur, les protéines STAT sont activées par phosphorylation et forment des homo- ou hétérodimères qui seront transportés dans le noyau où ils se lient à des séquences d'ADN spécifiques activant la transcription des gènes cibles. Une autre voie de signalisation activée par la leptine a été identifiée, celle des MAP-kinases. JAK: Janus kinases; MAPK: mitogen-activated protein kinase, STAT: signal transducers and activators of transcription.

## VII. EFFETS DE LA LEPTINE :

**1- L'action métabolique de la leptine :** la leptine provoque une réduction de la prise alimentaire, une augmentation de la thermogénèse et une augmentation du métabolisme basal (BAUDIN, 2000). Elle agit donc comme un agent "lipostatique" ; elle est produite par les adipocytes en réponse à une augmentation de réserves de matières grasses et informe le cerveau pour permettre l'arrêt de la prise de nourriture et l'augmentation des dépenses énergétique (BAUDIN, 2000). La leptine joue également un rôle important sur le poids corporel et l'indice de masse corporel. L'administration journalière de la leptine recombinée cause une perte de poids importante et une réduction de l'apport alimentaire chez les souris *ob/ob* mais pas chez les souris *db/db* (résistance due à l'absence du récepteur de la leptine) (CAMPFIELD *et al.*, 1995; HALAAS *et al.*, 1995; PELLYMOUNTER *et al.*, 1995). Les taux de leptine sériques changent aussi en corrélation avec les concentrations d'insuline. De nombreuses études sur les effets de la leptine sur la sécrétion d'insuline sont en conflit, la plupart des recherches montrent qu'elle a une action inhibitrice passant par le système nerveux sympathique (EMILSSON *et al.*, 1997; FEHMANN *et al.*, 1997 ; KOYAMA *et al.*, 1997 ; SEUFERT *et al.*, 1999).

**2- Action de la leptine sur l'axe reproducteur :** La leptine stimule la sécrétion de GnRH dans des explants hypothalamiques, et la synthèse et la sécrétion d'hormones gonadotropes (FSH et LH) dans l'hypophyse isolée (YU *et al.*, 1997a,b). Elle agit également au niveau des gonades. Chez les rats femelles, les cellules folliculaires sont directement régulées par la leptine (ZACHOW *et al.*, 1997; ZAKRZEWSKA *et al.*, 1997). Cette hormone semble jouer le rôle d'un facteur permissif pour la puberté (AHIMA *et al.*, 1998).

**3- Action de la leptine sur l'axe corticotrope :** la leptine est capable de réguler l'activité de l'axe corticotrope. Elle inhibe la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes par son effet direct sur la corticosurrénale ou empêche leur sécrétion induite par l'ACTH dans la corticosurrénale (BORNSTEIN *et al.*, 1997 ; HEIMAN *et al.*, 1997 ).

**4- La leptine et l'axe thyroïdienne :** la privation de nourritures s'accompagne toujours d'une diminution des taux de leptine circulante, des taux bas d'hormones thyroïdiennes T<sub>3</sub> /T<sub>4</sub> libres et liées et des diminutions de TRH et TSH au niveau de l'hypothalamus et au niveau de l'hypophyse respectivement. (ORBAN *et al.*, 1998).

La leptine semble être un possible régulateur de l'axe thyroïdienne. Son action s'avère plus importante au niveau de l'hypothalamus vu l'abondance des récepteurs de la leptine au niveau des neurones sécréteurs de TRH (TARTAGLIA, 1997) ainsi que sur l'expression de la TRH au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (LEGRADI *et al.*, 1998 ; CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999).

Des expériences ont montré que l'administration de la leptine chez des animaux privés de nourritures restaure les baisses d'ARNm du proTRH ainsi que les concentrations de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> circulantes (LEGRADI *et al.*, 1997, 1998). Les neurones à TRH expriment des récepteurs de la leptine Ob-Rb. La liaison de cette hormone à son récepteur peut activer le gène promoteur de TRH *in vivo* (GUO *et al.*, 2004) ou *in vitro* (HARRIS *et al.*, 2001) et induire ainsi l'expression de TRH.

D'autre part, des études récentes ont permis de mettre en évidence l'effet de la leptine sur l'expression de TRH par la médiation de neuropeptides du noyau arqué. Cette zone de l'hypothalamus est la zone la plus riche en Ob-Rb (TARTAGLIA, 1997) et présente des projections neuronales vers les neurones à TRH dans le NPV (SCHWARTZ *et al.*, 1996 ; LEGRADI *et al.*, 1998) ces caractéristiques permettent de considérer le noyau arqué comme un site régulateur indirect de l'axe thyroïdienne par la leptine (LEGRADI *et al.*, 1998).

Le neuropeptide Y est le principal neuropeptide sécrété dans le noyau arqué, il a une action inhibitrice sur l'expression de l'ARNm du proTRH dans le NPV (FEKETE *et al.*, 2001). *L'Agouti Related Protein (AgRP)* est aussi une protéine sécrétée dans le noyau arqué et a des effets similaires à NPY (Neuropeptide Y). Elle inhibe la sécrétion de TRH dans le NPV (FEKETE *et al.*, 2002). Les diminutions des concentrations de la leptine augmentent les concentrations de NPY et AgRP. La leptine a donc une action inhibitrice sur ces deux neuropeptides. Ces données suggèrent que la leptine agit sur la sécrétion de TRH par la levée d'inhibition et de la suppression induite par les neuropeptides du noyau arqué : NPY et AgRP.

D'autres neuropeptides du noyau arqué peuvent aussi être intermédiaires dans l'effet de la leptine sur l'expression de la TRH dans le NPV. L'action de *Pro Opio Mélanocortine POMC* notamment le dérivé  $\alpha$ -MSH. Ce dérivé a une action inhibitrice et antagoniste de l'AgRP. Les neurones à AgRP et  $\alpha$ -MSH se projettent en parallèle vers les neurones à TRH (FEKETE *et al.*, 2000).



## VIII. LA THYROÏDE.

### 1. Rappels anatomiques et physiologiques de la glande thyroïde :

La glande thyroïde est située dans la partie antérieure du cou au niveau des vertèbres C5-D1, en avant de la trachée, juste au dessous du cartilage thyroïdien, entre les muscles sterno-cléido-mastoïdiens (GUENARD, 1996). Elle est formée de 2 lobes oblongues de 4-2cm environ plaqués contre les faces antéro-externes de la trachée au contact des premiers anneaux cartilagineux : ces 2 lobes sont réunis par une mince bande de tissu thyroïdien, l'**isthme** au bord supérieur duquel s'implante la **pyramide de Lalouette** (STEVENS et LOWE, 1993). La glande thyroïde est caractérisée par une très riche vascularisation sanguine (100 ml/min) par les artères thyroïdiennes inférieures, branches des artères sous-clavières et les artères thyroïdiennes supérieures, branches des carotides externes (Figure I.5).

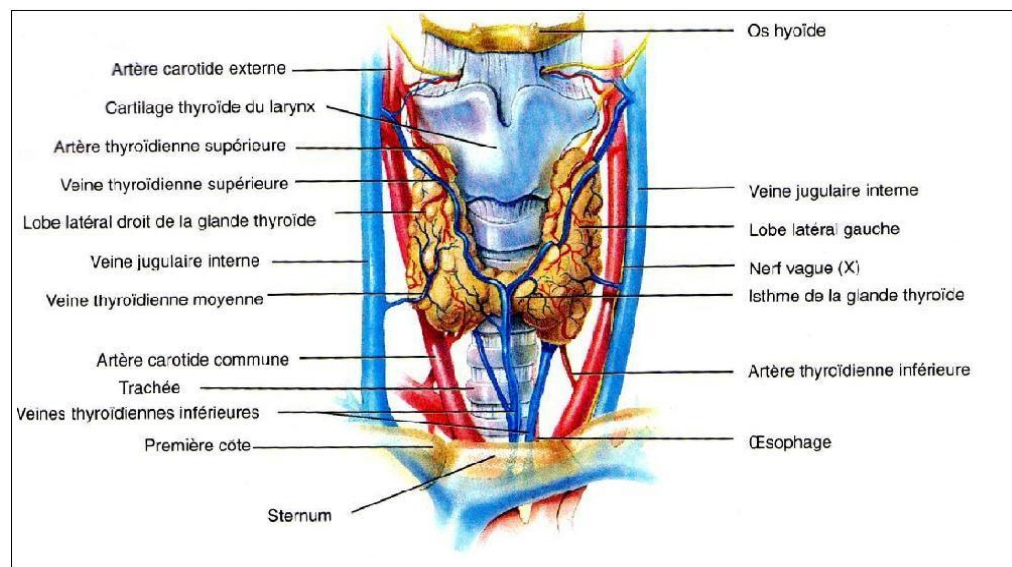


Figure I.5. Anatomie de la glande thyroïde (TORTORA et GRABOWSKI , 2002).

L'innervation est double:

- sympathique provenant des ganglions sympathiques cervicaux
- parasympathique provenant des nerfs laryngés supérieurs et inférieurs, branches du nerf vague (DUMONT *et al.*, 2005).

### 2. Histologie de la glande thyroïde :

La glande thyroïde est enveloppée d'une capsule conjonctive formée de deux couches, l'externe fibreuse et l'interne plus lâche (DADOUNE *et al.*, 2000). Chaque lobe de la glande est constitué de lobules séparés par des septa qui proviennent de la capsule fibreuse. Ces lobules sont eux-mêmes formés de la coalescence de plusieurs follicules (STEVENS et LOWE, 1993).

**B** Le follicule est la structure thyroïdienne de base. Il y a à peu près 3 millions de follicules de diamètre variable qui constituent la glande thyroïde (DADOUNE *et al.*, 2000 ; DUMONT *et al.*, 2005). Le follicule sphérique est formé d'une assise de cellules folliculaires formant un épithélium pavimenteux limitant une cavité centrale remplie de colloïde (gel semi visqueux) : produit de synthèse des cellules folliculaires (GRIGNON, 1996). Les cellules folliculaires reposent sur une membrane basale très fine (DADOUNE *et al.*, 2000). Cette cavité a un volume plus grand dans la glande au repos qu'en activité.

La colloïde y est hétérogène et acidophile. Lorsque la glande est très active, la colloïde devient basophile et présente en périphérie, au contact des thyrocytes, des espaces non colorables : « les vésicules de résorption », ces espaces ne sont pas vides mais la colloïde y a perdu sa colorabilité. Leur nombre est d'autant plus important que les thyrocytes sont plus actifs (DADOUNE *et al.*, 2000). Quant à l'épithélium folliculaire, il est constitué de deux sortes de cellules : les cellules principales ou thyrocytes et les cellules claires ou cellules parafolliculaires (GRIGNON, 1996) (Figure I.5).

**a). Les thyrocytes :** Les thyrocytes constituent l'ensemble de cellules principales responsables de la synthèse et la production des hormones thyroïdiennes iodées dérivées de la tyrosine. Ce sont des cellules polarisées qui ont un aspect cubique, elles sont aplaties lorsqu'elles sont inactives (SHERWOOD, 2000). Le pôle basal est en contact avec la membrane basale et sépare l'épithélium du réseau capillaire, et le pôle apical porte de courtes microvillosités (DADOUNE *et al.*, 2000). Elles présentent les caractéristiques de cellules sécrétoires avec un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi très développés d'où sont issues les vésicules d'exocytose. Leurs noyaux sont centraux, à chromatine fine, le cytoplasme est basophile (DADOUNE *et al.*, 2000). Ces cellules possèdent aussi des mitochondries, des lysosomes situés dans leurs parties apicales, des vésicules de sécrétion et des vésicules d'endocytose (GRIGNON, 1996) (Figure 1.7).

**b). Les cellules claires ou cellules C :** Elles sont aussi appelées cellules parafolliculaires. Elles sont situées entre les cellules principales et la lame basale dispersées dans le parenchyme périfolliculaire. Les cellules C appartiennent à la série des cellules APUD ou « *Amine Precursor Uptak and Decarboxylation* », elles sécrètent de la calcitonine, hormone polypeptidique non iodée intervenant dans l'homéostasie calcique (RIEUTORT, 1998).

### 3. Physiologie de la glande thyroïde :

**a) Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes :** Les hormones thyroïdiennes sont produites par les cellules épithéliales de la glande thyroïde (BOCIAN-SOBKOWSKA *et al.*, 1997). Elles sont synthétisées par iodation d'un acide aminé, la tyrosine grâce à la thyroïde peroxydase (SUGAWARA and HAGEN, 1982; GAVARET *et al.*, 1981). Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique : la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent (PEREZ-MARTIN, 2007) (Figure I.6).

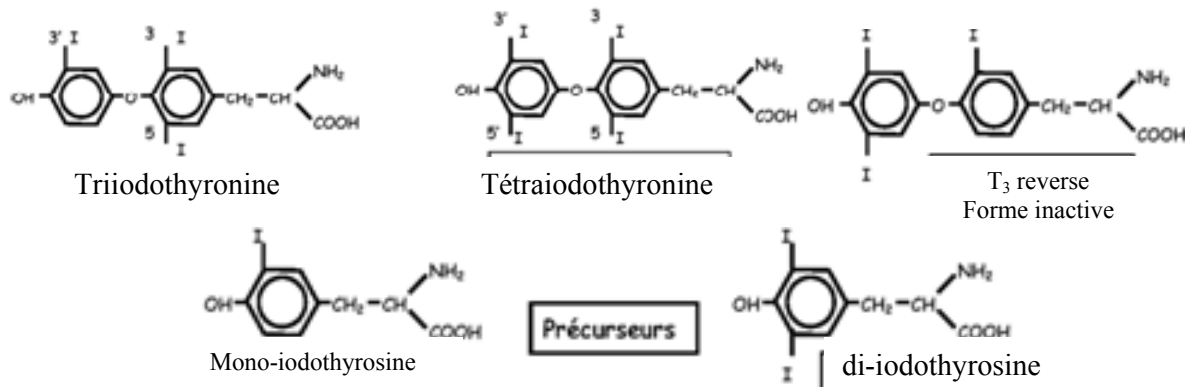


Figure I.6. Structure des hormones thyroïdiennes (PEREZ-MARTIN, 2007).

La synthèse de ces hormones est possible grâce à l'organisation des thyrocytes, avec un pôle apical au contact de la colloïde et un pôle basolatéral au contact du compartiment plasmatique. L'agrégation et la polarisation des cellules thyroïdiennes permettent l'établissement d'une barrière à perméabilité sélective entre la lumière et le compartiment sanguin (YAP *et al.*, 1997).

L'élaboration des hormones thyroïdiennes, la tétraiodothyronine T<sub>4</sub> et la triiodothyronine T<sub>3</sub>, met en jeu une série de processus cellulaires et biochimiques complexes. On distingue plusieurs étapes dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Figure I.7):

1) La première étape est donc celle de la **capture d'iodures circulants** à l'aide d'une pompe spécifique, selon un mécanisme actif, ATP-dépendant (avec co-transport sodique), saturable.

2) L'organification ou l'oxydation de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO), dont l'activité optimale requiert la présence d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg), donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT). L'iodation de la Tg se fait au pôle apical, dans la colloïde.

3) Couplage de résidus d'iodotyrosines en iodothyronines catalysé aussi par la TPO. Il y aura soit **stockage des hormones thyroïdiennes** dans la cavité colloïdale sous forme de **thyroglobuline**, ou **hydrolyse lysosomiale** de la thyroglobuline et libération des hormones thyroïdiennes ainsi que des iodothyrosines, et ce en fonction des besoins de l'organisme. Le cycle de l'iode se poursuit avec la désiodation des iodothyrosines et le recyclage de l'iode libéré (Figure I.7).

Il est important de souligner que chacune de ces étapes se produit dans un site bien précis de la cellule thyroïdienne (PEREZ-MARTIN, 2007).

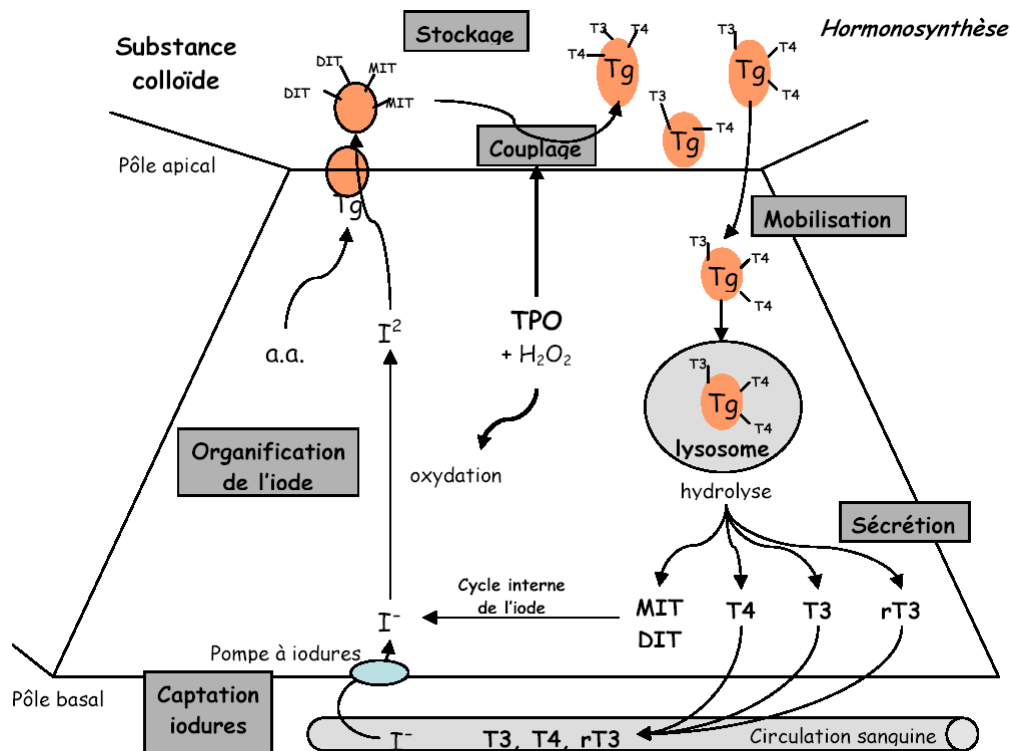


Figure I.7. Les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Perez-Martin, 2007).

**b) La thyroglobuline :**

La thyroglobuline (Tg) est une très grosse molécule dimérique (660 kDa), formée de deux sous-unités glycoprotéiques identiques de 330 kDa (HENNEN, 2001). Le monomère contient 2750 résidus d'acides aminés avec trois types de séquences répétitives riches en cystéine. Elle représente 95% de la substance colloïde des follicules, sa concentration dans la lumière du follicule peut atteindre 200-300 g/l (DUNN et DUNN, 2000).

La chaîne peptidique de la thyroglobuline dérive d'un gène situé sur le chromosome 8 chez l'homme (MENDIVE *et al.*, 2001). Sa transcription exige la présence de TSH chez le rat adulte (VAN HEUVERSWYN *et al.*, 1984) et son expression est contrôlée par des facteurs de transcription, les trois les plus importants sont TTF1, TTF2 et Pax8 (KAMBE *et al.*, 1996A ; TELL *et al.*, 2002).

La Tg contient 120 résidus tyrosyls dont 30 à 40 seulement peuvent être iodés formant ainsi de la MIT et de la DIT ; parmi ces iodotyrosines, seulement 6 à 8 peuvent se coupler et former 3 à 4 molécules d'hormones thyroïdiennes par molécule de Tg. Son contenu en iode est de 1%. Parmi les résidus tyrosyls, 10 sont sous forme de MIT, 6 de DIT, 5 de T<sub>4</sub> et moins de 1 sous forme de T<sub>3</sub> (HAZARD et PERLEMUTER, 1990).

La fraction protéique de la thyroglobuline est synthétisée sur des polysomes de très grande taille fixés à la membrane du réticulum endoplasmique rugueux, où elle subit une N-glycosylation, puis elle est transférée dans l'appareil de Golgi où la plupart de ses résidus sucrés sont ajoutés par O-glycosylation (STEVENS et LOWE, 1993). L'établissement des ponts bisulfures serait contemporain de l'élagage des résidus polysaccharidiques et se poursuivrait dans les vésicules d'exocytose, ces derniers assurent le transport de la Tg néosynthétisée vers la membrane apicale et le passage de la Tg dans la lumière folliculaire. (STEVENS et LOWE, 1993 ; RIEUTORT, 1998). Peu après cette libération, l'iode issu du cytoplasme des thyrocytes par oxydation de l'iodure est incorporée à ces composants tyrosines (STEVENS et LOWE, 1993). L'iodation de la Tg se produit dans la lumière folliculaire au contact de la membrane apicale de la cellule thyroïdienne grâce à la thyroperoxydase présente sur la surface externe de la membrane des microvillosités.

La thyroglobuline colloïdale interagit avec un récepteur **ASGPR** « *Asialoglycoprotein Receptor* » de la membrane apicale de la cellule folliculaire. Ce récepteur est responsable de l'endocytose de la thyroglobuline ; leur liaison induit la répression de la transcription des gènes codant le symporteur NIS, la thyroperoxydase, la thyroglobuline et le récepteur de TSH. La thyroglobuline apparaît donc comme l'élément de rétrocontrôle négatif des effets de TSH sur l'activité de la cellule folliculaire (HENNEN, 2001).

L'hydrolyse de la Tg et la libération des acides aminés iodés se déroulent exclusivement à l'intérieur de la cellule. Les pseudopodes du pôle apical enserrant du matériel colloïdal qui se retrouve à l'intérieur de vésicules d'endocytose ou gouttelettes colloïdes. Ce phénomène de d'endocytose se produit essentiellement sous l'effet d'une forte stimulation par la TSH. Il faut noter que la TPO est absente dans les vésicules d'endocytoses (DADOUNE *et al.*, 2000). Après leur formation, les vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes les enzymes nécessaires à son hydrolyse et à la libération des acides aminés iodés. (DADOUNE *et al.*, 2000).

**c) La thyroperoxydase :**

La thyroperoxydase (TPO) est une enzyme hémoprotéique dont l'activité enzymatique dépend de l'association de l'apoprotéine avec un hème, le ferriprotoporphyrine IX (OHTAKI *et al.*, 1982). Comme la Tg, la TPO est une glycoprotéine dont les résidus oligosaccharidiques représentent 5 à 10% de son poids. Sa chaîne polypeptidique contient 933 résidus, la TPO possède un domaine court intracellulaire et la majeure partie de sa chaîne polypeptidique est extracellulaire (ROUSSET et DUNN, 2004). La thyroperoxydase synthétisée par les polysomes est insérée à la membrane du réticulum endoplasmique pour subir une glycosylation du noyau, qui est essentiel pour son activité (FAYADAT *et al.*, 1998), puis transférée au Golgi où se finalise sa glycosylation. Grâce aux vésicules golgiennes, la TPO s'ancre dans la membrane apicale de la cellule thyroïdienne au niveau des microvillosités (ERICSON *et al.*, 1990).

L'expression de TPO est contrôlée par les facteurs de transcription TTF1, TTF2 et Pax8 sous l'action de la TSH (DAMANTE et DI LAURO, 1994 ; KAMBE et SEO, 1996B). La TPO présente deux sites enzymatiques distincts : l'un nécessaire à l'oxydation de l'iodure, l'autre à celle du résidu tyrosyl de la Tg, accepteur de l'iodure (DADOUNE *et al.*, 2000).

Après captation de l'iodure, il est oxydé rapidement grâce à l'action de la thyroperoxydase en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La liaison de l'iode aux résidus tyrosyls de la thyroglobuline est suivie d'accouplement oxydatif des iodothyronines, sous l'action de la TPO en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pour former la T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> (ROUSSET et DUNN, 2004). Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est fourni à la membrane plasmique apicale du thyrocyte par une enzyme, la « NADPH oxydase », calcium et NADPH dépendante (DUPUY *et al.*, 1990).

**d) L'iode :**

L'iode est un oligo-élément relativement rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde). Il est d'origine alimentaire, avec un apport soumis à de grandes variations quantitatives selon les habitudes alimentaires ou l'habitat (PEREZ-MARTIN, 2007).

La forme absorbable de l'iode est l'iodure, l'absorption est réalisée au niveau de la muqueuse intestinale. De faibles quantités d'iode absorbé sont perdues à travers la peau ou dans l'air expiré, la majeure partie étant éliminée par la voie rénale ou capturée par la thyroïde (HENNEN, 2001).

**Tableau II. Les besoins quotidiens et l'apport en iode (PEREZ-MARTIN, 2007).**

Besoins quotidiens en iode (en µg/jours)	
Nouveau-né	35
1 à 10 ans	60 à 100
Adulte	100 à 150
Contenu en iode de certains aliments (en µg/100 g)	
Sel iodé	1500
Œufs	50
Crustacés, Haricots verts	30
Laitages	20
Viande	5
Eau (régions normales)	2 à 15 (par l)
Eau (régions à goitres)	0.1 à 1 (Par l)

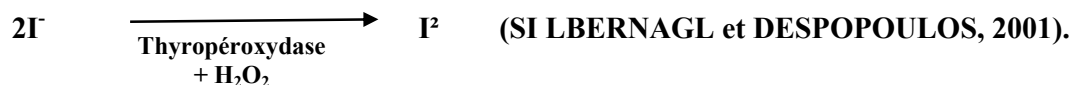
Les iodures sont captés par la glande thyroïde grâce à un mécanisme membranaire de transport actif (ATP-dépendant lié à la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase et présence d' $\text{O}_2$ ) établissant un gradient de concentration. En quelques minutes, les iodures captés sont transformés en iode organique (**HAZARD et PERLEMUTER, 1990**). Ce mécanisme de transport dépend d'un transporteur spécifique à la membrane basolatérale des cellules folliculaires thyroïdiennes, un symporteur  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS) dépendant d'une pompe ATPase (**GUENARD, 1996 ; HENNEN, 2001**). Le NIS est une glycoprotéine 85kDa comportant 13 domaines transmembranaires avec la partie C-terminale intracellulaire et la partie N-terminale extracellulaire (**LEVY et al., 1998**).

L'expression de NIS et son activation sont induites par la TSH qui agit par le biais de l'AMPc. Cette action est réprimée par l'abondance de Tg dans la colloïde (**HAZARD et PERLEMUTER, 1990 ; HENNEN, 2001**).

**L'oxydation de l'iode :** La transformation de l'iode minéral en iode organique utilisable pour l'hormonosynthèse est sous la dépendance de la thyroperoxydase (TPO) qui reconnaît trois substrats : l'iode, la thyroglobuline (Tg) et l' $\text{H}_2\text{O}_2$ . Les mécanismes d'oxydation ont été étudiés de façon très approfondie depuis plusieurs dizaines d'années sans réponses précises pour toutes les étapes de l'organification. La production d'oxydant,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , se ferait selon la chaîne d'Ohtaki :

$\text{NADH} \rightarrow \text{flavoprotéines} \rightarrow \text{cytochrome b5} \rightarrow \text{O}_2$  (**HAZARD et PERLEMUTER, 1990**).

L'ion  $\text{I}^-$  est continuellement extrait à partir du stock intracellulaire et oxydé par l'intermédiaire de la TPO en  $\text{I}^2$  selon la réaction suivante :



#### 4. Transport des hormones thyroïdiennes dans le sang :

Dans la circulation, les hormones thyroïdiennes sont, soit sous forme libre ( $\text{T}_4 < 0,03\%$ ,  $\text{T}_3 < 0,3\%$ ), soit à plus de 99% sous forme liée à des protéines plasmatiques (**DUPOUY et al., 1992**). On a trois types de protéine de transport dont la concentration est très différente, de même que leurs affinités pour les hormones thyroïdiennes :

- Thyroxin Binding Globulin (TBG ou Thyropexin).
- Thyroxine Binding Pre-albumin (TBPA ou Transthyretin TTR).
- Albumine (HSA Human serum albumin).

**Tableau III. Quelques propriétés des principaux transporteurs des hormones thyroïdiennes dans le sérum humain (REFTOFF, 2007).**

		TBG	TBPA	Albumin
<b>T<sub>4</sub></b>	% d'hormone liée	75 à 80 %	15 à 20 %	5 à 10 %
	Affinité	$2 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$	$10^8 \text{ M}^{-1}$	$2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$
<b>T<sub>3</sub></b>	% d'hormone liée	75 à 80 %	< 10 %	10 %
	Affinité	$10^8 \text{ M}^{-1}$	S	$4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$
sites de liaisons		1 site	2 sites	Plusieurs sites
Demi-vie		5 jours	2 jours	15 jours
Taux de dégradation		15 mg/jour	650 mg/jour	17.000 mg/jour

- **Thyroxine Binding Globulin (TBG):** C'est une glycoprotéine de 54 kDa et de 415 résidus d'acides aminés. Elle appartient à la famille des séprines (protéase à sérine), synthétisées dans le foie. La TBG contient 20% d'hydrate de carbone (HENNEN, 2001 ; REFTOFF, 2007).
- **La Tansthyrétine (TTR)** est une protéine tétramérique de 55 kDa. Elle est synthétisée principalement dans le foie et le plexus choroïde. Son expression est très précoce au cours du développement embryonnaire. Sa concentration est 20 fois plus élevée que celle de la TBG mais elle ne joue qu'un rôle mineur dans le transport des iodothyronines. Sa concentration moyenne dans le sang est de 25 mg/dl. (REFTOFF, 2007 ; PALHA *et al.*, 2000). Par ailleurs, la TTR représente 20% des protéines synthétisées par le plexus choroïde et sécrétées dans le liquide céphalorachidien, 25% des protéines totales de ce liquide consistent en la TTR (PALHA *et al.*, 2000).
- **Albumine (HSA *Human serum albumin*):** protéine de 66,5 kDa est synthétisée par le foie (PETER, 1985), c'est une protéine vectrice de plusieurs substances ; son association aux hormones thyroïdiennes n'est pas spécifique (REFTOFF, 2007). En raison de la basse affinité pour les iodothyronines, sa contribution au transport d'hormones thyroïdiennes est relativement mineure (HOLLANDER *et al.*, 1968).

Plusieurs autres protéines plasmatiques, en particulier les lipoprotéines à haute densité, transportent la T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> et la rT<sub>3</sub> (ou T<sub>3</sub> reverse : 3,3',5' triiodothyronine : forme inactive des iodothyronines, est normalement très peu abondante (1%)) (BENVENGA *et al.*, 1988). En effet, les lipoprotéines lient aussi bien la T<sub>4</sub> que la T<sub>3</sub> avec une affinité de liaison de la T<sub>4</sub> semblable à celle de TTR. On estime que ces protéines transportent 3% de la T<sub>4</sub> totale et 6% de la T<sub>3</sub> totale. Toutefois leur intérêt réside dans le fait que ces protéines peuvent être internalisées par des cellules cibles permettant la pénétration de T<sub>4</sub> dans la cellule (BENVENGA et ROBBINS, 1993).

L'effet physiologique de l'hormone thyroïdienne sur les tissus nécessite le passage de T<sub>3</sub> ou de T<sub>4</sub> dans les cellules. Les molécules de T<sub>3</sub> ou de T<sub>4</sub> ne peuvent franchir les parois vasculaires et cellulaires que lorsqu'elles sont libres, c'est-à-dire non liées à des protéines vectrices. Ce sont donc les concentrations de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> libres et non celles de T<sub>3</sub> et de T<sub>4</sub> totales du plasma qui régissent la disponibilité hormonale pour les tissus (GUENARD, 1996).

L'hormone libre se distribue dans l'espace extracellulaire alors que celle liée est confinée dans l'espace intravasculaire (LAMB *et al.*, 1990). La TBG et les autres protéines ont un double rôle ; d'une part, elles représentent un important réservoir circulant de T<sub>4</sub>, et d'autre part elles empêchent la perte urinaire des hormones thyroïdiennes (GUENARD, 1996).

## **5. Récepteurs et mode d'action des hormones thyroïdiennes :**

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires qui incluent les hormones stéroïdes (les corticoïdes surrénaliens et les stéroïdes sexuelles), l'acide rétinoïque, la vitamine D et les récepteurs « *Peroxisomal Proliferator Receptors* » (PPARs) (YEN *et al.*, 2001). A cet égard, l'effet physiologique des hormones thyroïdiennes sur les tissus nécessite le passage de T<sub>3</sub> ou de T<sub>4</sub> dans les cellules cibles (DUPOUY *et al.*, 1992) (Figure I.8).

La T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> sont connus pour être lipophiles, interagissant aisément avec des lipides de la membrane plasmique (HENNEN, 2001). Cependant, il a été suggéré que ces hormones ne traversent pas la membrane facilement par un processus passif. Il existe un processus spécifique capable de faciliter l'entrée des hormones thyroïdiennes dans la cellule à travers la membrane plasmique. Elles se fixent sur les membranes des cellules réceptrices qui les reconnaissent au moyen de systèmes ou sites dont la structure n'est pas encore connue. Le transport transmembranaire de ces hormones est un processus actif. Leur pénétration intracellulaire est favorisée par la richesse en ATP des cellules cibles (HAZARD et PERLEMUTER, 1990 ; PONTECORVI et ROBBINS, 1989). Récemment, MCT8, OATP-1 ont été identifiés comme transporteurs des hormones thyroïdiennes qui régulent la pénétration de T<sub>4</sub> et T<sub>3</sub> dans les cellules cibles (YEN, 2006) Le MCT8 identifié chez le rat est reconnu comme étant un transporteur spécifique des hormones thyroïdiennes (FRIESMA *et al.*, 2003). Celui ci joue un rôle essentiel dans l'approvisionnement en T<sub>3</sub> des neurones du système nerveux central qui sont les cibles primaires de l'action de la T<sub>3</sub>, en particulier pendant le développement du cerveau (HEUER *et al.*, 2004). (Figure I.8).

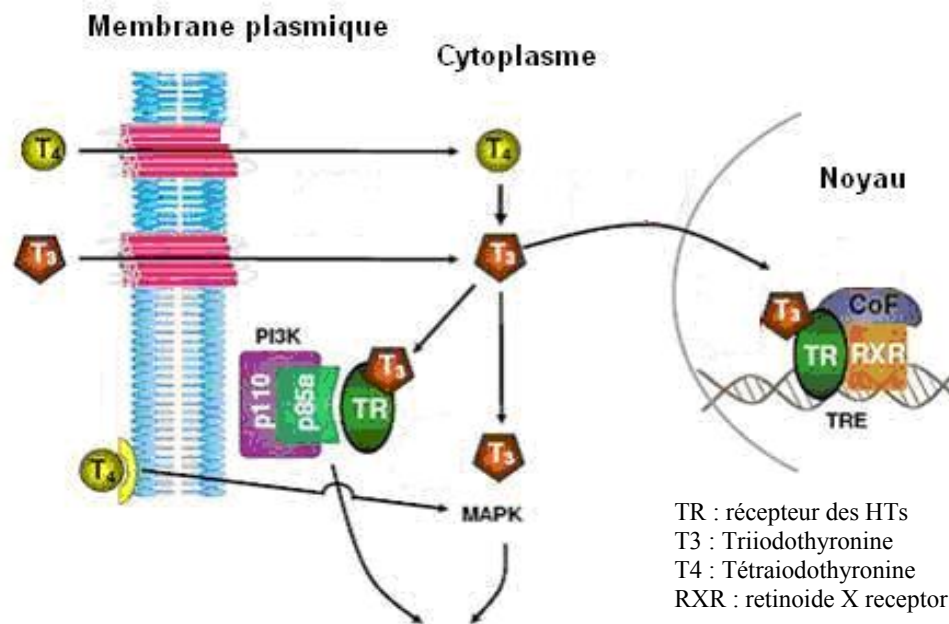


Figure I.8. Entrée action des hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire (DUMITRESCU et REFETTOFF, 2006)

Dès leur entrée dans les cellules cibles, les hormones thyroïdiennes subissent des transformations pour donner un effet physiologique. La T<sub>3</sub> est l'hormone thyroïdienne douée de la plus grande activité biologique bien qu'elle soit peu abondante par rapport à la T<sub>4</sub>. Pour cela, la transformation de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> est d'une importance majeure. Cette transformation a lieu au niveau des cellules cibles sous l'effet de déiodination enzymatique.

La T<sub>4</sub> représente l'essentiel de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Elle est considérée comme une prohormone destinée à être monodésiodée pour donner la forme biologiquement active des hormones thyroïdiennes (GUENARD, 1996 ; HENNEN, 2001).

Trois types de déiodinases (ou désiodases) ont été identifiées. Elles sont différentes selon leur localisation au niveau des différents tissus cibles, leurs spécificités catalytiques, leurs fonctions physiologiques et leurs fonctions de régulation.

- **La déiodinase de type 1 (D1)** : la D1 est un dimère de deux sous unités identiques avec un poids moléculaire compris entre 50 et 60 kDa, présente dans le foie, dans les reins, dans la thyroïde et que dans l'hypophyse (**LEONARD et KOHRLE, 2000 ; SCHRODER-VANDER ELST *et al.*, 1998**). Son expression est stimulée par la T<sub>3</sub> et la TSH. (**TOYODA *et al.*, 1990**).
- **La déiodinase de type 2 (D2)** : la D2 une protéine de 220 kDa composée de différentes sous unités (**SAFRAN et LEONARD, 1991**). Elle est retrouvée principalement au niveau du cerveau, l'hypophyse antérieure, tissu adipeux brun, la peau, le placenta, le muscle ainsi que la thyroïde chez l'homme (**LEONARD et KOHRLE, 2000 ; SCHRODER-VANDER ELST *et al.*, 1998**).
- **La déiodinase de type 3 (D3)** : l'activité de D3 a été détectée dans plusieurs tissus tels que le cerveau, la peau, le foie humain, le tissu fœtal et le placenta (**SCHRODER-VANDER ELST *et al.*, 1998**). La déiodinase de type 3 (D3) a seulement une activité IRD (anneau interne), catalysant l'inactivation de T<sub>4</sub> et de T<sub>3</sub> ; elle joue un rôle prépondérant dans la production de rT<sub>3</sub> (**VISSER, 2003**).

Facilitée par les transporteurs membranaires, la diffusion de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> dans le cytosol permet leur liaison à leurs récepteurs nucléaires (**HENNEN, 2001**), ces derniers sont étroitement associés à la chromatine et ont une affinité de fixation de T<sub>3</sub> 10 à 15 fois plus élevée que T<sub>4</sub> (**BAUMANN *et al.*, 2001**).

Ces récepteurs nucléaires ont une structure particulière. Le récepteur nucléaire est subdivisé en trois parties : Une zone du côté N<sub>term</sub> qui est la zone la plus immunogène du récepteur. Une zone de liaison à l'ADN qui est la plus conservée et est caractérisée par une structure dite « doigt de zinc » constituée d'acides aminés et des résidus cystéyl qui lui confère son activité. Et une dernière zone C<sub>term</sub> correspondant au site de liaison à l'hormone (**DUPOUY *et al.*, 1992**).

Chez l'homme, deux gènes codent pour les récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR) : TRA et TRB situés sur les chromosomes 17 et 3 respectivement (**YEN *et al.*, 2001, 2006**).

- Le gène de TRA (ou c-ErbA $\alpha$ ) donne naissance à deux ARNm matures codant pour deux protéines TR $\alpha$ -1 et c-erbA $\alpha$ -2 différentes dans leur partie C-terminale. le c-erbA $\alpha$ -2 n'est pas capable de se lier aux hormones thyroïdiennes et bloque l'effet transcriptionnel de ces hormones (**YEN *et al.*, 2001, 2006 ; PSARRA *et al.*, 2006**).
- Le gène TRB (c-erbA $\beta$ ) code pour deux isoformes TR $\beta$ -1 et TR $\beta$ -2 différentes dans leur partie N-terminale (**YEN *et al.*, 2001, 2006 ; PSARRA *et al.*, 2006**).

TR $\alpha$ -1, TR $\beta$ -1 et TR $\beta$ -2 sont des récepteurs qui présentent une grande affinité pour T<sub>3</sub> et sont capables d'induire la transcription régulée par les HTs. Ils ont des domaines de liaison spécifiques à l'ADN et aux ligands (**YEN *et al.*, 2006b**). Ces récepteurs sont aussi capables de former des homodimères et des hétérodimères en particulier avec le récepteur **RXR** « *Retinoid X Receptor* », le récepteur de la vitamine D, et avec le récepteur **PPAR** « *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* » (**PSARRA *et al.*, 2006**).

Ces récepteurs sont considérés comme étant des facteurs de transcription ligand-dépendant capables de se lier aussi bien aux hormones thyroïdiennes et à des séquences spécifiques de l'ADN. Les éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes sont dits « *Thyroid Hormone Response Elements* » ou **TRE** localisés sur les promoteurs des gènes cibles (**YEN *et al.*, 2006**) (**Figure I.9**).

Les éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE) qui consistent en des séquences répétitives d'hexamères de bases AGGT/ACA dans plusieurs arrangements, soit des répétitions directes (qui sont les plus fréquentes), ou inversées (**YEN *et al.*, 2001**).

La capacité des récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR) de se lier à leurs séquences nucléotidiques spécifiques est due à leur hétérodimérisation avec le RXR formant ainsi un complexe qui joue un rôle important dans l'activation ou l'inhibition de la transcription induite par la T<sub>3</sub> (YEN *et al.*, 2006 ; BASSETT *et al.*, 2003).

Cette activation ou inhibition de la transcription fait intervenir des co-activateurs ou des co-répresseurs. En l'absence de T<sub>3</sub>, les co-répresseurs, NCoR (*Nuclear Receptor Co-Repressor*) et SMRT (*Silencing Mediator of RAR and TR*) induisent directement l'activation d'un complexe enzymatique avec désacétylation des histones et inhibition directe de la transcription génétique (BASSETT *et al.*, 2003). (Figure I.9).

La liaison de TR à son ligand spécifique (T<sub>3</sub>) est à l'origine de changement de la conformation par la dissociation des co-répresseurs et recrutement des co-activateurs. Les co-activateurs p160/SRC ont une activité « *Histone Acyl Transférase* » (HAT) et méthyl transférase qui permet le remodelage des histones et de la chromatine et la transcription protéique (BASSETT *et al.*, 2003).

Le complexe p300/CBP est une protéine associée qui agit directement sur l'ARN polymérase II ayant ainsi un rôle adaptateur pour le ligand TR/RXR et facilitant ainsi la transcription. D'autre part, un second groupe de co-activateur TRAPs/DRIPs (*TR Associated Proteins/vitamin D Receptor Interacting Proteins*) joue un rôle important dans la médiation de la liaison de l'ARN polymérase II (BASSETT *et al.*, 2003).

La localisation des récepteurs des hormones thyroïdiennes et stéroïdes au niveau du noyau a été remise en question. Par plusieurs méthodes (immunofluorescence, l'électrophorèse, et Western Blot avec les anticorps anti-TR $\alpha$ ), il a été démontré que les récepteurs d'hormones thyroïdiennes et stéroïdes sont présents aussi bien dans le noyau que dans le cytoplasme et au niveau des organites cellulaires (WRUTNIAK *et al.*, 1995).

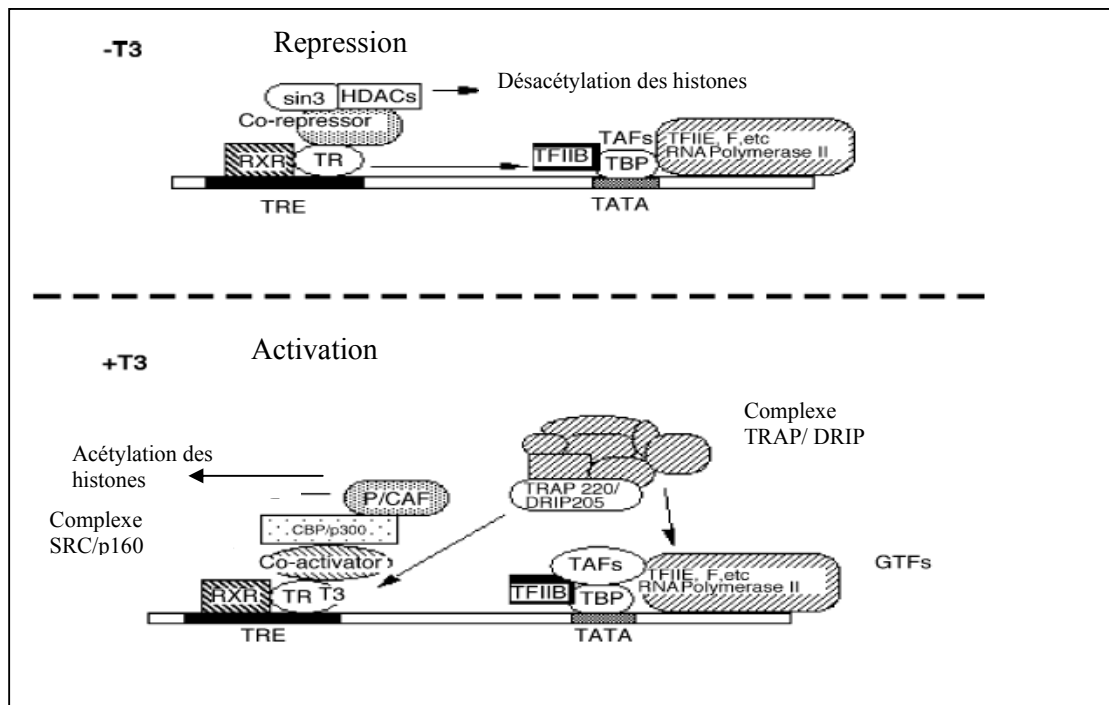


Figure I.9. La co-répression et co-activation (YEN *et al.*, 2006)

Deux isoformes de c-ErbA $\alpha$ 1 (TR $\alpha$ 1) ont été isolés des mitochondries des hépatocytes chez le rat, ce sont des protéines de 28kDa et 43kDa. Une autre équipe de chercheur a confirmé la présence de séquences nucléotidiques TRE-like dans des régions spécifiques du génome mitochondrial : 12S RNA, 16S RNA, COX II et D-loop (**WRUTNIAK *et al.*, 1998 ; CASAS *et al.*, 1999**). La présence de sites spécifiques aux récepteurs thyroïdiens dans la région NMD3 du gène mitochondrial a aussi été confirmée (**IGLESIAS *et al.*, 1998**).

Les hormones thyroïdiennes ont une action directe sur l'augmentation de la synthèse d'ARNm-mitochondrial dans les cellules hépatiques de rats (**MUTVEI *et al.*, 1989a,b ; ENRIQUEZ *et al.*, 1999**). La T<sub>3</sub> peut réguler directement les gènes mitochondriaux codant pour des enzymes de la chaîne respiratoire tel que les sous unités de l'ATPsynthase, la NADP déshydrogénase (**IGLESIAS *et al.*, 1995**) et le cytochrome c oxydase (**WIESNER *et al.*, 1992**). (**Figure I.10**)

La T<sub>3</sub> peut aussi avoir une action indirecte en induisant l'expression de facteurs de transcription mitochondriaux (**mt-TFA**) dans le noyau (**GARSTKA *et al.*, 1994**).

Le **p43**, isoforme tronqué de TR $\alpha$ , semble être le plus important des récepteurs mitochondriaux aux HTs (**mt-TR**), il a la même affinité pour le ligand que la TR $\alpha$ 1, sa présence est limitée à la mitochondrie et il est nécessaire dans l'activation de la transcription mitochondriale induite par T<sub>3</sub> (**CASAS *et al.*, 1999 ; WRUTNIAK *et al.*, 1995**). Ce récepteur ne contient pas la partie N-terminale ce qui permet son importation dans la mitochondrie par un nouveau mécanisme utilisant mt-RXR $\alpha$  (isoforme tronqué de RXR dans la mitochondrie) (**CASAS *et al.*, 1999, 2003**). Différent de p28, le p43 agit comme un facteur de transcription ligand-dépendant qui peut se lier à mt-TRE avec une haute spécificité (**CASAS *et al.*, 1999**).

Le p43 forme des hétérodimères avec la partie C-terminale du mt-PPAR (isoforme de PPAR $\gamma$ 2 dans la mitochondrie) qui augmente la liaison de p43 à un DR2-HRE (Hormon Responsive Element) dans le génome mitochondrial (**CASAS *et al.*, 2000**). Le p43 peut aussi s'hétérodimériser avec le mt-RXR formant un complexe (p43/mt-RXR) qui se lie à 5 HRE dans le génome mitochondrial et induit la transcription médiée par p43/T<sub>3</sub> (**CASAS *et al.*, 2003**). Les corégulateurs liés à l'activité ou à la suppression de l'action de p43/T<sub>3</sub> n'ont pas été identifiés dans la mitochondrie.

Ainsi, les hormones thyroïdiennes peuvent médier des effets directs au niveau des récepteurs mitochondriaux récemment découverts, ou indirects sur le génome nucléaire régulant ainsi l'activité mitochondriale (**Figure I.10**).

Toutes ces données montrent que les hormones thyroïdiennes ont une action au niveau nucléaire classiquement connue, mais elles ont aussi une action importante, ou peut être la plus importante, au niveau mitochondrial vu leur action sur le métabolisme et la thermorégulation. L'identification des isoformes des récepteurs spécifiques aux hormones thyroïdiennes dans la mitochondrie a donné un nouvel aspect de la régulation de la transcription génique (**WRUTNIAK *et al.*, 1995 ; CASAS *et al.*, 2003**).

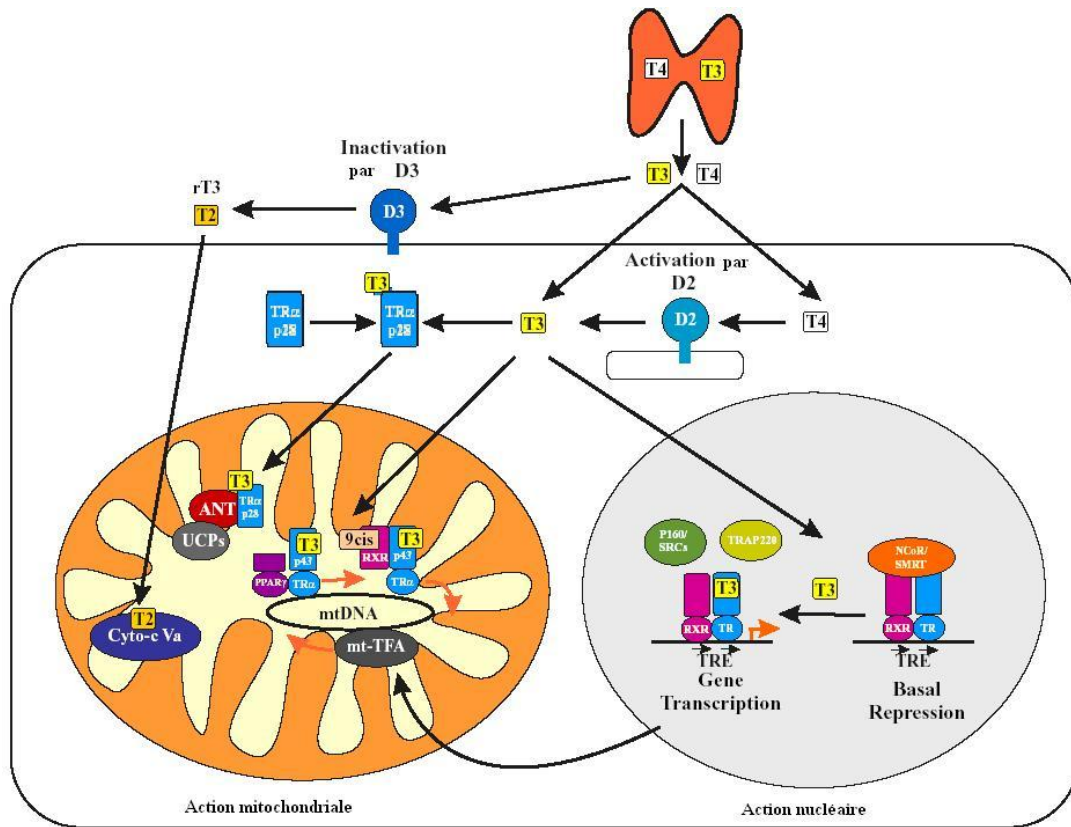


Figure I.10. Représentation schématique de l'action des hormones thyroïdiennes et de leurs récepteurs au niveau du noyau et de la mitochondrie (BASSETT *et al.*, 2003)

## 6. Dégénération des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont dégradées au niveau du foie et du rein soit par dégradation de la chaîne alanyl qui aboutit à des dérivés pyruviques et acétiques (acide tétra ou triiodothyroacétique) ou par conjugaison à l'acide glucuronique et à moindre degré à l'acide sulfurique. Les dérivés conjugués sont excrétés par la bile. Une proportion variable est hydrolysée par les sulfatases et les glycuronidases de la lumière intestinale et l'iodothyronine peut être réabsorbée. Cette boucle constitue le cycle entérohépatique des hormones thyroïdiennes (PEREZ-MARTIN, 2007).

Les hormones thyroïdiennes sont fixées sur un transporteur intracellulaire SCTBP (*Soluble Cellular Thyroxine Binding Protein*) et sont désaminées puis décarboxylées et oxydées formant l'acide triiodothyroacétique et tétraiodothyroacétique (Triac et Tétrac). Ces derniers sont désiodés et l'iode est éliminé dans les urines ou récupéré dans la circulation sanguine (HAZARD et PERLEMUTER, 1990).

La demi-vie de  $T_4$  est de 7 jours, celle de  $T_3$  et de  $rT_3$  est beaucoup plus courte, elle est de 24 heures pour la  $T_3$  et de moins de 20 heures pour la  $rT_3$  (GUENARD, 1996).

## 7. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes : (Figure I.11)

La régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes se fait au niveau de l'hypothalamus, l'hypophyse et de la thyroïde elle-même constituant l'axe thyroïdienne.

**a) Les neurones hypothalamiques :** la TRH est un tripeptide dérivé d'un précurseur, la prépro-TRH produite au niveau du noyau paraventriculaire hypothalamique. Elle agit sur des récepteurs membranaires situés sur les cellules thyroïdiques hypophysaires. Ses récepteurs sont couplés à la protéine G. La liaison de la TRH à son récepteur entraîne la production des messagers intracellulaires (IP3 et DAG). La TRH régule la glycosylation des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  et stimule la sécrétion de la TSH par augmentation du  $\text{Ca}^{++}$  libre cytosolique. Enfin, le couple TRH/TSH constitue le facteur principal de régulation de la fonction thyroïdienne (DUPOUY *et al.*, 1992). (Figure I.11)

**b) L'hypophyse et la TSH :** l'hormone thyroïdienne (TSH), hormone trophique de la thyroïde sécrétée par l'antéhypophyse, c'est le facteur déterminant essentiel de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (SHERWOOD, 2000).

Comme la FSH et la LH, la TSH est une hormone glycoprotéique formée de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  liées de façon non covalente.  $\alpha$  est la sous unité commune aux deux glycoprotéines déjà cités, elle est constituée de 92 acides aminés. La sous unité  $\beta$  est celle qui détermine la spécificité de l'hormone et son activité. La fraction glucidique atteint 12% du poids moléculaire (PIERCE and PEARSONS, 1981 ; MARIOTTI, 2006). La TSH stimule toutes les étapes de l'hormonogenèse thyroïdienne, elle agit à différents niveaux :

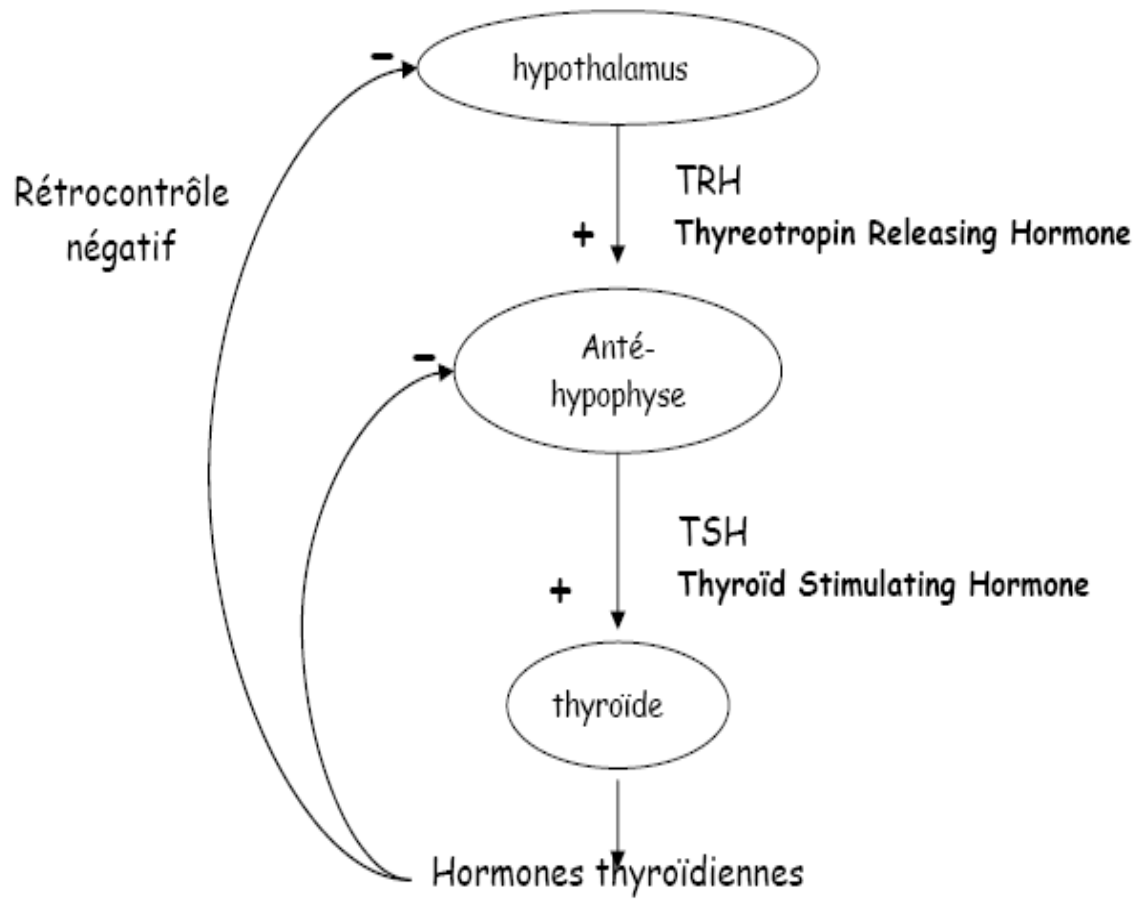
- Elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormonogenèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale.
- Elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et la thyroperoxydase.
- Enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde (PEREZ-MARTIN, 2007).

La TSH se fixe sur son récepteur spécifique où elle active un système enzymatique adényl cyclase et formation d'AMPc qui active une cascade de phosphorylation et de déphosphorylation et agit ainsi sur les étapes de biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes (DUMONT *et al.*, 2005). La cascade d'inositol triphosphate et de  $\text{Ca}^{++}$  dans la thyroïde est aussi activée par la TSH, cette cascade déclenche la génération de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , augmente le flux de l'iode et la sécrétion des hormones (DUMONT *et al.*, 2005).

Les régulateurs principaux de la production de TSH sont représentés par les effets inhibiteurs des hormones thyroïdiennes  $\text{T}_3$  et  $\text{T}_4$  libres et par l'action stimulatrice de TRH. Un certain nombre d'autres substances : hypophysaires, des hormones, des neuropeptides et des cytokines, influencent la synthèse et la sécrétion de la TSH (MARIOTTI, 2006). (Figure I.11)

**c) La thyroïde elle-même :** les hormones thyroïdiennes exercent une rétroaction négative sur la fonction thyroïdienne à la fois sur l'hypophyse et sur l'hypothalamus. Des sites de liaison des hormones thyroïdiennes sont présents dans les fractions nucléaires de plusieurs tissus dont le cerveau et l'hypophyse. Les HTs freinent directement la sécrétion de la TSH par leur action sur l'hypophyse, ou indirectement par leur action au niveau de l'hypothalamus (DUPOUY *et al.*, 1992). Ainsi, la synthèse de TRH et de TSH est négativement régulée par les hormones thyroïdiennes en interagissant via leurs récepteurs spécifiques sur la transcription génique de TRH et TSH au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse respectivement. (DUPOUY, 1992, HOLLENBERG *et al.*, 1995 ; DALE ABEL *et al.*, 2003).

Il existe d'autres facteurs de régulation tels que l'iode, les neurotransmetteurs (la dopamine, la somatostatine), la cholecystokinine (CCK), le neuropeptide NPY et l'AgRP.



**Figure I.11** : Régulation de la sécrétion et synthèse des hormones thyroïdiennes sous contrôle de l'axe thyroïdote (TUBIANA *et al.*, 1980).

## **8. Actions des hormones thyroïdiennes à différents niveaux :**

Les HTs jouent un rôle important sur la croissance et le développement de tous les tissus. De ce fait les hormones thyroïdiennes sont d'une importance cruciale pour la survie chez l'homme et les mammifères. Elles sont soumises à une régulation physiologique durant la transition de l'état nourri à l'état de jeun (FLIER *et al.*, 2000).

### **A. Croissance, différenciation et développement**

**a) Développement squelettique :** pendant la période fœtale et post-natale, la différenciation et la maturation osseuse dépendent étroitement de la présence des hormones thyroïdiennes. Les HTs sont donc nécessaires à la croissance. Elles ont un effet direct sur la maturation des chondrocytes, indirect par l'intermédiaire de la GH dont elles augmentent la sécrétion et la synthèse et potentialisent l'action au niveau des cartilages de conjugaison. La carence en hormones thyroïdiennes aboutit à un nanisme disharmonieux. L'excès d'hormones thyroïdiennes chez l'adulte produit une déminéralisation de l'os et une augmentation de la perte urinaire et fécale de calcium et de phosphates (PEREZ-MARTIN, 2007). Les HTs contrôlent aussi la vitesse d'éruption des dents. L'augmentation de la sécrétion thyroïdienne accélère l'éruption dentaire chez les nouveaux nés et inversement, la thyroïdectomie retarde à la fois la formation et l'éruption des dents (PEREZ-MARTIN, 2007).

**b) Développement du système nerveux :** les HTs jouent un rôle unique et indispensable dans le développement et la maturation du système nerveux. La période critique chez l'homme se situe autour de la naissance et pendant la première année de la vie. Les HTs favorisent la myélinisation des fibres nerveuses. D'autre part, elles stimulent la croissance des axones et des dendrites ainsi que celui des corps cellulaires. Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes ont une influence profonde sur le système nerveux central. L'hyperthyroïdie résulte en une hyperexcitabilité, une irritabilité, des réponses exagérées aux stimuli de l'environnement. Quand il y a une hypothyroïdie, il y a un manque d'énergie, un ralentissement du discours, de la somnolence et une atteinte de la mémoire (PEREZ-MARTIN, 2007).

### **B. Les différents métabolismes :**

**a) Régulation de la température :** les HTs accélèrent la synthèse de la plupart des protéines enzymatiques. Ces actions expliquent l'augmentation de la consommation d'oxygène et de la calorigénèse, mettant en jeu le fonctionnement des mitochondries (PEREZ-MARTIN, 2007).

**b) Métabolisme des glucides :** les HTs modifient la plupart des aspects du métabolisme glucidique aussi bien par un effet direct que par un effet indirect à travers la potentialisation d'autres hormones en particulier les catécholamines. Les HTs augmentent l'absorption intestinale du glucose, diminuent le taux de sécrétion d'insuline et accélèrent sa dégradation (PEREZ-MARTIN, 2007).

**c) Métabolisme des protéides :** les HTs sont anabolisantes à concentration physiologique mais catabolisantes à concentration excessive. Elles ont une action directe mais également indirecte en stimulant l'action anabolisante protéique d'autres hormones, en particulier des glucocorticoïdes et de la GH (PEREZ-MARTIN, 2007).

**d) Métabolisme des lipides :** les HTs stimulent la lipogénèse mais également la lipolyse. Globalement, elles diminuent les stocks lipidiques de l'organisme. La cholestérolémie et la triglycéridémie diminuent en cas d'hyperthyroïdie, augmentent en cas d'hypothyroïdie (PEREZ-MARTIN, 2007).

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Matériel biologique :

Les expériences sont réalisées sur le rat blanc « Rat WISTAR » un rongeur appelé aussi « *Rattus norvegicus* », originaire de l'institut Wistar de Philadelphie d'où le nom de rat Wistar. Nos animaux de sexe mâle et d'âge adulte proviennent d'un élevage effectué au niveau de l'animalerie de l'USTHB.

Le groupe d'animaux est composé de 26 rats mâles adultes pesant en moyenne entre 230 et 300g. Ces animaux sont d'abord adaptés aux conditions de luminosité, de nourriture et à une température ambiante et au manipulateur avant le début du protocole expérimental. Durant cette période d'adaptation et durant la période expérimentale, leur poids corporel ainsi que les prises en eau et en nourriture sont quotidiennement mesurés.

Les animaux sont nourris quotidiennement par un aliment standard pour rats, sous forme de granules, fabriqué et commercialisé par l'ONAB d'Alger (Office National de l'Aliment de Bétail), et présentant la composition centésimale suivante :

**Tableau IV : Constituants de l'aliment standard des animaux**

Nutriments	Pourcentage
Degré hygrométrique	16.07%
Protides	23.03%
Lipides	9%
Glucides	48%
Valeur énergétique	370 Kcal/g

Les animaux sont pesés quotidiennement, la prise alimentaire est déduite des valeurs des pesées de l'aliment, et la quantité quotidienne d'eau consommée est évaluée directement sur les flacons. Les animaux sont librement nourris et l'eau est fournie quotidiennement *ad libitum*.

## 2. Expérimentation :

Le groupe d'animaux est réparti suivant le tableau ci-après :

**Tableau V : Répartition des animaux durant la période expérimentale**

durée	Lots	effectif	Substance à injecter	Dose
5 jours	Traités	5	La leptine	8 µg/ Kg de P.C
	Témoin	5	NaCl	0,9%
10 jours	Traités	11	La leptine	10 µg/ Kg de P.C
	Témoin	5	NaCl	0,9%

Les rats traités reçoivent des injections intrapéritonéales de la leptine (SIGMA) tous les jours à la même heure. Les rats témoins reçoivent des injections quotidiennes, par voie intrapéritonéale, de sérum physiologique de NaCl à 0,9%. Les injections sont pratiquées à la même heure.

A la fin du traitement, les animaux sont sacrifiés par décapitation au cours de la matinée entre 9 heures et 11 heures (24 heures après la dernière injection pour chaque animal). Le sang est recueilli dans des tubes à EDTA (2 %). Après centrifugation, le plasma sanguin est aliquoté et conservé à -20°C. Les glandes thyroïdes et d'autres organes sont débarrassés de leurs graisses et sont : soit fixés au Bouin Hollande pour une étude histologique structurale, soit congelés et conservés à -80° C.

### 3. Dosage des hormones thyroïdiennes et TSH par chimiluminescence :

Le dosage d'hormones a été réalisé au niveau de l'institut Pasteur d'Alger (IPA) par un dosage d'immuno-analyse : « **chimiluminescence** » grâce à un automate : **IMMULITE 2000**. Ce système permet de réaliser les dosages à partir d'échantillons de sérum, de plasma, et/ou d'urine. L'IMMULITE 2000 automatise toute la procédure permettant ainsi l'analyse de grandes quantités d'échantillons (jusqu'à 200 tests par heure).

#### a) Principe de fonctionnement de l'appareil :

L'IMMULITE 2000 utilise comme phase solide des billes de polystyrène recouvertes d'anticorps spécifiques. Le système libère une bille dans un godet réactionnel qui sert à l'incubation, au lavage et au développement de la réaction. L'incubation de l'échantillon en présence d'un réactif marqué à la phosphatase alcaline est suivie d'une phase de séparation du réactif non lié par centrifugation axiale du godet à haute vitesse. Le liquide est alors évacué vers une chambre coaxiale intégrée au poste de lavage des godets. Quatre lavages sont réalisés dans les secondes qui suivent, ce qui permet de soumettre les godets réactionnels à un traitement séquentiel et d'égale durée. Il ne reste plus de marqueur non lié à l'intérieur du godet.

Le marqueur lié est alors quantifié à l'aide d'un substrat dioxétane qui produit de la lumière. La quantité de lumière émise est proportionnelle à la quantité de substance à analyser présente initialement dans l'échantillon. Cette émission de lumière est détectée par le tube photomultiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon.

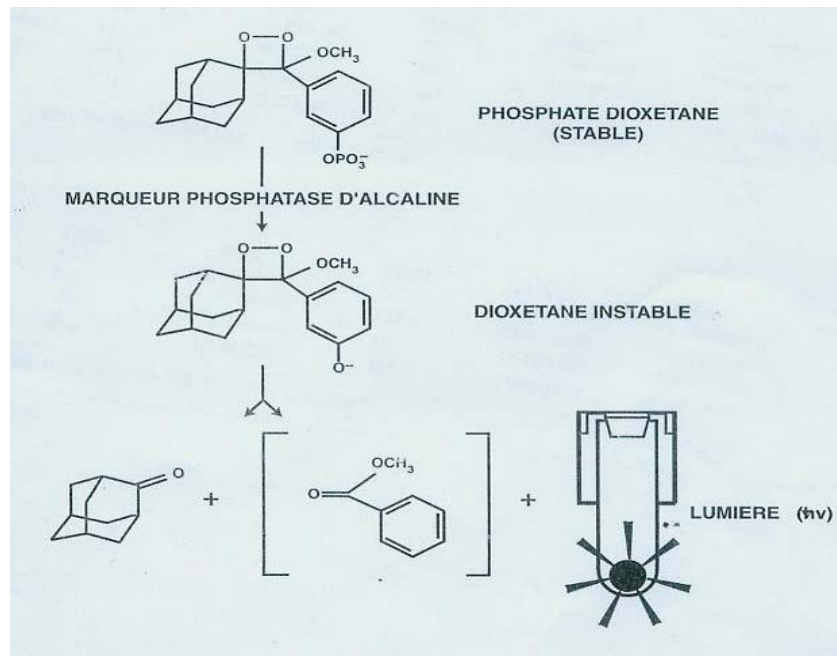
#### b) Principe de la chimiluminescence :

Par définition, la luminescence est le phénomène par lequel certaines molécules portées à un état excité retournent à l'état fondamental en restituant une partie de l'énergie sous forme d'émission de lumière. Lorsque l'énergie qui permet aux molécules d'atteindre l'état excité provient d'une réaction chimique, il s'agit du phénomène de **chimiluminescence**.

Le conjugué marqué à la phosphatase alcaline (réactif) se fixe à la surface de la bille (dans le godet réactionnel) pendant la réaction immunologique. La quantité de phosphatase alcaline capturée est inversement proportionnelle à la concentration d'analyse dans l'échantillon.

Après lavage, le substrat chimiluminescent est ajouté dans le godet réactionnel et celui-ci est transféré sur la chaîne du luminomètre. Cinq minutes après, le godet réactionnel arrive face au tube du photomultiplicateur (PMT), la lumière générée par la réaction luminogénique est alors mesurée. A l'opposé des réactions de chimiluminescence utilisant des esters d'acridinium (qui produisent un flash de lumière), la réaction avec amplification enzymatique de l'IMMULITE 2000 produit un rayonnement prolongé.

Lors de la réaction de chimiluminescence, le substrat (ester d'adamantyl dioxétane phosphate) est déphosphorylé en un anion intermédiaire instable par le conjugué marqué à la phosphatase alcaline qui est fixé sur la bille. L'anion intermédiaire instable émet un photon lors de son hydrolyse. La quantité de lumière émise est directement proportionnelle à la quantité de phosphatase alcaline liée.



**Figure II.1:** Réaction chimique du substrat IMMULITE 2000

### c) Dosage de FT3 et FT4 par l'IMMULITE 2000 :

Il s'agit d'un immuno-dosage par compétition avec les analyseurs IMMULITE 2000.

L'IMMULITE T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> libres est un test direct, les résultats ne sont pas calculés en fonction du taux de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> totales, mais par interpolation à partir d'une courbe de calibration (mémorisée) établie à partir de concentrations de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> libres. Cette méthode diffère donc des méthodes classiques de dialyse à l'équilibre et des déterminations d'index de thyroxine libre. Elle ne nécessite ni une étape de pré-incubation, ni une séparation de la fraction libre par dialyse ou chromatographie sur colonne.

Le dosage utilise plusieurs fonctions permettant de préserver l'équilibre entre hormone libre et liée pour doser spécifiquement la fraction libre :

- Pour empêcher la fixation à l'albumine de l'analogue de l'hormone marquée, des agents bloquants ont été ajoutés à une concentration optimale, afin d'éviter tout déplacement de l'hormone à partir des protéines de transport endogènes.
- L'analogue lui-même n'a pas d'affinité mesurable pour la TBG.
- L'anticorps spécifique à ce dosage se lie à l'hormone de la même manière que celle-ci se lie à l'albumine évitant la dissociation des protéines de transport des hormones thyroïdiennes.
- Le dosage s'effectue à température, pH et force ionique physiologiques.

Le tableau VI regroupe les différents composants nécessaires pour effectuer le dosage par chimiluminescence.

**Tableau VI : Tableau récapitulatif des composants nécessaires aux dosages des hormones thyroïdiennes par IMMULITE 2000.**

	FT <sub>3</sub>	FT <sub>4</sub>
<b>Cycle d'incubation</b>	2 x 30 minutes	
<b>Volume nécessaire</b>	100 µl de sérum	10µl de sérum
<b>Test unitaire</b>	anticorps murin monoclonal anti-T <sub>3</sub>	anticorps murin monoclonal anti-T <sub>4</sub>
<b>Cartouche de réactif</b>	trois réactifs liquides : - deux analogues de la FT <sub>3</sub> marquée. - Phosphatase alcaline conjuguée à un anti ligand.	Deux réactifs liquides : - analogues de la T <sub>4</sub> marquée. - Phosphatase alcaline conjuguée à un anti-ligand.
<b>Un coffret fourni séparément</b> (ne peut être utilisé que conjointement aux cartouches de réactifs)	qui contient : - Le substrat chimiluminescent. - Les solutions de lavage. - Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement. - Support pour unité échantillon - Unité échantillon (à usage unique), - Bouchons pour unité échantillon, - Contrôle multiparamétrique à trois niveaux de concentration.	

**d) Dosage de la TSH par l'IMMULITE 2000 :**

Le dosage de TSH 3<sup>ème</sup> génération par l'IMMULITE 2000 est un dosage chimiluminescent immuno-métrique en phase solide.

Cycle d'incubation : 1 x 60 minutes.

Volume nécessaire de plasma : 75 µl de sérum.

Matériel fourni : les composantes de la trousse ne peuvent être utilisées que conjointement. Cette trousse contient :

- **Une cartouche à bille TSH** : 200 billes revêtues d'un anticorps monoclonal murin anti-TSH stable à +2°C/+8°C.
- **Une cartouche à réactif TSH** : 23 ml d'un anticorps polyclonal de chèvre anti-TSH marqué à la phosphatase alcaline dans un tampon, distribué à volume égal dans les compartiments A et B de la cartouche. Ce réactif est stable à +2°C/+8°C.
- **Un ajusteur TSH** : 2 flacons d'ajusteurs de TSH humaine lyophilisée dans une matrice de sérum/tampon.
- **Un coffret fourni séparément qui contient** :
  - un diluant échantillon TSH : pour la dilution à bord des échantillons de concentrations élevées, stocké à +2°C/+8°C. Les étiquettes code-barres sont fournies pour être utilisées avec ce diluant.
  - Le substrat chimiluminescent.
  - Une solution de lavage.
  - Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement.
  - Les godets réactionnels (jetables).

#### 4. Dosage des hormones thyroïdiennes par Radio Immuno Assay (RIA):

Le dosage radio-immunologique des hormones thyroïdiennes est un dosage par compétition utilisant le principe de l'anticorps marqué. Les échantillons à doser et les standards sont incubés dans des tubes recouverts d'un analogue de l'hormone (ligand) avec un anticorps monoclonal spécifique marquée à l'iode 125 ( $I^{125}$ ). Après incubation, le contenu du tube est vidé par aspiration, puis la radioactivité liée est mesurée.

Une compétition s'établit entre l'hormone libre et le ligand pour la liaison à l'anticorps marqué. Une courbe d'étalonnage est établie et les valeurs inconnues sont déterminées par interpolation à l'aide de cette courbe.

Les dosages de FT3 et FT4 par RIA rapportés dans ce travail ont été réalisés par HADJ BEKKOUCHE, CHABANE, LAKABI et BOUKROUFA.

#### 5. Etude histologique

L'étude histologique implique la mise en œuvre de plusieurs techniques obligatoires afin de réaliser des coupes de l'échantillon étudié (**Figure II.2**). Il est donc nécessaire de consolider au préalable les structures cellulaires par une opération qui constitue la fixation.

##### A. La fixation :

La fixation permet de conserver l'organe dans un état aussi proche que possible du vivant. Elle permet aussi de s'opposer aux raccourcissements et aux distorsions de l'organe, de protéger les cellules de l'attaque bactérienne et d'empêcher la destruction des constituants cellulaires sous l'action d'enzymes.

Le fixateur utilisé dans notre étude est le Bouin Hollande. Il est le mieux conseillé pour la fixation des glandes endocrines. Ce fixateur a un optimum d'action et fait partie de la famille des fixateurs coagulants à base de métaux lourds. Il s'agit d'un mélange d'acide picrique ayant la caractéristique de ne pas durcir les pièces, et de formol ayant une grande vitesse de pénétration qui permet la préservation de toutes les structures cellulaires (**voir fiche technique N°1**).

Les glandes thyroïdes prélevées sont dégagées de tout le tissu adipeux qui les entoure pour mieux préserver leur structure et mises dans des piluliers contenant une quantité suffisante de Bouin Hollande afin d'immerger totalement l'organe dans le fixateur.

Après plusieurs jours de fixation (5 jours), les organes sont lavés à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau soit limpide, puis ils sont soumis aux étapes de déshydratation.

##### B. La déshydratation :

La déshydratation a pour but de supprimer toute l'eau contenue dans les cellules par l'alcool (éthanol) à concentration croissante (70°, 90°, 100°) pendant 30 minutes pour chaque bain. (**Voir fiche technique N°2**)

##### C. L'éclaircissement :

Deux bains de butanol qui est miscible à la paraffine, pendant 30 minutes environ. La déshydratation et l'éclaircissement préparent la pièce à l'inclusion dans la paraffine, cette dernière est caractérisée par sa qualité plastique et sa température de fusion qui peut s'étendre de 56° à 60°C.

#### ***D. L'imprégnation :***

L'imprégnation se réalise dans 3 bains successifs de 2 heures chacun dans une étuve réglée au point de fusion de la paraffine (60°).

- Le premier bain est composé d'un mélange à volume égal de paraffine et de butanol.
- Le deuxième et le troisième bain renferment de la paraffine pure filtrée. Ce bain peut durer plus de deux heures pour une meilleure imprégnation de la paraffine dans l'organe.

#### ***E. L'inclusion :***

L'inclusion de pièces se fait dans de la paraffine liquide grâce à des barres de Leuckart permettant la confection de blocs de paraffine contenant les organes.

#### ***F. Les coupes :***

Les coupes sont obtenues à l'aide d'un microtome de type « American optical » de 5µm d'épaisseur. Elles sont étalées sur des lames en verre propre contenant de l'eau gélatinée de Masson à 0,4% (**Fiche technique N°3**). Le tout est porté sur une platine chauffante réglée au dessous du point de fusion de la paraffine permettant ainsi l'étalement des coupes. Ces dernières sont laissées à température ambiante pour sécher.

#### ***G. Déparaffinage et hydratation des coupes :***

La paraffine entourant les coupes est éliminée et la réhydratation est nécessaire pour effectuer les colorations.

#### ***H. Coloration topographique :***

La coloration topographique choisie est celle du Trichrome de Masson qui possède plusieurs avantages : la résistance au lavage et rapidité d'exécution.

Les colorants facilitent la reconnaissance des différents tissus, le cytoplasme, le noyau et les principales inclusions cytoplasmiques. Les noyaux sont colorés en noir par l'hématoxyline de Groat, les cytoplasmes acidophiles et les nucléoles en rose par la fuschine, et les fibres collagènes sont vertes colorées par le vert lumière. (**Voir la fiche technique N°4 pour les différents colorants de Trichrome de Masson**).

#### ***I. Observation des lames :***

Le comptage et la mesure cellulaire sont effectués par un microscope de type Zeiss, muni d'un oculaire portant une lame avec 100 graduations sur 1 mm placée sous l'objectif. Les photos ont été réalisées avec la caméra Canon A80 du LRZA.

A chaque grossissement, on inclut le nombre de graduations micrométriques correspondant au nombre de graduations de la lame.

- **L'objectif 6,3** : chaque graduation (unité) 12µm.
- **L'objectif 16** : chaque graduation (unité) 4,8µm.
- **L'objectif 40** : chaque graduation (unité) 1,85µm.
- **L'objectif 100** : chaque graduation (unité) 0,75µm.

Le diamètre des cellules ainsi que le diamètre de leur noyau rond sont mesurés et le rapport nucléo-cytoplasmique **N / C-N** est ensuite calculé.

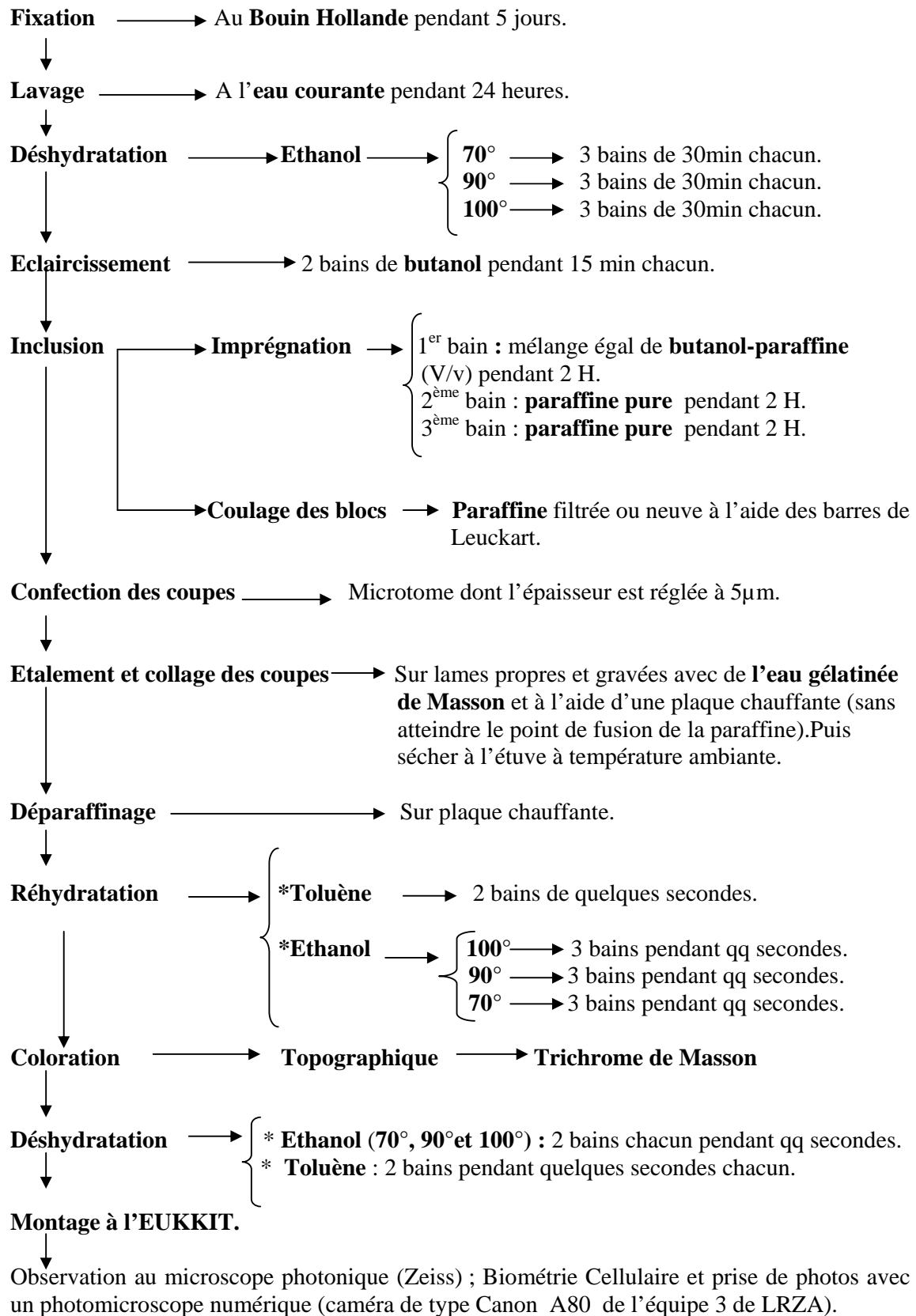


Figure II.2 : Résumé des différentes étapes des techniques histologiques

## 6. Analyse statistique des données :

La moyenne arithmétique « X » des valeurs individuelles est calculée pour chaque série et pour chaque paramètre ; elle est suivie par la valeur de l'erreur standard à la moyenne « ESM » qui constitue l'intervalle de confiance de celle-ci :

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

**Avec :**  
n : Effectif  
xi : valeurs individuelles  
: moyenne

$$E.S.M = \frac{ET}{\sqrt{n}} \quad \text{Avec ET (Ecart type)} = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

La signification statistique des résultats comme sont évaluées par un test appelé « *test de Student* » ou le test de *t* utilisé pour les échantillons appariés et indépendants. Il consiste à calculer la valeur de *t* à partir des données expérimentales et la comparer à une valeur théorique  $T_{théo}$  lue sur la table statistique.

La valeur de « *t* » calculée, fixe le degré de significativité « *p* » lu sur la table de Student.

- Si  $P > 0.05$  : La différence est non significative.
- Si  $P < 0.05$  : La différence est peu significative = +
- Si  $P < 0,02$  : La différence est significative = ++
- Si  $P < 0.01$  : La différence est très significative = +++
- Si  $P < 0.001$  : La différence est hautement significative = ++++

- **Calcul du *t Student*** : le *t Student* est calculé selon la formule suivante :

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{s^2}{N_1} + \frac{s^2}{N_2}}} \quad \text{Avec : } S^2 = \frac{\sum (X_1 - \bar{X}_1)^2 + \sum (X_2 - \bar{X}_2)^2}{(N_1 + N_2) - 2}$$

**Avec :**  
( $N_1 + N_2$ )-2 : DDL  
 $N_1$  : effectif du premier groupe.  
 $N_2$  : effectif du deuxième groupe

- **Calcul du pourcentage de variation** : le pourcentage de variation est calculé, en valeur absolue, par rapport à la valeur initiale en  $J_0$ , selon la formule suivante :

$$\% \text{ var} = \frac{|(x_i - x_0) * 100|}{x_0}$$

**Avec :** % var : pourcentage de variation.  
 $x_0$  : valeurs initiales en  $J_0$

- **Calcul du grossissement** : Le grossissement est calculé de la manière suivante :

$$G = V_{obj} \times \text{Agrandissement de l'appareil photo}$$

**G** : grossissement ; **Vobj** : grossissement de l'objectif ; Photos prise avec un **agrandissement = 4,3** réglé sur l'appareil photos.

# RESULTATS

Les résultats rapportés dans ce travail concernent l'étude de l'évolution pondérale des animaux et la variation de la prise alimentaire lors de l'expérimentation, les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes : triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) et thyroxine libre (FT<sub>4</sub>) ainsi que la TSH hypophysaire. L'effet du traitement sur la structure de la thyroïde est rapporté dans la dernière partie de ce chapitre.

## 1. Evolution pondérale :

Les poids corporels sont exprimés en gramme (g) et les pourcentages de variation sont exprimés par la valeur moyenne  $\pm$  l'erreur standard à la moyenne (ESM).

Les animaux sont répartis en deux groupes: le premier groupe traité pendant 5 jours et le deuxième groupe traité pendant 10 jours. Chaque groupe comporte deux lots : un lot de rats témoins (T) recevant du NaCl (0.9%) et un lot de rats traités par la leptine (X).

### 1.1. Evolution pondérale chez le groupe de rats traités pendant 5 jours :

Les rats expérimentaux (X5J) de ce groupe reçoivent des injections intrapéritonéales de leptine à raison de 8 $\mu$ g /100g de poids corporel durant 05 jours. Leurs poids corporels et leurs pourcentages de variation ainsi que ceux des rats témoins T5J sont présentés dans le Tableau VII et la Figure III-1.

#### 1.1.1. Chez les rats témoins T5J :

Les rats témoins T5J suivis pendant 5 jours montrent une augmentation pondérale mais qui n'est pas significative. La valeur moyenne du poids de ces animaux passe de 255,60  $\pm$  5,83g au premier jour à 262,72  $\pm$  5,06g au dernier jour, cette augmentation est progressive et régulière (**tableau VII et figure III-1-A**).

Le pourcentage de variation pondérale de ces animaux témoins augmente aussi progressivement allant de 1,29  $\pm$  0,85% au premier jour de traitement à 2,83  $\pm$  1,01% au dernier jour de traitement (**tableau VII et figure III-1-B**).

L'analyse statistique entre les différentes moyennes au sein de ce groupe témoin montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les différentes moyennes de poids des animaux témoins recevant une solution de NaCl à 0,9%.

#### 1.1.2. Chez les rats expérimentaux X5J :

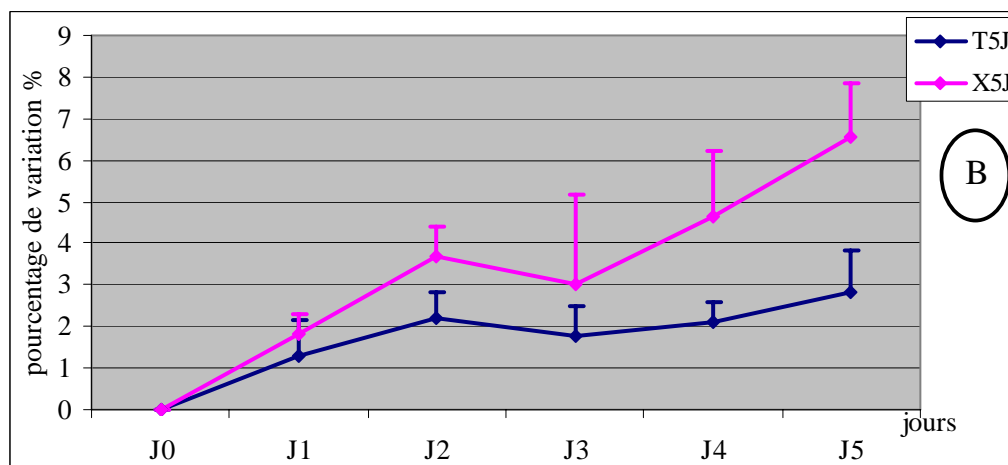
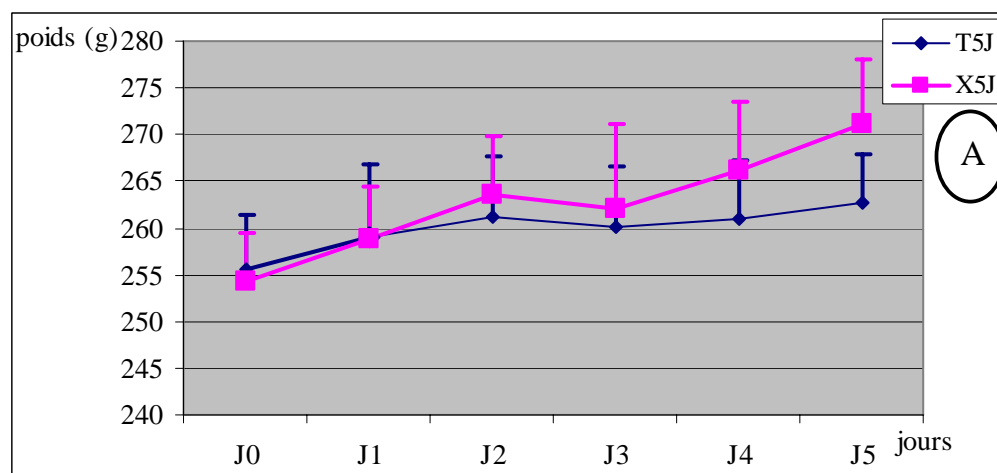
Ces animaux montrent une faible augmentation du poids corporel. Cette augmentation est parallèle à la valeur du groupe témoin qui passe de 254,30  $\pm$  5,17 g au premier jour à 271,04  $\pm$  6,91 g au cinquième jour du traitement par la leptine (**tableau VII et figure III-1-A**).

Le pourcentage de variation pondérale des rats expérimentaux (X5J) montre une augmentation importante et progressive par rapport à la valeur initiale. Ce pourcentage varie de 1,8  $\pm$  0,49% au premier jour à 6,57  $\pm$  1,29% au dernier jour du traitement (**tableau VII et figure III-1-B**).

La comparaison entre les différentes moyennes par un test statistique indique qu'il n'y a pas de différence significative entre les différentes moyennes de poids des animaux expérimentaux ainsi qu'entre les pourcentages de variation au cours du traitement par la leptine pendant 5 jours.

**Tableau VII:** Variations moyennes et pourcentages de variation du poids corporel des rats Wistar témoins (T5J) et expérimentaux (X5J) traités pendant 5 jours.

			J0	J1	J2	J3	J4	J5
poids (g)	T5J	Moyenne	255,60	259,04	261,26	260,08	260,94	262,72
		E. S. M.	5,83	7,82	6,37	6,41	6,33	5,06
	X5J	Moyenne	254,30	258,90	263,66	262,08	266,12	271,04
		E. S. M.	5,17	5,61	6,10	9,04	7,29	6,91
pourcentage de variation de poids (%)	T5J	Moyenne	0	1,29	2,21	1,75	2,08	2,83
		E. S. M.	0	0,85	0,63	0,74	0,52	1,01
	X5J	Moyenne	0	1,80	3,67	3,00	4,63	6,57
		E. S. M.	0	0,49	0,73	2,15	1,58	1,29



**Figure III-1 :** Représentation graphique des variations moyennes et des pourcentages de variation du poids corporel des rats expérimentaux (X5J) traités par la Leptine à raison de 8µg/100g de PC pendant 5 jours et les rats témoins (T5J) recevant du NaCl à 0,9 %.

**A :** Variation moyenne; **B :** Pourcentage de variation.

### 1.1.3. Comparaison entre témoins T5J et expérimentaux X5J:

L'analyse statistique montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les rats témoins et expérimentaux traités pendant 5 jours que ce soit pour la variation pondérale et/ou pour le pourcentage de variation du poids corporel durant cette période de traitement.

## 1.2. Evolution pondérale chez le groupe de rats traités pendant 10 jours :

Les rats expérimentaux (X10J) de ce groupe reçoivent des injections intra péritonéales de leptine à raison  $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de poids corporel durant 10 jours. Les poids corporels et les pourcentages de variations pondérales des rats expérimentaux (X10J) et des rats témoins (T10J) sont présentés dans le Tableau VIII et la Figure III-2.

### 1.2.1. Chez les rats témoins T10J :

Les rats témoins (T10J) suivis pendant 10 jours montrent une variation pondérale importante durant tout le traitement par rapport au poids initial. En effet la valeur moyenne du poids de ces animaux passe de  $302,2 \pm 14,25\text{g}$  au premier jour à  $307 \pm 10,91\text{g}$  au deuxième jour (augmentation), cette valeur moyenne diminue progressivement et atteint des valeurs moyennes de  $294,8 \pm 5,89\text{g}$  au sixième jour d'expérimentation puis ces valeurs se rapprochent de la valeur moyenne initiale aux derniers jours (**tableau VIII et figure III-2**).

Le pourcentage de variation pondérale de ces animaux par rapport à la valeur initiale montre également une variation importante, nous observons une diminution aux cours des 4 premiers jours (de  $1,79 \pm 1,82\%$  en J1 à  $0,17 \pm 2,4\%$  en J3). Ce pourcentage augmente à partir du quatrième jour de traitement et atteint des valeurs de  $2 \pm 3,06\%$  mais retourne à des valeurs proches de celles observées initialement comprise entre  $0,58 \pm 2,78\%$  et  $0,77 \pm 2,50\%$  (**tableau VIII et figure III-2**).

La comparaison entre les moyennes des différents groupes par rapport à la valeur moyenne initiale par un test statistique « T-Student » a montré qu'il n'existe pas de différence significative entre les différentes moyennes de poids des animaux témoins ainsi qu'entre les pourcentages de variation.

### 1.2.2. Chez les rats expérimentaux X10J :

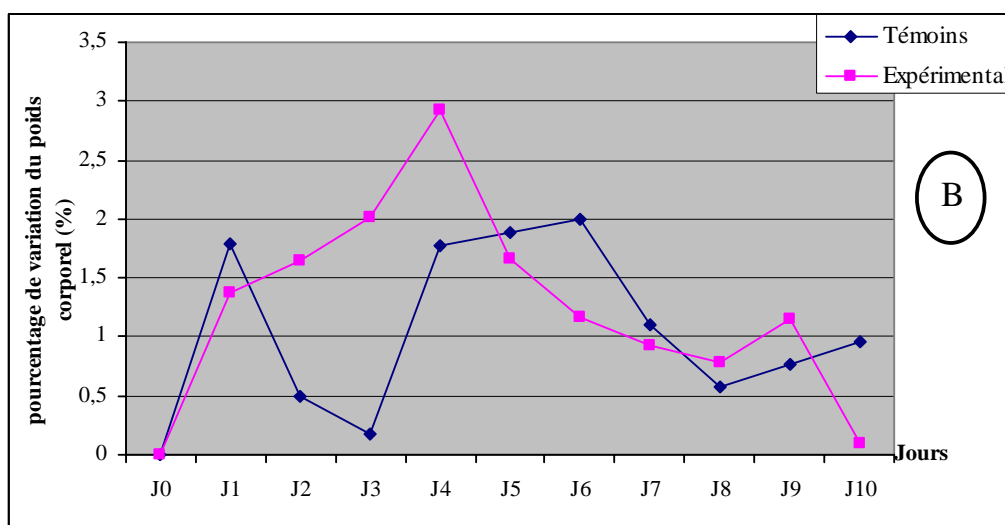
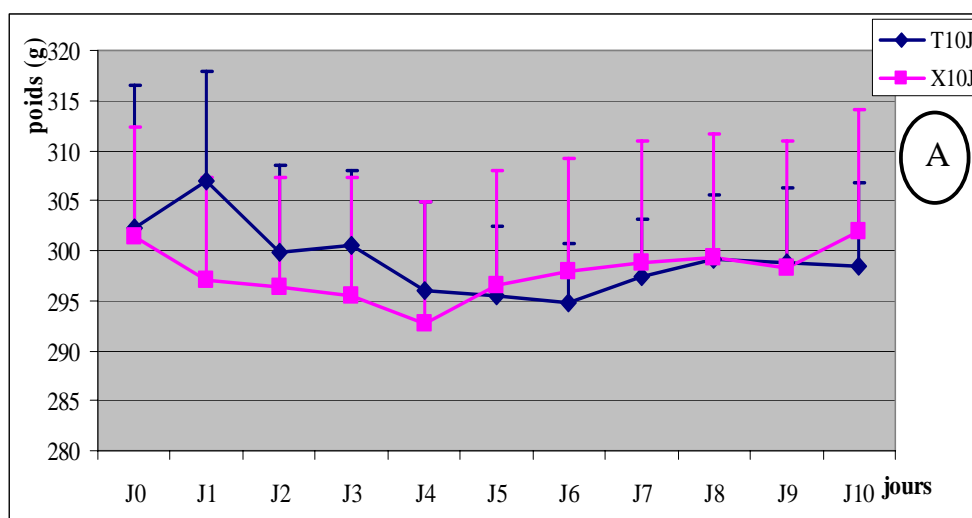
Ces animaux montrent une faible diminution du poids corporel qui passe de la valeur moyenne de  $301,33 \pm 11,00\text{g}$  à  $292,66 \pm 12,12\text{g}$  au 4<sup>ème</sup> jour du traitement par la leptine. A partir 5<sup>ème</sup> jour du traitement nous notons une légère augmentation du poids corporel puis une stabilisation du poids corporel des animaux, les valeurs moyennes du poids pendant les 4 jours suivant sont comprises entre  $297,88 \pm 11,39\text{g}$  et  $298,22 \pm 12,70\text{g}$ . Au dernier jour du traitement, le poids corporel des animaux traités atteint les valeurs initiales :  $301,89 \pm 12,17\text{g}$  (**tableau VIII et figure III-2**).

Le pourcentage de variation pondérale des rats par rapport à la valeur initiale montre une élévation de  $1,38 \pm 0,65\%$  le premier jour à  $2,92 \pm 1,39\%$  au 4<sup>ème</sup> jour du traitement, puis on remarque une diminution et une stabilisation du pourcentage de variation du poids corporel. Ce dernier paraît très bas ou presque nul au dernier jour de traitement ( $0,092 \pm 0,60\%$ ) (**Tableau VIII et figure III-2**).

La comparaison entre les différentes moyennes par rapport à la valeur moyenne initiale par un test de *t-Student* a montré qu'il n'existe pas de différence significative entre les différentes moyennes de poids des animaux expérimentaux ainsi qu'entre les pourcentages de variation au cours du traitement par la leptine ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC).

**Tableau VIII:** Variation moyenne et pourcentage de variation du poids corporel des rats Wistar témoins (T10J) et expérimentaux (X10J).

		J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	
variation moyenne (g)	T10J	Moy.	302,2	307	299,8	300,6	296	295,4	294,8	297,4	299,2	298,8	298,4
		ESM	14,25	10,91	8,79	7,33	8,86	7,05	5,89	5,67	6,30	7,48	8,41
	X10J	Moy.	301,33	297	296,33	295,44	292,67	296,44	297,89	298,77	299,22	298,22	301,89
		ESM	11,01	10,32	10,90	11,86	12,13	11,62	11,39	12,24	12,49	12,70	12,18
pourcentage de variation (%)	T10J	Moy.	0	1,80	0,51	0,18	1,78	1,88	2	1,10	0,59	0,77	0,96
		ESM	0	1,82	2,11	2,41	1,93	2,58	3,06	3,38	2,78	2,50	2,09
	X10J	Moy.	0	1,38	1,65	2,014	2,92	1,66	1,16	0,93	0,79	1,15	0,09
		ESM	0	0,65	0,76	1,04	1,39	0,79	0,80	0,93	1,13	1,11	0,61



**Figure III-2 :** Représentation graphique des variations moyennes et des pourcentages de variation du poids corporel des rats expérimentaux (X10J) traités par la Leptine à raison de 10µg/100g de PC pendant 10 jours et les rats témoins (T10J) recevant le NaCl à 0,9 %.

**A :** Variation moyenne; **B :** Pourcentage de variation.

### 1.2.3. Comparaison entre témoins T10J et expérimentaux X10J:

Le test statistique de t-Student a montré qu'il n'existe aucune différence significative de la variation du poids corporel ainsi que du pourcentage de variation entre les rats T10J et X10J de ce groupe durant le traitement.

### 1.3. Comparaison entre les deux groupes : 10 jours et 5 jours :

#### A). comparaison entre T10J et T5J :

Le test de t-Student indique qu'il existe une augmentation hautement significative ( $p < 0,001$ ) de poids corporel chez le groupe témoin recevant le NaCl 0,9% pendant 10 jours (T10J) comparée au groupe de témoins recevant du NaCl pendant 5 jours.

#### B). comparaison entre X10J et X5J :

Le test de t-Student indique qu'il existe une augmentation très significative ( $p < 0,01$ ) de poids corporel chez le groupe expérimental traité par la leptine à raison de  $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de poids corporel pendant 10 jours (X10J) comparée au groupe de rats traités par la leptine à raison de  $8\mu\text{g}/\text{g}$  de poids corporel pendant 5 jours.

**CONCLUSION :** Nos résultats montrent que le poids des animaux expérimentaux du premier groupe traités pendant 05 jours augmente d'une manière non significative durant toute la période du traitement. L'augmentation de la dose de leptine injectée ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) et de la durée de traitement (10 jours) montre par contre une diminution puis une stabilisation du poids des animaux. Toutes ces variations ne sont pas significatives. Par ailleurs, il semble exister une variation liée à la dose et à la durée du traitement.

## 2. Evolution de la prise alimentaire :

La prise alimentaire, en gramme, des rats témoins et expérimentaux ainsi que leurs pourcentages de variation pendant le traitement pour une période de dix jours sont exprimés par la valeur moyenne  $\pm$  l'erreur standard à la moyenne dans le tableau IX.

La consommation alimentaire des témoins T10J varie non significativement et semble être plus ou moins stable durant toute la période du traitement (**tableau IX et Figure III-3-A**).

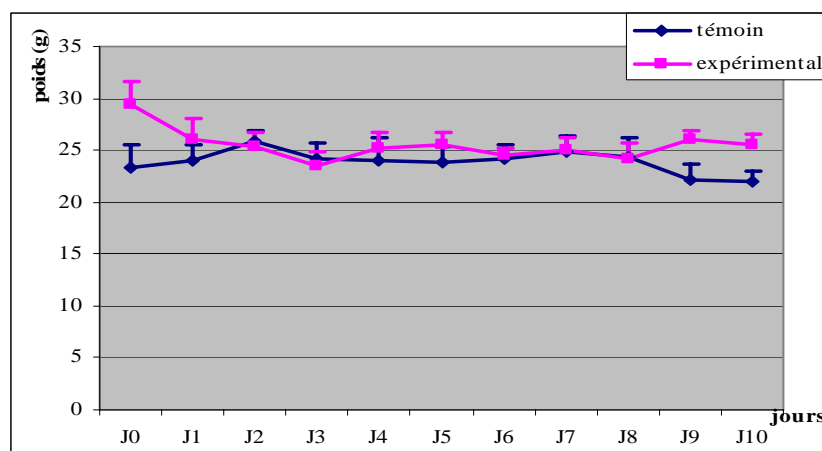
Chez les rats expérimentaux (X10J), les quantités moyennes d'aliment prises quotidiennement diminuent de manière progressive d'une valeur moyenne de  $29,44 \pm 2,17\text{g}$  le premier jour du traitement jusqu'à une valeur minimale de  $23,44 \pm 1,44\text{g}$  au troisième jour du traitement. Pendant les sept autres jours du traitement, la moyenne des quantités d'aliments ingérés devient plus ou moins stable et varie entre des valeurs de  $25,56 \pm 1,20\text{g}$  au J4 à  $26,11 \pm 0,82\text{g}$  au J9. Les quantités d'aliment prises ne varient pas significativement au cours du traitement et adoptent un profil parallèle à celui des témoins (**tableau IX et Figure III-3-A**).

Les pourcentages de variation de la prise alimentaire ne présentent aucune différence significative par rapport à la valeur initiale durant tout le traitement chez tous les rats témoins et expérimentaux. La comparaison du pourcentage de variation entre les animaux témoins et traités indique une différence peu significative ( $p < 0,05$ ) uniquement au premier jour de traitement (**tableau IX et figure III-3-B**).

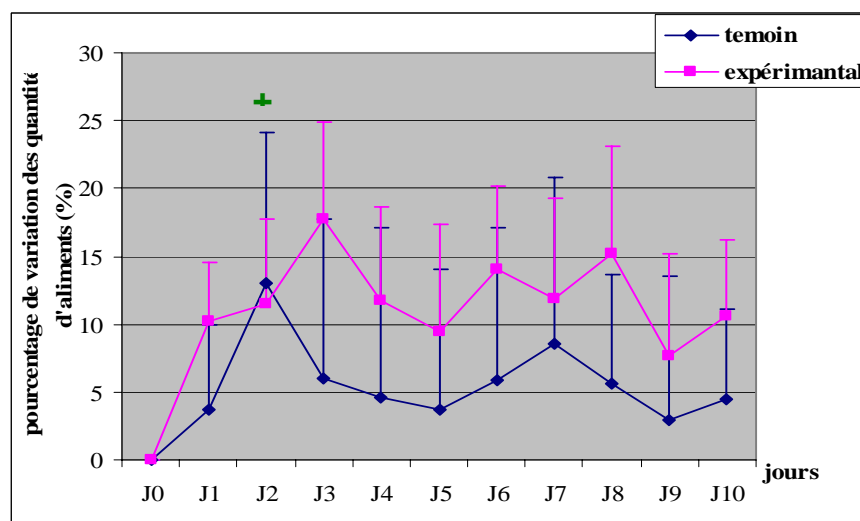
**CONCLUSION :** les quantités d'aliment prises sont stables et adoptent un profil parallèle à celui des témoins.

**Tableau IX:** Variation moyenne et pourcentage de variation des quantités d'aliment prises chez les rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100 g de Poids corporel) pendant 10 jours et témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%).

			J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
quantité (g)	T10J	Moy.	23,40	24,00	25,80	24,20	24,00	23,80	24,20	24,80	24,40	22,20	22,00
		ESM	2,05	1,54	1,14	1,56	2,18	1,56	1,34	1,56	1,82	1,47	0,94
	X10J	Moy.	29,44	26,11	25,33	23,44	25,22	25,56	24,44	25,00	24,11	26,11	25,56
		ESM	2,17	1,88	1,38	1,44	1,52	1,20	0,71	1,13	1,58	0,82	0,97
pourcentage de variation (%)	T10J	Moy.	0	3,70	12,96	6,02	4,62	3,72	5,89	8,59	5,59	2,98	4,44
		ESM	0	6,21	11,22	11,73	12,46	10,37	11,16	12,19	8,09	10,52	6,64
	X10J	Moy.	0	10,25	11,48	17,78	11,69	9,45	14,03	11,83	15,15	7,69	10,59
		ESM	0	4,27	6,31	7,05	6,89	7,94	6,18	7,40	7,91	7,49	5,59



A



B

**Figure III-3 :** Représentation graphique des variations moyennes et des pourcentages de variation de quantités d'aliment prises chez les rats témoins T10J recevant le NaCl (0,9 %) et les rats expérimentaux (X10J) traités par la Leptine (10µg/100g de PC) pendant 10 jours.

**A :** Variation moyenne; **B :** Pourcentage de variation.

### 3. Dosage des hormones thyroïdiennes :

#### 3.1. Dosage de la Triiodothyronine libre (FT<sub>3</sub>) :

Les valeurs sont exprimées en picomole par millilitre (pM) pour les valeurs absolues et en picomole par millilitre par 100g de poids corporel (pM/100g) pour les valeurs relatives.

##### 3.1.1 Chez les rats du groupe de 5 jours (par méthode RIA) :

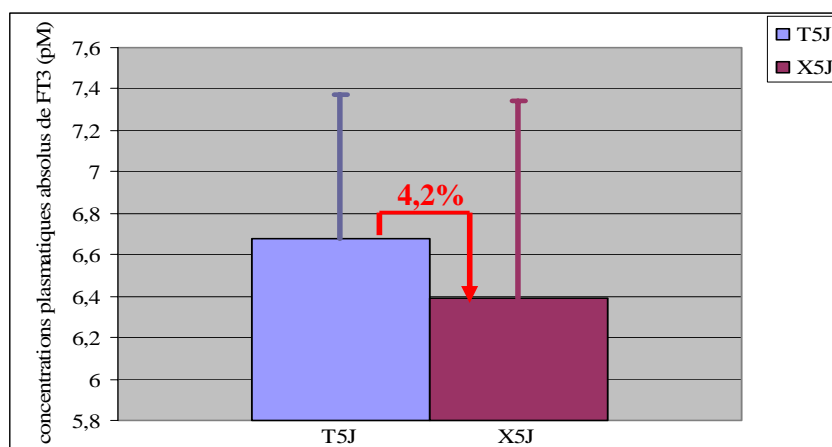
Les valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel de FT<sub>3</sub> chez les rats témoins T5J et expérimentaux X5J sont présentées dans le Tableau X et la Figure III.4. Les concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> sont rapportées selon des dosages réalisés par méthode RIA.

La valeur absolue des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des rats expérimentaux (X5J) traités par la leptine (8µg/100g de PC) durant 5 jours est de 6,39 ± 0,95 pM. Celle des rats témoins (T5J) recevant le NaCl (0,9%) est de 6,67 ± 0,69 pM. Nous notons une diminution des concentrations de FT<sub>3</sub> des expérimentaux par rapport aux témoins. La comparaison entre les concentrations absolues de FT<sub>3</sub> chez les témoins et les expérimentaux par le test Student a montré que cette diminution de la concentration n'est pas significative (p>0,05) (**tableau X et figure III-4-A**).

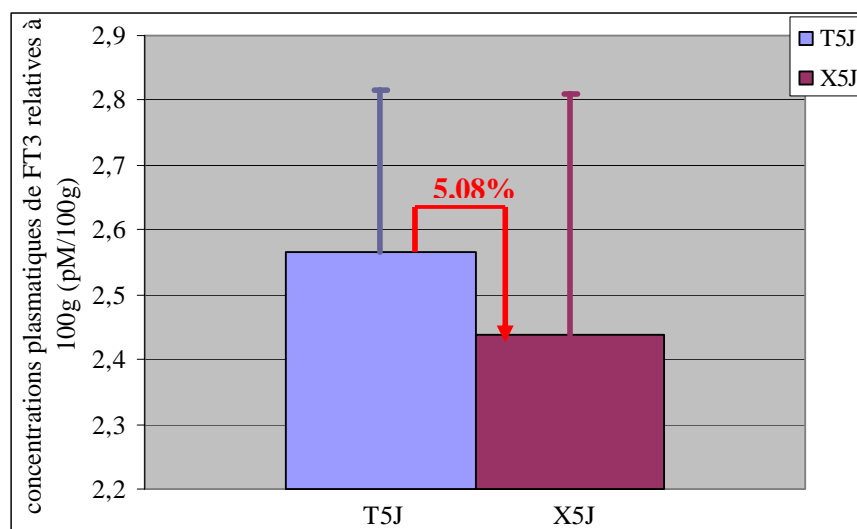
La valeur relative à 100g de poids corporel de FT<sub>3</sub> chez les rats expérimentaux (2,43 ± 0,37 pM/100g) est inférieure à celles des témoins T5J (2,56 ± 0,25 pM/100g). Cette diminution de concentrations relatives de FT<sub>3</sub> chez les rats expérimentaux n'est pas significative après analyse par le test de Student (p>0,05) (**tableau X et figure III-4-B**).

**Tableau X:** Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des rats témoins (T5J) et expérimentaux (X5J) traités par la leptine durant 5 jours.

		Concentration plasmatiques absolue de FT <sub>3</sub> (pM)	Concentrations plasmatiques relatives à 100g de PC (pM/100g)
<b>T5J</b>	<b>moyenne</b>	6,67	2,56
	<b>ESM</b>	0,69	0,25
<b>X5J</b>	<b>moyenne</b>	6,39	2,43
	<b>ESM</b>	0,95	0,37



**Figure III-4-A:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des rats expérimentaux (X5J) traités par la Leptine à raison de 8µg/100g de PC et des rats témoins (T5J) recevant le NaCl à 0,9% suivis durant 5 jours.



**Figure III-4-B:** Représentation graphique relatives à 100 g de PC des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des rats expérimentaux (X5J) traités par la Leptine à raison de 8µg/100g de PC et des rats témoins (T5J) recevant le NaCl à 0,9% suivis durant 5 jours.

### 3.1.2. Chez les rats du groupe de 10 jours: (Par méthode de chimiluminescence)

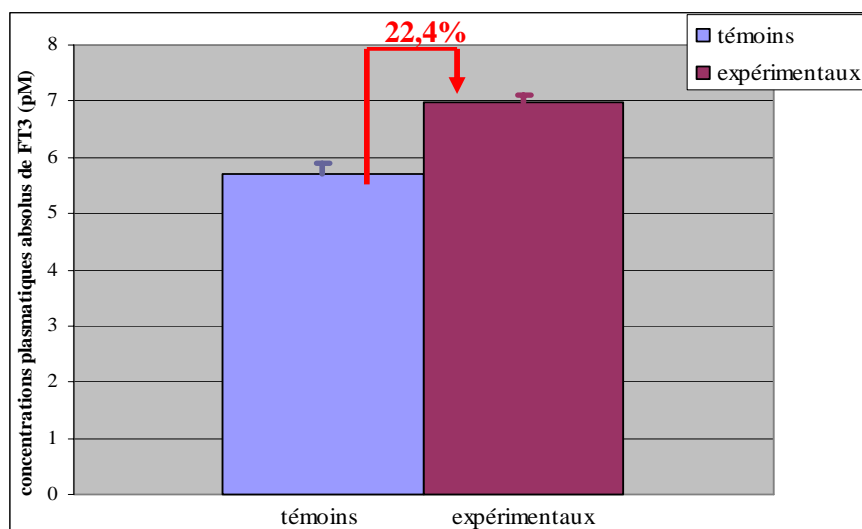
Les valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel de FT<sub>3</sub> chez les rats témoins (T10J) et expérimentaux (X10J) sont présentées dans le Tableau XI et la Figure III-5-A /B.

La valeur absolue des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> chez les rats expérimentaux (X10J) est de 6,99 ± 1,09 pM. Celle des rats témoins (T10J) est de 5,71± 0,19 pM. Nous remarquons donc une augmentation des concentrations de FT<sub>3</sub> chez les rats traités par la leptine par rapport à celle des témoins qui reçoivent une solution saline (0,9%). La comparaison entre les concentrations absolues de FT<sub>3</sub> chez les témoins et les expérimentaux par le test statistique de t-Student a montré que cette différence de concentration n'est pas significative (p>0,05) (**Voir tableau XI et figure III-5-A**).

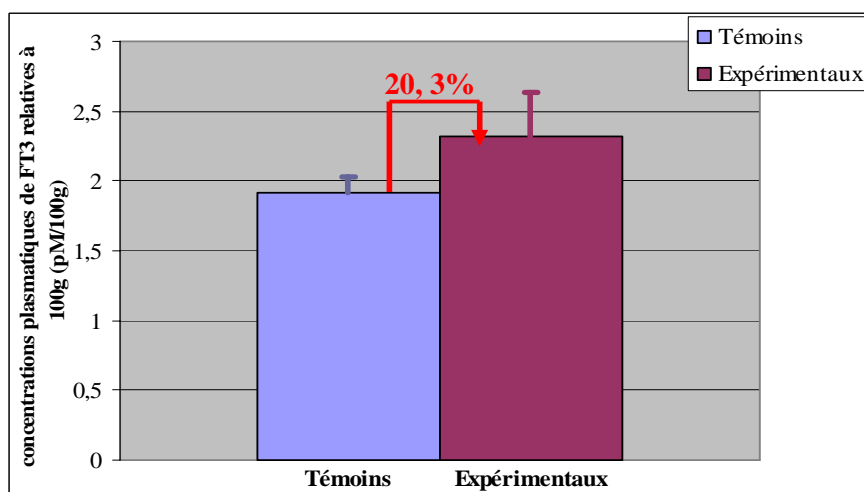
La valeur relative à 100g de poids corporel de FT<sub>3</sub> des rats expérimentaux (X10J) est de 2,31 ± 0,31 pM/100g. Celle des rats témoins (T10J) est de 1,92 ± 0,11 pM/100g. Nous notons une augmentation de concentrations relatives de FT<sub>3</sub> chez les rats expérimentaux mais cette différence n'est pas significative (**Voir tableau XI et figure III-5-B**).

**Tableau XI:** Valeurs absolues et relatives à 100 g de poids corporel des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine durant 10 jours et des rats témoins (T10J) recevant une solution de NaCl (0,9%).

		Concentration plasmatiques absolue de FT <sub>3</sub> (pM)	Concentrations plasmatiques relatives à 100g de PC (pM/100g)
<b>T10J</b>	<b>moyenne</b>	5,71	1,92
	<b>ESM</b>	0,19	0,11
<b>X10J</b>	<b>moyenne</b>	6,99	2,31
	<b>ESM</b>	1,09	0,31



**Figure III-5-A:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) et des rats témoins (T10J) recevant le NaCl (0,9%) suivis durant **10 jours**.



**Figure III-5-B:** Représentation graphique des valeurs moyennes relatives à 100 g de PC des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) et des rats témoins T10J recevant le NaCl (0,9%) suivis durant **10 jours**.

### 3.1.3. Comparaison entre les concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> des animaux traités pendant 5 jours et ceux traités pendant 10 jours par le test statistique de t-Student :

Les concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> chez le groupe d'animaux témoins recevant le NaCl (0,9%) pendant 5 jours est de  $6,67 \pm 0,69$  pM. Celles des rats témoins de 10 jours sont de  $5,71 \pm 0,19$  pM. Malgré cette différence, l'analyse statistique par le test de t-Student montre qu'il n'y a pas de différence significative. Les concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> chez le groupe d'animaux traités durant 05 jours est de  $6,39 \pm 0,95$  pM, celles des animaux traités pendant 10 est de  $6,99 \pm 1,09$  pM. L'analyse statistique par le test de t-Student montre également qu'il n'y a pas de différence significative ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Dosage de la thyroxine (FT<sub>4</sub>) :

Les valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> sont exprimées respectivement en picomole (pM) et en picomole par 100g de poids corporel (pM/100g).

#### 3.2.1 Chez les rats traités durant 5 jours (Par méthode RIA) :

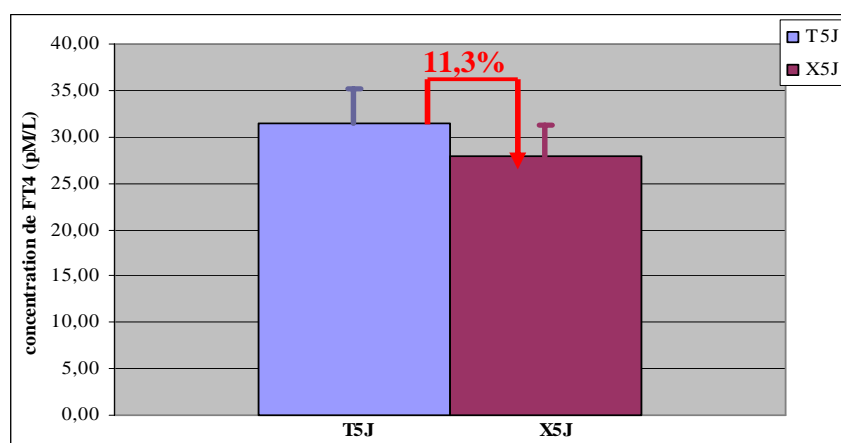
Les valeurs absolues et relatives à 100 g de poids corporel de FT<sub>4</sub> des rats témoins T5J et expérimentaux X5J sont présentées dans le Tableau XII et la Figure III-6- A et B. Les concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> sont rapportées d'après des dosages réalisés par méthode RIA.

La valeur absolue de FT<sub>4</sub> chez les rats expérimentaux (X5J) traités par la leptine (8µg/100g de PC) est de 27,85 ± 3,32 pM. Celle des rats témoins (T5J) est de 31,39 ± 3,7 pM. Nous remarquons ici une diminution de la concentration de FT<sub>4</sub> chez les rats expérimentaux par rapport à celle des témoins. L'analyse statistique par le test de t-Student montre que cette différence n'est pas significative (p>0,05) entre les concentrations absolues de FT<sub>4</sub> des animaux témoins et expérimentaux (**tableau XII et figure III-6-A**).

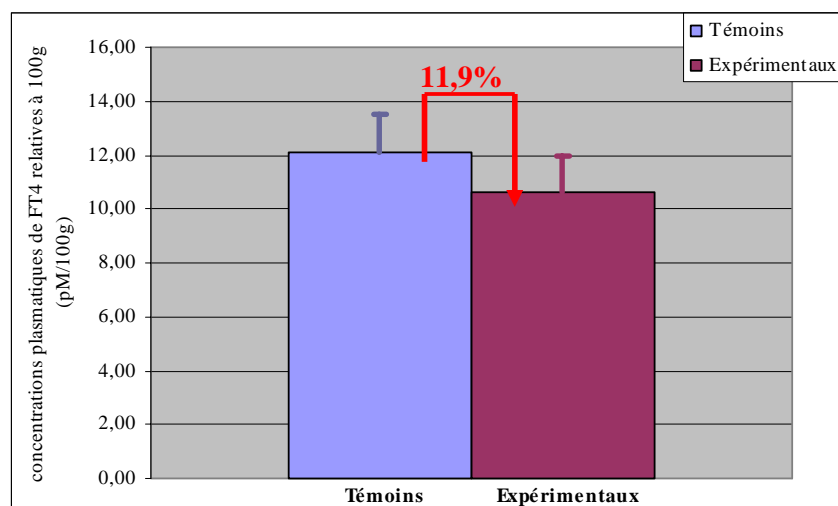
La valeur relative à 100g de poids corporel de la concentration plasmatique de FT<sub>4</sub> des rats expérimentaux (X5J) est de 10,63 ± 1,34 pM/100g. Chez les témoins cette valeur relative est de 12,07 ± 1,43 pM/100g. Nous remarquons une diminution de la concentration plasmatique de FT<sub>4</sub> relative à 100g de PC chez les rats expérimentaux par rapport à celle des témoins. L'analyse statistique par le test de t-Student montre également que cette diminution n'est pas significative (p>0,05) (**tableau XII et figure III-6-B**).

**Tableau XII** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> des rats expérimentaux (X5J) traités par la leptine (8µg/100g de PC) et témoins (T5J) recevant une solution saline (0,9%) suivis durant **5 jours**.

		Concentrations plasmatiques absolues de FT <sub>4</sub> (pM)	Concentrations plasmatiques relatives à 100g de PC (pM/100g)
T5J	Moyenne	31,39	12,07
	ESM	3,7	1,43
X5J	Moyenne	27,85	10,63
	ESM	3,32	1,34



**Figure III-6-A**: Représentation graphique des valeurs moyennes absolues des concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> des rats expérimentaux traités par la leptine (8µg/100g de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (0,9%) suivis durant **5 jours**.



**Figure III-6-B:** Représentation graphique des valeurs moyennes relatives à 100 g de PC des concentrations plasmatiques de  $FT_4$  des rats expérimentaux traités par la Leptine ( $8\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (0,9%) suivis durant 5 jours.

### 3.2.2. Chez les rats du groupe de 10 jours (Par méthode de chimiluminescence):

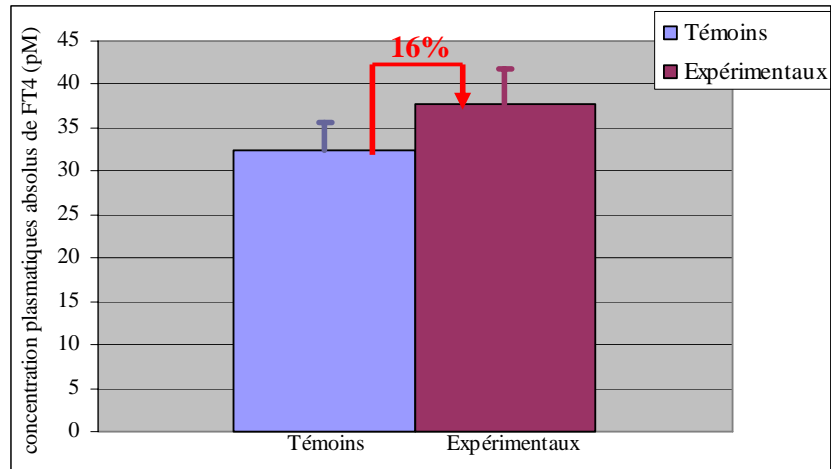
Les valeurs absolues et relatives à 100 g de poids corporel de  $FT_4$  des rats témoins T10J et expérimentaux X10J sont présentées dans le Tableau XIII et la Figure III-7 A et B.

La valeur absolue des concentrations plasmatique de  $FT_4$  chez les rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) durant 10 jours est de  $37,72 \pm 4,08$  pM. Celle des rats témoins qui reçoivent du NaCl (0,9%) est de  $32,5 \pm 3,17$  pM. Nous remarquons une augmentation de la concentration des concentrations plasmatiques de  $FT_4$  chez les rats expérimentaux traitement à la leptine. L'analyse statistique par test Student montre que la différence des concentrations absolues de  $FT_4$  entre les animaux témoins et expérimentaux n'est pas significative ( $p > 0,05$ ) (voir tableau XIII et figure III-7-A).

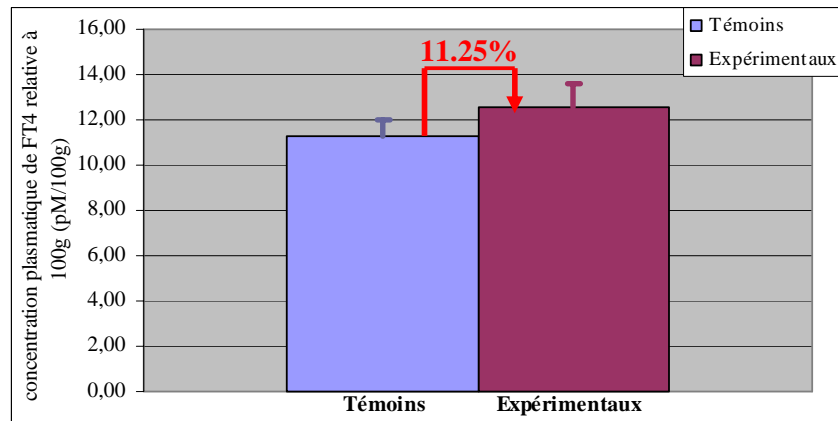
La valeur relative à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de  $FT_4$  des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) pendant 10 jours est de  $12,55 \pm 1,02$  pM/100g. Chez les rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%), cette valeur relative est de  $11,28 \pm 0,68$  pM/100g. Nous notons une augmentation de la concentration de  $FT_4$  relative à 100g de poids corporel chez les rats expérimentaux après traitement par la leptine, mais cette augmentation n'est pas significative après analyse statistique par le test de t-Student ( $p > 0,05$ ) (voir tableau XIII et figure III-7-B).

**Tableau XIII :** Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de  $FT_4$  des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) et témoins (T5J) recevant une solution saline (0,9%) suivis durant 10 jours.

		Concentration plasmatiques absolue de $FT_4$ (pM)	Concentrations plasmatiques relatives à 100g de PC (pM/100g)
T10J	Moyenne	32,5	11,28
	ESM	3,17	0,68
X10J	Moyenne	37,72	12,55
	ESM	4,08	1,02



**Figure III-7-A:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues des concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> des rats expérimentaux traités par la Leptine (10 $\mu$ g/100g de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (0,9%) suivis durant 10 jours.



**Figure III-7-B:** Représentation graphique des valeurs moyennes relatives à 100 g de PC des concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> des rats expérimentaux traités par la Leptine (10 $\mu$ g/100g de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (NaCl 0,9%) suivis durant 10 jours.

### 3.2.3. Comparaison des concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> entre les deux groupes : 10 jours et 5 jours par le test statistique de t-Student :

Les concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> chez le groupe d'animaux témoins recevant le NaCl (0,9%) pendant 5 jours est de  $31,39 \pm 3,7$  pM. Celles des rats témoins de 10 jours sont de  $32,5 \pm 3,17$  pM. L'analyse par le test de t-Student montre qu'il n'y a pas de différence significative. Chez les animaux expérimentaux, Les concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> chez le groupe d'animaux traités par la leptine durant 05 jours est de  $27,85 \pm 3,32$  pM, celles des animaux traités pendant 10 est de  $37,72 \pm 4,08$  pM. Nous notons une augmentation avec la durée et la dose du traitement mais l'analyse statistique par le test de t-Student montre qu'il n'y a pas de différence significative ( $p > 0,05$ ).

**CONCLUSION :** Les résultats de dosage hormonaux montrent que l'injection de leptine pendant 5 jours diminue les concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub> alors que le traitement par la leptine durant 10 jours augmente légèrement les concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub>, mais ces différences de concentrations ne sont pas significatives.

### 3.3. Dosage de la TSH :

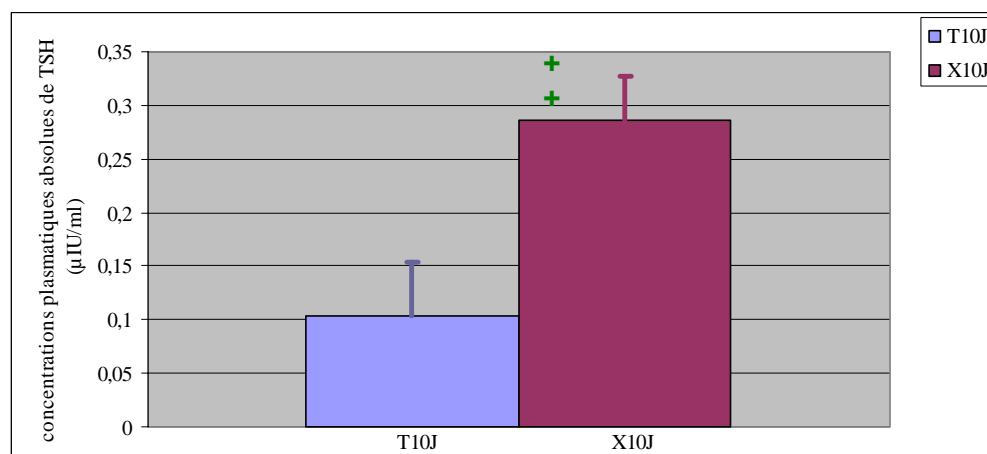
Les valeurs absolues ( $\mu\text{IU/ml}$ ) et relatives à 100 g de poids corporel ( $\mu\text{IU/ml}/100\text{g}$  de PC) des variations de TSH chez les rats témoins (T10J) et expérimentaux (X10J) sont présentées dans le Tableau XVI et la Figure III-8-A et B.

La valeur absolue des concentrations plasmatiques de TSH des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) pendant 10 jours est de  $0,28 \pm 0,04\mu\text{IU/ml}$ , celle des rats témoins recevant du NaCl (0,9%) (T10J) est de  $0,10 \pm 0,05\mu\text{IU/ml}$ . Nous notons une augmentation des concentrations plasmatiques de TSH chez les rats traités par la leptine pendant 10 jours, l'analyse statistique par le test de t-Student montre que cette augmentation est significative ( $p < 0,02$ ) (voir tableau XVI et Figure III-8-A).

La valeur de TSH relative à 100g de poids corporel chez les rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) est de  $0,09 \pm 0,02\mu\text{IU}/100\text{g}$ , celle rats témoins (T10J) est de  $0,04 \pm 0,02 \mu\text{IU}/100\text{g}$ . Nous remarquons également une augmentation de la valeur de TSH relative à 100g de poids corporel chez les animaux traités par rapport aux témoins, mais cette différence est peu significative ( $p < 0,05$ ) (voir tableau XVI et Figure III-8-B).

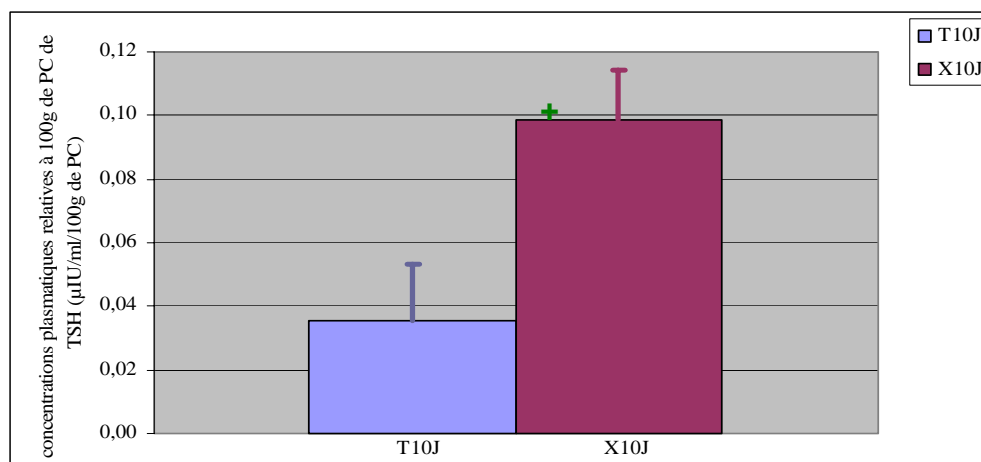
**Tableau XVI:** Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de TSH des rats témoins (T10J) et expérimentaux (X10J) traités par la leptine durant 10 jours.

		Concentrations plasmatiques absolues de TSH ( $\mu\text{IU/ml}$ )	Concentrations plasmatiques relatives à 100g de PC ( $\mu\text{IU}/100\text{g}$ )
T10J	Moyenne	0,10	0,04
	ESM	0,05	0,02
X10J	Moyenne	0,28	0,09
	ESM	0,04	0,02



**Figure III-8-A:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues des concentrations plasmatiques de TSH chez les rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et expérimentaux (X10J) traités par la leptine ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de PC) suivis durant 10 jours.

(+) : Comparaison entre les témoins et les expérimentaux.



**Figure III-8-B:** Représentation graphique des valeurs moyennes relatives à 100 g de PC de concentrations plasmatiques de **TSH** chez les rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) suivis durant **10 jours**.

(+) : Comparaison entre les témoins et les expérimentaux.

**CONCLUSION :** Le traitement à la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel durant 10 jours augmente significativement les concentrations plasmatiques de la TSH.

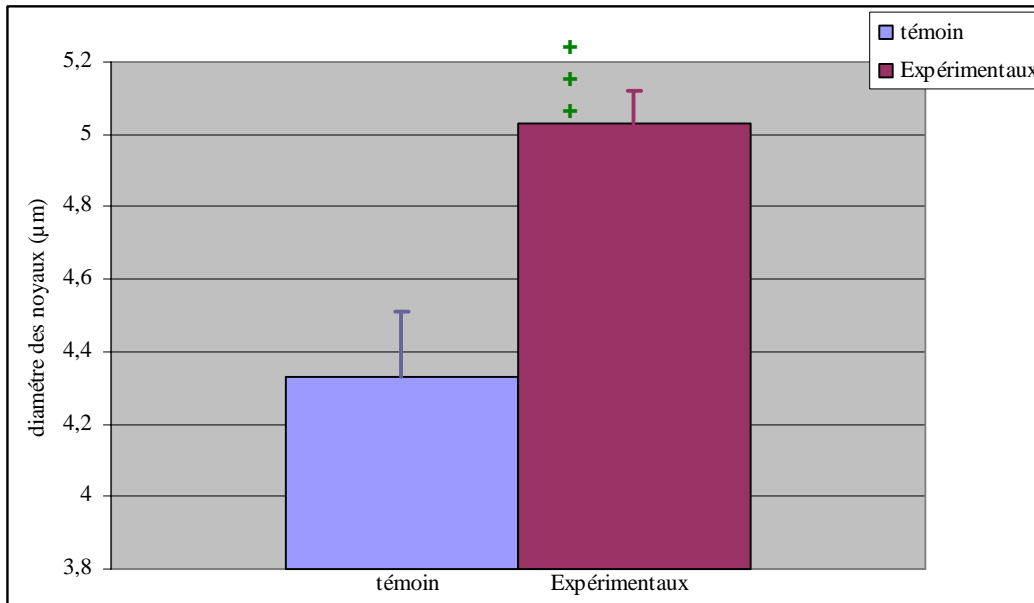
#### 4. Structure histologique de la glande thyroïde chez les rats traités pendant 10 jours:

Les rats témoins (T10J) recevant une solution de NaCl possèdent une thyroïde dont des follicules présentent des cellules mesurant en moyenne  $8,3 \pm 0,3 \mu\text{m}$ . Les noyaux ont un diamètre moyen de  $4,33 \pm 0,18 \mu\text{m}$  et occupent une position parabasale. Le rapport nucléocytoplasmique est de  $0,52 \pm 0,01 \mu\text{m}$ . La colloïde des follicules présente un grand nombre de vésicules de résorption (**tableau XV, Planche III et figure III-9 A, B et C**).

Dans la glande thyroïde des rats expérimentaux traités par la leptine (10µg/100g de poids corporel) pendant 10 jours, les follicules thyroïdiens possèdent un épithélium prismatique dont le diamètre est significativement supérieur à celui des témoins (T10J) ( $p < 0,02$ ), soit de  $9,07 \pm 0,17 \mu\text{m}$  et un diamètre moyen des noyaux de  $5,03 \pm 0,09 \mu\text{m}$ . Le rapport nucléocytoplasmique est de  $0,56 \pm 0,01$  et il est supérieur de manière significative à celui des témoins ( $p < 0,02$ ). Il faut noter la présence de vacuoles cytoplasmiques dans certains follicules, celles-ci s'accumulent au pôle apical de ces cellules. Il s'agirait probablement de vacuoles chargées de thyroglobuline (**Tableau XV, Planche III et figure III-9 A, B et C**).

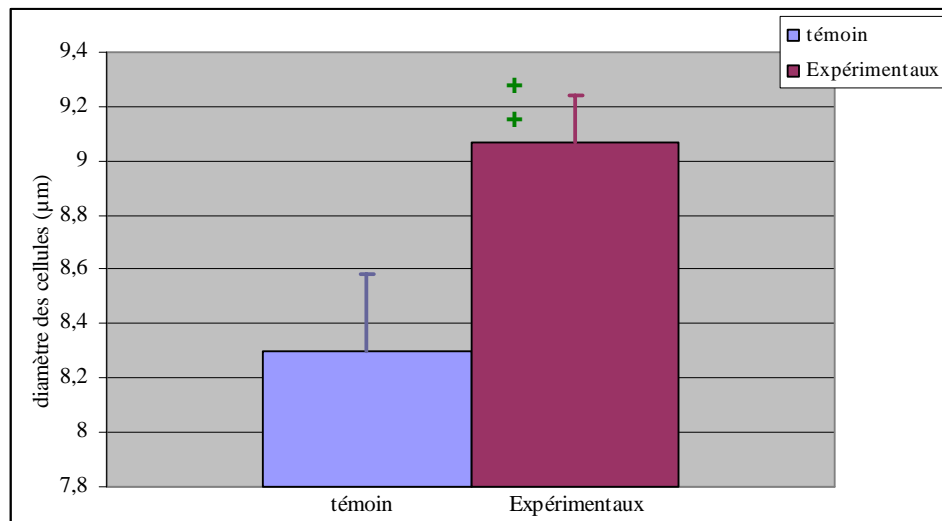
**Tableau XV :** Diamètre des cellules (µm) et des noyaux (µm) et rapport nucléocytoplasmique de la thyroïde des rats témoins (T10J) recevant le NaCl (0,9%) et expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de poids corporel) pendant dix jours.

		diamètre des noyaux (µm)	hauteur de l'épithélium (µm)	rapport nucléocytoplasmique
témoin	Moyenne	4,33	8,30	1,2
	ESM	0,18	0,28	0,07
Expérimentaux	Moyenne	5,03	9,07	1,39
	ESM	0,09	0,17	0,05



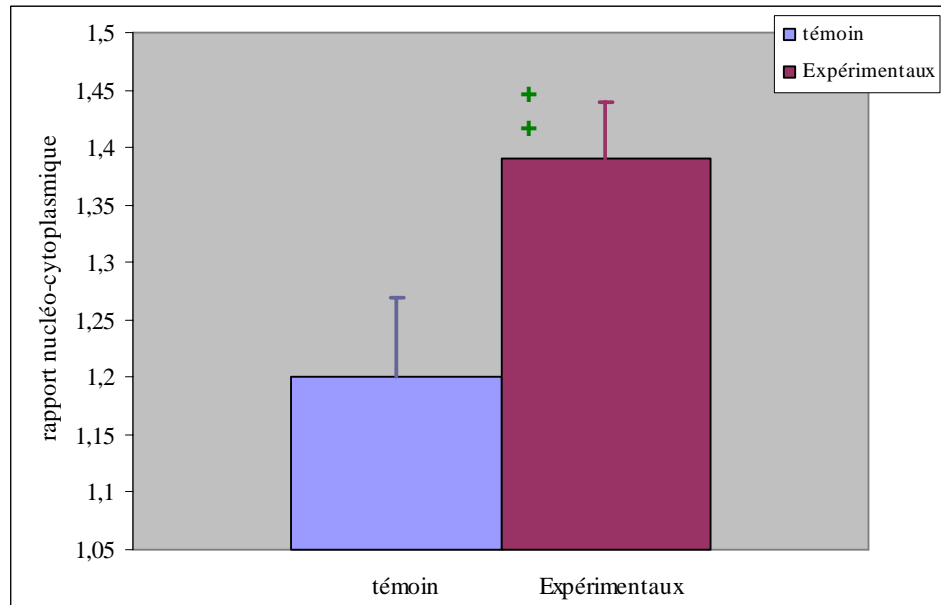
**Figure III-9-A:** Représentation graphique de la moyenne des diamètres des noyaux des cellules folliculaires des rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine 10µg/100g de PC pendant 10 jours.

(+) : Comparaison entre les témoins et les expérimentaux.



**Figure III-9-B:** Représentation graphique de la moyenne des hauteurs des cellules folliculaires des rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) pendant 10 jours.

(+) : Comparaison entre les témoins et les expérimentaux.



**Figure III-9-C:** Représentation graphique du rapport nucléo-cytoplasmique des rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10 $\mu$ g/100g de PC) pendant 10 jours.  
(+) : Comparaison entre les témoins et les expérimentaux.

**CONCLUSION :** l'étude histologique de la glande thyroïde chez les animaux traités par la leptine (10 $\mu$ g/100g de poids corporel) pendant 10 jours, après coloration au trichrome de Masson a permis de mettre en évidence un tissu glandulaire avec un épithélium significativement plus haut par rapport à celui des témoins, des noyaux clairs, de nombreuses vacuoles cytoplasmiques parfois accumulées au pôle apical des cellules.

**Planche III : Histologie de la thyroïde des rats témoins et traités par la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel pendant 10 jours coloré au Trichrome de Masson.**

**A.** Thyroïde d'un rat témoin (**G=688**) : est caractérisé par une dominance de follicules avec un épithélium haut, des noyaux occupant une position parabasale et une colloïde présentant de vésicules de résorption abondantes.

**B.** Thyroïde d'un rat traité par la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel et suivie durant 10 jours (**G=688**) : les follicules thyroïdiens sont plus petits par rapport à ceux des témoins, ils sont revêtus d'un épithélium prismatique haut et une colloïde présentant des vésicules de résorption moins abondantes que chez les témoins.

**C.** Détail de quelques follicules thyroïdiens d'un rat témoin (**G=1720**): caractérisés par une dominance de follicules avec un épithélium haut, des noyaux occupant une position parabasale et des colloïdes avec des vésicules de résorption abondantes et volumineuses.

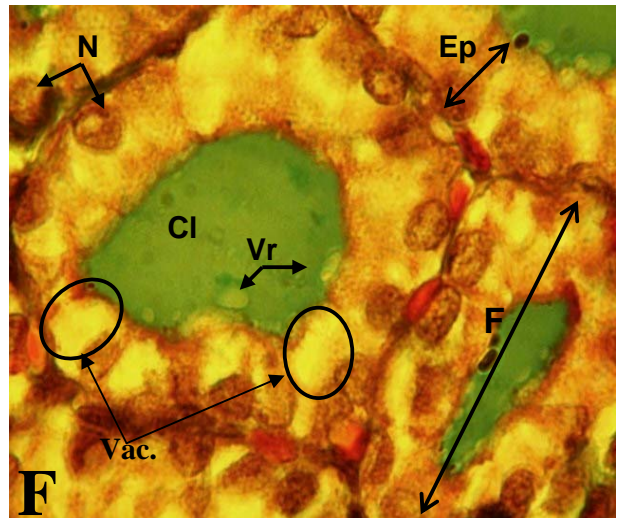
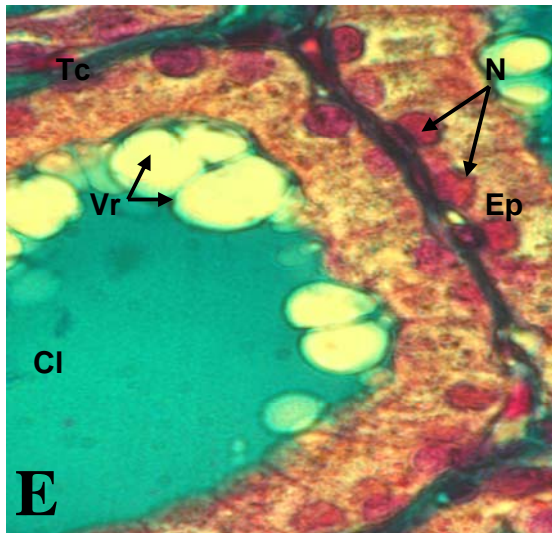
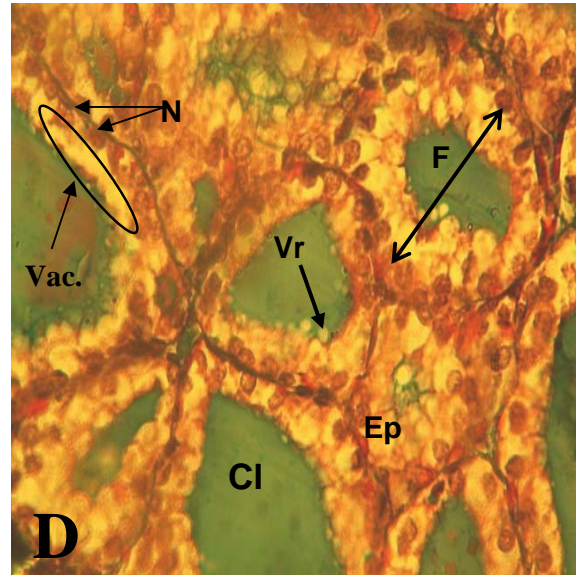
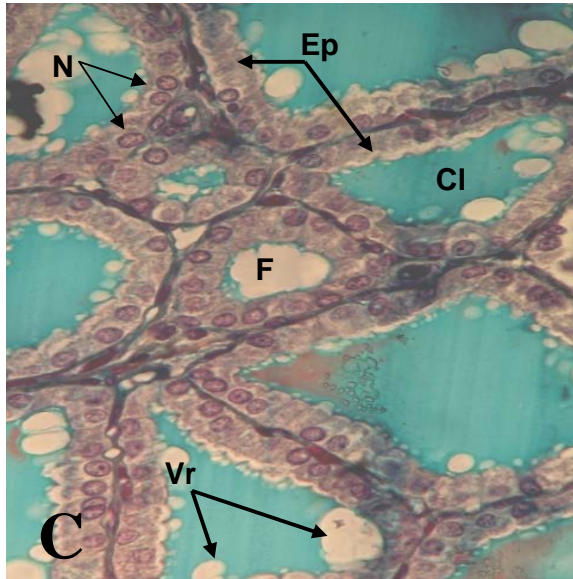
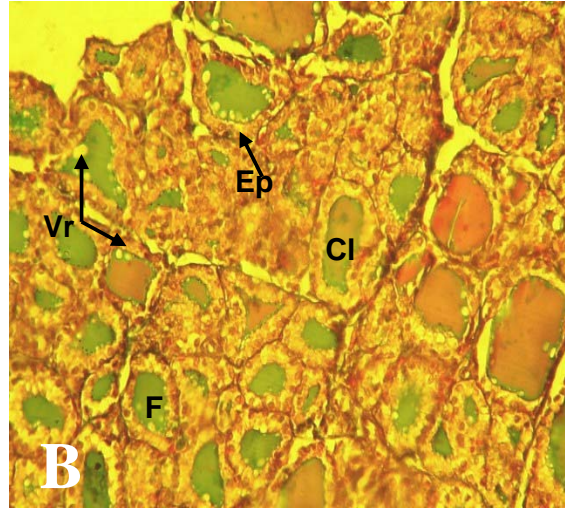
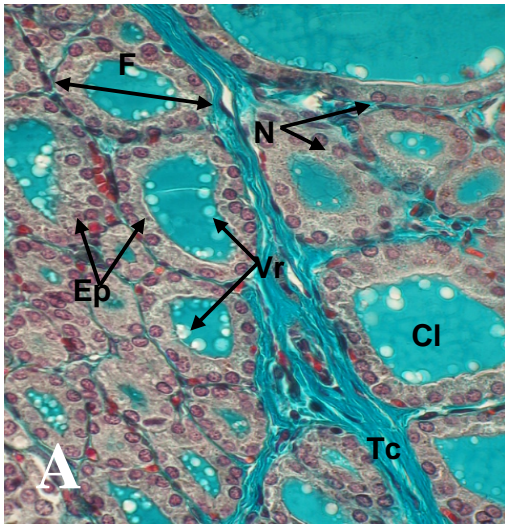
**D.** Détail de quelques follicules thyroïdien d'un rat traité par la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel et suivi durant 10 jours (**G=1720**) : les follicules thyroïdiens sont peu volumineux, l'épithélium prismatique est plus haut que celui du témoin, la colloïde présente peu de vésicules de résorption. noter la présence de nombreuses vacuoles cytoplasmiques, certaines plus nombreuses au pôle apical des cellules.

**E.** Détail du follicule thyroïdien d'un rat témoin (**G=4300**) : un épithélium prismatique et une colloïde très riche en vésicules de résorption.

**F.** Détail du follicule thyroïdien d'un rat traité par la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel et suivi durant 10 jours (**G=4300**) : les follicules thyroïdiens présente un épithélium prismatique plus haut, des noyaux clairs et actifs et une colloïde beaucoup moins riche en vésicules de résorption. Le cytoplasme est riche en vacuoles, plus nombreuses au pôle apical de certaines cellules, indiquant probablement une accumulation de thyroglobuline.

**Légendes :**

- Colloïde (Cl).
- Epithélium thyroïdien (Ep).
- Follicule thyroïdien (F).
- Noyau (N).
- Tissu conjonctif interfolliculaire (Tc).
- Vacuoles cytoplasmiques (Vac).
- Vésicule de résorption (Vr).



# DISCUSSION

La leptine hormone sécrétée par le tissu adipeux intervient dans la régulation du poids corporel, la prise alimentaire et le métabolisme énergétique.

Selon les résultats obtenus durant notre expérimentation, l'injection intrapéritonéale de la leptine durant 5 jours (à raison de 8µg/100g de poids corporel) et 10 jours (à raison de 10µg/100g de poids corporel) est à l'origine de perturbations qui se manifestent par des modifications pondérales, des variations des concentrations hormonales et enfin des modifications structurales de la thyroïde.

## 1. Variations pondérales et prise alimentaire :

Les résultats obtenus montrent que le poids des animaux traités pendant 05 jours augmente d'une manière non significative durant toute la période du traitement. L'augmentation de la dose de leptine injectée (10µg/100g de PC) et de la durée du traitement (10 jours) entraîne par contre une diminution du poids des animaux pendant les 5 premiers jours du traitement suivie d'une stabilisation du poids les autres jours du traitement. Toutes ces variations restent non significatives.

La prise alimentaire semble stable et ne diffère pas de celle des animaux témoins.

Selon **COMPFIELD *et al.*, 1995 ; HALAAS *et al.*, 1995 ; PELLEYMOUNTER *et al.*, 1995 ; FRIEDMAN ET HALAAS, 1998**, l'administration journalière de la leptine par voie intrapéritonéale chez les rongeurs est à l'origine d'une baisse de poids corporel et de la prise alimentaire.

Pour **HALAAS *et al.*, 1995**, l'injection intrapéritonéale de la leptine à raison de 5µg/g par jour pendant 30 jours réduit significativement le poids corporel chez les souris C57BL/6J *ob/ob* mais reste sans effet sur les souris C57BL/Ks *db/db*. La prise alimentaire diminue puis se stabilise chez les souris C57BL/6J *ob/ob* mais ne change pas chez les souris C57BL/ Ks *db/db*. Par ailleurs, l'injection de la leptine à raison de 12.5µg/g deux fois par jour pendant 15 jours entraîne une diminution non significative puis une stabilisation du poids corporel et de la prise alimentaire chez les souris C57BL/6J normales, les quantités d'aliment prises sont diminuées au cours des premiers jours du traitement puis deviennent stables le reste de la période du traitement. Nos résultats se rapprochent de ceux de ces auteurs. Il faut noter que chez les souris C57BL/6J *ob/ob*, une mutation du gène *ob* entraîne la synthèse d'une protéine tronquée délétée de 40% de sa partie C-terminale et biologiquement inactive. Chez les souris C57BL/Ks *db/db*, une mutation du gène *db* codant pour le récepteur de la leptine est à l'origine d'une résistance à cette hormone.

En **1997**, **HALAAS *et al.*** ont montré que l'injection intrapéritonéale de la leptine à raison de 12.5µg/ Kg deux fois par jours chez des souris C57BL/6J diminue significativement le poids corporel et la prise alimentaire.

Par ailleurs, l'injection de la leptine par voie intracérébroventriculaire à raison de 8ng/heure pendant 30 jours réduit de façon peu significative le poids des animaux dans les premiers jours du traitement, cette dose injectée en périphérie reste sans effet sur le poids corporel. Le poids des animaux traités reste bas et stable durant toute la période du traitement, l'arrêt de l'injection montre une augmentation et un retour aux valeurs initiales. Les prises alimentaires diminuent puis retournent aux valeurs initiales mais cette variation n'est pas significative par rapport à celles des animaux témoins.

**DOBBINS *et al.*, 2002** travaillant sur des rats Sprague Dawly mâles montrent que l'administration de la leptine à une dose de 50ng/heure par infusion intracérébroventriculaire pendant 10 jours réduit progressivement mais non significativement le poids corporel des animaux traités. Le poids s'avère stable durant les deux derniers jours du traitement. Les quantités d'aliment prises par les animaux expérimentaux sont inférieures à celles des témoins mais la différence n'est pas significative.

Dans l'étude de **HARRIS *et al.*, en 2003** réalisée sur des souris C57BL/6J femelles, l'injection intrapéritonéale de la leptine à raison de 30µg pendant deux jours, deux semaines et 5 semaines montre une réduction du poids corporel puis une stabilisation après deux semaines et après 5 semaines de traitement. La différence reste peu significative par rapport aux animaux contrôles. Les quantités d'aliments prises diminuent aussi lors des premiers jours d'injections ; ces quantités sont ensuite semblables à ceux des animaux contrôles pendant les 7 derniers jours du traitement.

Les travaux de **PETERS *et al.*, 2007** ont montré que l'administration par infusion intracérébroventriculaire de la leptine à raison de 3µg par jour pendant 4 jours et pendant 14 jours chez des rats Sprague Dawly mâles réduit le poids corporel et le pourcentage de variation du poids corporel mais cette variation est peu (14 jours) ou pas (4 jours) significative par rapport aux animaux témoins recevant une solution saline. Les quantités d'aliment prises sont aussi réduites mais plus ou moins stables et parallèles à celles des témoins après 4 jours et après 14 jours de traitement. Les différences ne sont pas significatives.

Dans une étude menée en **2009** par **AMBATI *et al.***, comparant les effets de l'infusion de la leptine au niveau intracérébroventriculaire et au niveau de l'hypothalamus ventromédian à raison de 0.05µg par jour pendant 4 jours chez des rats Sprague Dawly mâles ne rapportent aucune variation significative du poids corporel et de la prise alimentaire.

## **2. Les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> et de la TSH:**

Nos résultats mettent en évidence une diminution des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub> chez les animaux traités par la leptine (8µg/100g de poids corporel) pendant 05 jours mais cette diminution reste non significative. Les animaux traités par la leptine (10µg/100g de poids corporel) pendant 10 jours une augmentation des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub> mais de manière non significative.

Les concentrations plasmatiques de la TSH augmentent très significativement chez les animaux traités par la leptine à raison de 10µg par 100 g de poids corporel pendant 10 jours.

D'après **VAN HAASTEREN *et al.*, 1995**, les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes et de la TSH sont relativement diminuées chez des animaux à jeûn. Pour **AHIMA *et al.*, 1996**, cette baisse peut être restaurée par l'injection de la leptine.

Selon **LEGRADI *et al.*, 1997** travaillant sur des rats Sprague Dawly mâles, l'injection de la leptine à raison de 0.5µg par 100 g de poids corporel pendant 6 jours à des animaux à jeun augmente significativement les concentrations de FT<sub>4</sub> par rapport aux animaux à jeûn et par rapport aux animaux normalement nourris ne recevant aucun traitement. Les concentrations plasmatiques de T<sub>3</sub> totale, de T<sub>3</sub> libre (FT<sub>3</sub>) et de TSH augmentent mais de manière non significative par rapport aux animaux nourris normalement et de façon peu significative par rapport aux animaux à jeûn.

La densité de l'ARNm de proTRH augmente de façon peu significative chez les animaux traités par la leptine. Tous ces résultats montrent que la leptine pourrait agir sur la régulation de l'hormonosynthèse de FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub> par son effet au niveau central hypothalamique en annulant l'effet inhibiteur de la synthèse d'ARNm de proTRH induit par le jeûn (**LEGRADI et al., 1997**).

Nos résultats indiquent une diminution non significative des concentrations plasmatiques de FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub> suite à l'injection de 8µg/100g de poids corporel de leptine pendant 05 jours, ils diffèrent de ceux **LEGRADI** et ses collaborateurs (**1997**). Ces différences seraient liées à la dose mais peut être aussi à l'espèce de rat utilisée.

**CUSIN et al., 2000**, après administration de la leptine par voie intracérébroventriculaire à raison de 12.5µg par jour pendant 6 jours chez des rats Sprague Dawly montre une diminution peu significative des concentrations plasmatiques de FT<sub>4</sub> et une augmentation peu significative des concentrations de FT<sub>3</sub>. Les auteurs suggèrent une conversion de FT<sub>4</sub> en FT<sub>3</sub>, confirmée par l'augmentation de l'activité des monodésiodénases D1 hépatiques.

**DUPLOMB et al., 2004** rapportent que les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes sont normales chez les rats hyperleptinémiques utilisés par **ORCI et al., 2004**.

D'après **NILLNI et al., 2000**, la leptine peut agir sur la biosynthèse de proTRH soit directement sur les neurones du noyau paraventriculaire hypothalamique ou indirectement au niveau du noyau arqué. Les travaux de **HARRIS et al., 2001 in vitro** et **GUO et al., 2004 in vivo** ont permis de mettre en évidence cette action de la leptine sur la synthèse de proTRH au niveau central.

Selon **NOWAK** et ses collaborateurs en **2002**, l'injection de leptine à raison de 24nmol/kg pendant 6 jours à des rats Wistar femelles augmente les concentrations de FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub> mais diminue celles de TSH, ces variations étant non significatives.

Pour **ORTIGA-CAVALHO et al., 2002**, l'injection sous-cutanée de la leptine à raison de 8µg/100g de poids corporel chez les rats blancs librement nourris augmente de manière peu significative les concentrations plasmatiques de TSH deux heures après l'injection. Par ailleurs, l'injection de la leptine à raison de 16µg/100g de poids corporel reste sans effet. L'étude *in vitro* sur des explants de l'hypophyse antérieure incubés avec des doses croissantes de leptine montrent par contre une diminution de la sécrétion de TSH au fur et à mesure que les concentrations de leptine augmentent dans le milieu. Cette étude met en évidence que l'augmentation de la concentration de la TSH *in vivo* serait due à l'action stimulatrice de la TRH.

### 3. Etude histologique de la glande thyroïde :

L'étude histologique, après coloration au trichrome de Masson, de la glande thyroïde chez les animaux traités par la leptine (10µg/100g de poids corporel) pendant 10 jours nous a permis de mettre en évidence un tissu glandulaire actif par rapport aux témoins avec des noyaux clairs et de nombreuses vacuoles cytoplasmiques dans certains occupant le pôle apical des cellules folliculaires. Par l'étude morphométrique, l'épithélium folliculaire est plus haut et le rapport nucléo-cytoplasmique également plus important que celui du témoin. Ces résultats sont en faveur d'une stimulation des thyrocytes après traitement par la leptine.

**NOWAK *et al.*, 2002** ont mis en évidence, par plusieurs techniques (RT-PCR, Western-Blot, immunohistochimie) le récepteur de la leptine : Ob-Rb au niveau des cellules folliculaires de la glande thyroïde des rats blancs traités par la leptine à raison de 24nmol/kg pendant 6 jours consécutives. L'étude morphométrique indique un épithélium folliculaire significativement plus haut que celui des animaux témoins.

**ISOZAKI *et al.*, 2004**, sur des cultures cellulaires de FRTL-5 de l'épithélium folliculaire de thyroïde de rat Fischer montrent après addition de la leptine dans le milieu à raison de 100ng/ml, une inhibition de la synthèse de l'ARNm des NIS induite par la TSH, mais aussi l'inhibition de l'expression de l'ARNm de la thyroglobuline induite par la TSH. Les résultats de cette étude suggèrent que la leptine inhibe la fonction thyroïdienne induite par la TSH et qu'elle peut être l'un des facteurs régulateurs de l'activité thyroïdienne.

**DE OLIVEIRA *et al.*, 2007** injectent à des rats Wistar soit une dose unique de leptine, soit une dose quotidienne pendant 6 jours à raison de 8µg/100g. Ils montrent que l'absorption de l'iode  $I^{125}$  augmente chez les animaux traités pendant 6 jours et déduisent une activité importante des NIS. Chez les mêmes animaux (dose unique ou pendant 6 jours), les thyroïdes incubées en présence de l'iode  $I^{125}$  montrent dans les deux groupes une diminution de l'iode  $I^{125}$ . Les mêmes auteurs rapportent que les glandes des rats euthyroïdiens incubées en présence de leptine à différentes concentrations ( $10^{-5}M$ ,  $10^{-7}M$ ,  $10^{-9}M$ ) pendant deux heures, manifestent une diminution de l'absorption de l'iode  $I^{125}$ . Les auteurs déduisent que *in vivo*, la leptine augmenterait l'activité des NIS, et *in vitro* aurait un effet inhibiteur.

CONCLUSION

## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les résultats obtenus au cours de ce travail montrent qu'un traitement par la leptine à raison de  $8\mu\text{g}/100\text{g}$  de poids corporel pendant 05 jours chez des rats Wistar mâles adultes, par injection intrapéritonéale, n'influence pas l'évolution du poids corporel, qui adopte le même profil que celui des animaux témoins. L'augmentation de la dose injectée ( $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de poids corporel) et de la durée du traitement (10 jours) diminue puis stabilise le poids corporel.

Les taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes libres :  $\text{FT}_3$  et  $\text{FT}_4$  diminuent chez les animaux traités par la leptine après 5 jours et augmentent après 10 jours mais la différence n'est pas significative comparée aux animaux témoins. Les concentrations plasmatiques de la TSH par contre sont très significativement élevées chez les rats traités pendant 10 jours par la leptine à raison de  $10\mu\text{g}/100\text{g}$  de poids corporel.

Les résultats de l'étude histo-morphométrique montrent que la glande thyroïde chez les animaux traités par la leptine durant 10 jours paraît active avec un épithélium significativement haut, des noyaux très clairs et actifs, et des vacuoles cytoplasmiques probablement surchargées de thyroglobuline.

Nos résultats sont conformes avec la plus part des travaux de recherche à quelques différences dues probablement à la différence de dose et la durée de traitement, les modes d'injection du traitement et l'espèce de rat utilisée.

Les résultats relatifs à la concentration des hormones thyroïdiennes et de la TSH nous permettent de suggérer un double effet de la leptine au niveau central et au niveau périphérique:

- Au niveau central, elle stimulerait et/ou la libération, la synthèse de la TSH, directement ou par l'intermédiaire du TRH.
- Au niveau périphérique, elle ralentirait ou inhiberait la synthèse et/ou la libération des hormones thyroïdiennes.

En perspective, Des études immuno-histochimiques permettraient la mise en évidence des récepteurs de la leptine à différents niveaux de l'axe thyroïdienne.

Le dosage de la thyroglobuline nous permettrait de situer précisément l'action de la leptine sur la synthèse des hormones thyroïdiennes induite par la TSH. Des cultures de thyrocytes en présence de leptine pourraient être envisagées pour analyser l'hormonosynthèse.

# Références bibliographiques

1. **ADER J. L., CARRE F., DINH-XUAN A. T., DUCLOS M., KUBIS N., MERCIER J., MION F., PREFAUT C., ROMAN S. 2002.** Physiologie Cours et exos. *Edition Masson*: 281-286, 293-299.
2. **AHIMA R. S. 2005.** Central actions of adipocyte hormones. *Trends in Endocrinology and Metabolism*; **16**: 307-313
3. **AHIMA R. S., LAZAR M. A. 2007.** Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Molecular Endocrinology*; **529**: 1-30.
4. **AHIMA R. S., PRABAKARAN D., FLIER J. S. 1998.** Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *Journal of Clinical Investigation*; **101**: 1020–1027.
5. **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.
6. **AHIMA R. S., SAPER C. B., FLIER J. S. and ELMQUIST J. K. 2000.** Leptin Regulation of Neuroendocrine Systems. *Frontiers in Neuroendocrinology*; **21**: 263–307.
7. **AMBATI S., DUAN J., CHOI Y. H., HARTZELL D. L., DELLA-FERA M. A., BAILE C. A. 2009.** ICV vs. VMH injection of leptin: Comparative effects on hypothalamic gene expression. *Behavioural Brain Research*; **196**: 279–285.
8. **BADO A., LEVASSEUR S., ATTOUB S., KERMORGANT S., LAIGNEAU J. P., BORTOLUZZI M. N., MOIZO L., LEHY T., GUERRE-MILLO M., LE MARCHAND-BRUSTEL Y., LEWIN M. J. 1998.** The stomach is a source of leptin. *Nature*; **394**: 790–793.
9. **BANKS W. A. 2001.** Enhanced leptin transport across the blood–brain barrier by  $\alpha$ -adrenergic agents. *Brain Research*; **899**: 209–217.
10. **BANKS W. A. 2004.** The many lives of leptin. *Peptides*; **25**: 331–338
11. **BARBIER M., ATTOUB S., GALMICHE J. P. 2000.** La leptine : aspects physiologiques et implications en Hépatogastroentérologie. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; **24**:506-519
12. **BASSETT J. H. D., HARVEY C. B., WILLIAMS G. R. 2003.** Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*; **213**: 1–11.
13. **BAUDIN G. 2000.** La leptine. Description, rôle physiologique, Utilité diagnostique et thérapeutique. *Revue de l'ACOMEN*; **6**: 28-32.
14. **BAUMANN C. T., MARUVADA P., HAGER G. L., YEN P. M. 2001.** Nuclear cytoplasmic shuttling by thyroid hormone receptors. Multiple protein interactions are required for nuclear retention. *Journal of Biological Chemistry*; **276**:11237-45.
15. **BAUMANN H., MORELLA K. K., WHITE D. W., DEMBSKI M., BAILON P. S., KIM H., LAI C. F., and TARTAGLIA L. A.1996.** The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **93**: 8374-8.

16. **BENVENGA S., GREGG R. E., ROBBINS J. 1988.** Binding of thyroid hormone to human plasma lipoproteins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **67**: 6-16.
17. **BENVENGA S., ROBBINS J. 1993.** Lipoprotein-thyroid hormone interactions. *Trends in Endocrinology and Metabolism*; **4**: 194-198.
18. **BOCIAN-SOBKOWSKA J., WOZNIAK W., MALENDOWICZ L. K. 1997.** Morphometric studies on the development of the human thyroid gland. II. The late fetal life. *Histology and Histopathology*; **12**:79-84.
19. **BODEN G., CHEN X., MOZZOLI M., RYAN I. 1996.** Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **81**: 3419–3423.
20. **BORNSTEIN S. R., UHLMANN K., HAIDAN A., EHRHART-BORNSTEIN M., SCHERBAUM W. A. 1997.** Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes*; **46**: 1235–1238.
21. **BROADWELL R. D., BRIGHTMAN M. W. 1976.** Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *The Journal of Comparative Neurology*; **166**: 257–283.
22. **CALDEFIE-CHÉZET F., GUILLOT J., VASSON M. P. 2003.** La leptine : hormone et cytokine impliquée dans la réponse à l'agression. Leptine, hormone and mediator of the response to stress. *Nutrition clinique et métabolisme*; **17**: 15–23.
23. **CAMPFIELD L. A., SMITH F. J., GUISEZ Y., DEVOS R., BURN P. 1995.** Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*; **269**: 546–549.
24. **CASABIELL X., PINEIRO V., PEINO R., LAGE M., CAMINA J., GALLEGRO R., VALLEJO L. G., DIEGUEZ C., CASANUEVA F. F. 1998.** Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **83**: 2149–2155.
25. **CASANUEVA F. F., DIEGUEZ C. 1999.** Neuroendocrine regulation and action of leptin. *Frontiers in Neuroendocrinology*; **20**: 317-363.
26. **CASAS F., DAURY L., GRANDEMANGE S., BUSSON M., SEYER P., HATIER R., CARAZO A., CABELLO G., WRUTNIAK-CABELLO C. 2003.** Endocrine regulation of mitochondrial activity: involvement of truncated RXRalpha and c-ErbAalpha proteins. *FASEB Journal*; **17**: 426–436.
27. **CASAS F., DOMENJOUR L., ROCHARD P., HATIER R., RODIER A., DAURY L., BIANCHI A., KREMARK-BOULLAUD P., BECUWE P., KELLER J., SCHOHN H., WRUTNIAK-CABELLO C., CABELLO G., DAUCA M. 2000.** A 45 kDa protein related to PPAR $\gamma$ 2, induced by peroxisome proliferators, is located in the mitochondrial matrix. *FEBS Letters*; **478**: 4–8.
28. **CASAS F., ROCHARD P., RODIER A., CASSAR-MALEK I., MARCHAL-VICTORION S., WIESNER R. J., CABELLO G., WRUTNIAK C. 1999.** A variant form of the nuclear triiodothyronine receptor c-ErbAalpha plays a direct role in regulation of mitochondrial RNA synthesis. *Molecular and Cellular Biology*; **19**: 7913-7924.

29. **CEDDIA R. B. 2005.** Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis. *Nature*; **29**: 1175-1183.
30. **CETTOUR-ROSE P., BURGER A. G., MEIER C. A., VISSER T. J., ROHNER-JEANRENAUD F. 2002** Central stimulatory effect of leptin on T3 production is mediated by brown adipose tissue type II déiodinase. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*; **283**: 980–987.
31. **CHOWDHURY I., CHIEN J. T., CHATTERJEE A., YU J. Y. L. 2004.** Effects of leptin and neuropeptide-Y on transcript levels of thyrotropin beta and common alpha subunits of rat pituitary cells in vitro. *Life Sciences*; **75**: 2897–2909
32. **CHRISTY R. J., YANG V. W., NTAMBI J. M., GEIMAN D. E., LANDSCHULZ W. M., FRIEDMAN A. D., NAKABEPPU Y., KELLY T. J., LANE M. D. 1989.** Differentiation-induced gene expression in 3T3-L1 preadipocytes: CCAAT/enhancer binding protein interacts with and activates the promoters of two adipocyte-specific genes. *Genes and Development*; **3**:1323-1335.
33. **CHUA S. C., CHUNG W. K., WU-PENG X. S., ZHANG Y., LIU S. M., TARTAGLIA L., LEIBEL R. L. 1996.** Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*; **271**: 994–996.
34. **COLEMAN D. 1973.** Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*; **9**: 294–298.
35. **COLEMAN D., HUMMEL K. 1969.** Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *American Journal of Physiology*; **217**: 1298–1304.
36. **COUGHTRIE M. W. H., GLATT H., RUNGE-MORRIS M. A. 1998.** Third International Sulfation Workshop. *Chemico-Biological Interactions*; **109**: 1-354.
37. **CUSIN I., ROURU J., VISSER T., BURGER A. G., ROHNER-JEANRENAUD F. 2000.** Involvement of thyroid hormones in the effect of intracerebroventricular leptin infusion on uncoupling protein-3 expression in rat muscle. *Diabetes*; **49**:1101–1105.
38. **DADOUNE J. P., HAJISKY P., SIFFROI J. P., VENDERLY E. 2000.** Histologie. 2<sup>ème</sup> édition, *Médecine Science*: 209-214.
39. **DALE ABEL E., MOURA E. G., AHIMA R. S., CAMPOS-BARROS A., PAZOS-MOURA C. C., BOERS M. E., KAULBACH H. C., FORREST D., WONDISFORD F. E. 2003.** Dominant Inhibition of Thyroid Hormone Action Selectively in the Pituitary of Thyroid Hormone Receptor- Null Mice Abolishes the Regulation of Thyrotropin by Thyroid Hormone. *Molecular Endocrinology*; **17**: 1767–1776.
40. **DAMANTE G., Di LAURO R. 1994.** Thyroid-specific gene expression. *Biochimica Biophysica Acta*; **1218**: 255-266.
41. **De MATTEIS R., DASHTIPOUR K., OGNIBENE A., CINTI S. 1998.** Localization of leptin receptor splice variants in mouse peripheral tissues by immunohistochemistry. *Proceedings of the Nutrition Society*; **57**: 441–448.
42. **De OLIVEIRA E., FAGUNDES A. T. S., BONOMO I. T., CURTY F. H., PASSOS M. C. F., De MOURA E. G., LISBOA P. C. 2007.** Acute and chronic leptin effect upon in vivo and in vitro rat thyroid iodide uptake. *Life Sciences*; **81**: 1241–1246.

43. **DEVASKAR S. U., OLLESCH C., RAJAKUMAR R. A., RAJAKUMAR P. A. 1997.** Developmental changes in ob gene expression and circulating leptin peptide concentrations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **238**: 44–47.
44. **DOBBINS R. L., SZCZEPANIAK L. S., ZHANG W., MCGARRY J. D. 2002.** Chemical sympathectomy alters regulation of body weight during prolonged ICV leptin infusion. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*; **128**:1-37
45. **DUMONT J. E., MAENHAUT C., CHRISTOPHE D., VASSART G., ROGER P. P. 2005.** The Phylogeny, Ontogeny, Anatomy and Regulation of the Iodine Metabolizing Thyroid. *Thyroid disease manager*: 1-76.
46. **DUNN J.T., DUNN A.D. 2000.** Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. In: The Thyroid, 8<sup>th</sup> edition. *Braverman L.E. et Utiger R. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*: 91-104.
47. **DUPLOMB L., TAKAISHI K., PARKA B. H., VISSER T. J., UNGER R. H. 2004.** Independence of hyperleptinemia-induced fat disappearance from thyroid hormone. *Biochemical and Biophysical Research*; **323**: 49–51.
48. **DUPOUY J. P., BOISSIN J., CLOS J., DESCHAUX P., LEGRAND C., PICON L. O. 1992.** Hormones et grandes fonctions. Edition *Ellipses*.
49. **DUPUY C., VIRION A., KANIEWSKI J., DEME D., POMMIER J. 1990.** Thyroid NADPH-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generating system: mechanism of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation and regulation by Ca<sup>2+</sup>. In: Thyroperoxidase and Thyroid Autoimmunity. *Carayon P. et Ruf J. John Libbey Eurotext, London*: 95-102.
50. **ELMQUIST J. K., BJORBAEK C., AHIMA R. S., FLIER J. S., SAPER C. B. 1998.** Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*; **395**: 535–547.
51. **EMILSSON V., LIU Y. L., CAWTHORNE M. A., MORTON N. M., DAVENPORT M. 1997.** Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*; **46**: 313–316.
52. **ENRIQUEZ J. A., FERNANDEZ-SILVA P., GARRIDO-PEREZ N., LOPEZ-PEREZ M. J., PEREZ-MARTOS A., MONTOYA J. 1999.** Direct regulation of mitochondrial RNA synthesis by thyroid hormone. *Molecular and Cellular Biology*; **19**: 657–660.
53. **ERICSON L. E., JOHANSON V., MOLNE J., NILSSON M., OFVERHOLM T. 1990.** Intracellular transport and cell surface expression of thyroperoxidase. In: Thyroperoxidase and Thyroid Autoimmunity. *Carayon P. et Ruf J. John Libbey Eurotext, London*: 107-116.
54. **ESCOBAR-MORREALE H. F., ESCOBAR DEL REY F., MORREALE DE ESCOBAR G. 1997.** Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology*; **138**: 4485–4488.
55. **FAYADAT L., NICCOLI-SIRE P., LANET J., FRANC J. L. 1998.** Human thyroperoxidase is largely retained and rapidly degraded in the endoplasmic reticulum. Its N-glycans are required for folding and intracellular trafficking. *Endocrinology*; **139**: 4277-4285.

56. FEHMANN H. C., PEISER C., BODE H. P., STAMM M., STAATS P., HEDETOFT C., LANG R. E., GOKE B. 1997. Leptin: A potent inhibitor of insulin secretion. *Peptides*; **18**: 1267–1273.
57. FEI H., OKANO H. J., LI C., LEE G. H., ZHAO C., DARNELL R., FRIEDMAN J. M. 1997. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **94**: 7001–5.
58. FEKETE C., KELLY J., MIHALY E., SARKAR S., RAND W. M., LEGRADI G., EMERSON C. H., R. M. LECHAN. 2001. Neuropeptide Y Has a Central Inhibitory Action on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Endocrinology*; **142**: 2606–2613.
59. FEKETE C., LEGRADI G., MIHALY E., HUANG Q. H., TATRO J. B., RANDW M., EMERSON C. H., LECHAN R. M. 2000.  $\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *Journal of Neuroscience*; **20**:1550–1558
60. FEKETE C., SARKAR S., RAND W. M., HARNEY J. W., EMERSON C. H., BIANCO A. C., LECHAN R. M. 2002. Agouti-Related Protein (AGRP) Has a Central Inhibitory Action on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis; Comparisons between the Effect of AGRP and Neuropeptide Y on Energy Homeostasis and the HPT Axis. *Endocrinology*; **143**: 3846–3853.
61. FLIER J. S., HARRIS M., HOLLENBERG A. N. 2000. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *Journal of Clinical Investigation*; **105**: 859–861.
62. FREDERICH R. C., HAMANN A., ANDERSON S., LOLLMANN B., LOWELL B. B., FLIER J. S. 1995. Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Medicine*; **1**: 1311–1314.
63. FREDERICH R. C., LOLLMANN B., HAMANN A., NAPOLITANO-ROSEN A., KAHN B. B., LOWELL B. B., FLIER J. S. 1995. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *Journal of Clinical Investigation*; **96**: 1658–1663.
64. FREYTAG S. O., GEDDES T. J. 1992. Reciprocal regulation of adipogenesis by Myc and C/EBP alpha. *Science*; **256**: 379-382.
65. FRIEDMAN J., HALAAS D. 1998. Leptin and the regulation of body composition. *Nature*; **395**: 763–770.
66. FRIEDMAN-EINAT M., BOSWELL T., HOREV G., GIRISHVARMA G., DUNN I. C., TALBOT R. T., SHARP P. J. 1999. The Chicken Leptin Gene: Has It Been Cloned? *Gen. Comp. Endocrinology*; **115**: 354–363.
67. FRIESEMA E. C., GANGULY S., ABDALLA A., MANNING FOX J. E., HALESTRAP A. P., VISSER T. J. 2003. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *Journal of Biological Chemistry*; **278**:40128-35.

- 68. GARSTKA H. L., FACKE M., ESCRIBANO J. R., WIESNER R. J. 1994.** Stoichiometry of mitochondrial transcripts and regulation of gene expression by mitochondrial transcription factor A. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **200**: 619–626.
- 69. GAVARET J. M., CAHNMANN H. J., NUNEZ J. 1981.** Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin the mechanism of the coupling reaction. *Journal of Biological Chemistry*; **256**: 9167-9173.
- 70. GETTYS T.W., HARKNESS P.J., WATSON P. M. 1996.** The b3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology*; **137**: 4054-4057.
- 71. GRIGNON G. 1996.** Cours d'histologie, *édition ellipses*, Paris : 244-255.
- 72. GUENARD H. 1996.** Physiologie humaine. 2eme édition, édition *PRADEL*, Paris : 430-439.
- 73. GUO F., BAKAL K., MINOKOSHI Y., and HOLLENBERG A. N. 2004.** Leptin Signaling Targets the Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Promoter in Vivo. *Endocrinology*; **145**: 2221–2227.
- 74. HALAAS J. L., BOOZER C, BLAIR-WEST J., FIDAHUSEIN N., DENTON D. A., FRIEDMAN J. M. 1997.** Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **94**: 8878–8883.
- 75. HALAAS J. L., GAJIWALA K. S., MAFFEI M., COHEN S. L., CHAIT B. T., RABINOWITZ D., LALLONE R. L., BURLEY S. K., FRIEDMAN J. M. 1995.** Weight-Reducing Effects of the Plasma Protein Encoded by the obese Gene. *Science*; **269**: 543–546.
- 76. HARRIS M., ASCHKENASI C., ELIAS C. F., CHANDRANKUNNEL A., NILLNI E. A., BJORBAEK C., ELMQUIST J. K., FLIER J. S., HOLLENBERG A. N. 2001.** Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *Journal of Clinical Investigation*; **107**:111–120.
- 77. HARRIS R. B. 1990.** Role of set-point theory in regulation of body weight. *FASEB Journal*; **4**: 3310–3318
- 78. HARRIS R. B., MITCHELL T. D., HEBERT S. 2003.** Leptin-induced changes in body composition in high fat-fed mice. *Experimental Biology and Medicine*; **228**: 24–32.
- 79. HARRIS R. B., RAMSAY T. G., SMITH S. R., BRUCH R. C. 1996.** Early and late stimulation of ob mRNA expression in meal-fed and overfed rats. *Journal of Clinical Investigation*; **97**: 2020–2026.
- 80. HAZARD J. PERLEMUTER L. 1990.** *Endocrinology*. 3eme édition, *édition Masson*, Paris: 139- 149.
- 81. HEIMAN M. L., AHIMA R. S., CRAFT L. S., SCHONER B., STEPHENS T. W., FLIER J. S. 1997.** Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology*; **138**: 3859–3863.

82. HENNEN G. 2001. Endocrinologie. Sci. Médicales série Claude Bernard, *édition De Boeck Université* : 60-63, 202-210, 232-237.
83. HERRERA R., RO H. S., ROBINSON K. G., XANTHOPOULOS K. G., SPIEGELMAN B. M. 1989. A direct role for C/EBP and the AP-1 binding site in gene expression linked to adipocyte differentiation. *Molecular and Cellular Biology*; **9**: 5331-5339.
84. HERVEY G. R. 1959. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol.*; **145**: 336–352.
85. HEUER H., MAIER M. K., IDEN S., MITTAG J., FRIESEMA E. C. H., VISSER T. J., BAUER K. 2005. The Monocarboxylate Transporter 8 Linked to Human Psychomotor Retardation Is Highly Expressed in Thyroid Hormone-Sensitive Neuron Populations. *Endocrinology*; **146** (4): 1701-1706.
86. HILL R. A., MARGETIC S., PEGG G. G., GAZZOLA C. 1998. Leptin: Its pharmacokinetics and tissue distribution. *International Journal Obesity and Related Metabolism Disorders*; **22**: 765–770.
87. HOGGARD N., HUNTER L., DUNCAN J. S., WILLIAMS L. M., TRAYHURN P., MERCER J. G. 1997. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **94**: 11073–11078.
88. HOLLANDER C. S., BERNSTEIN G., OPPENHEIMER J. H. 1968. Abnormalities of thyroxine binding in analbuminemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **28**: 1064-1066.
89. HOLLENBERG A. N., MONDEN T., FLYNN T. R., BOERS M. E., COHEN O., WONDISFORD F. E. 1995. The human thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two distinct classes of negative thyroid hormone response elements. *Molecular Endocrinology*; **9**: 540–550
90. HOLLENBERG A. N., SUSULIC V. S., MADURA J. P., ZHANG B., MOLLER D. E., TONTONOZ P., SARRAF P., SPIEGELMAN B. M., LOWELL B. B. 1997. Functional antagonism between CCAAT/enhancer binding protein-a and peroxisome proliferator-activated receptor-g on the leptin promoter. *Journal of Biological Chemistry*; **272**: 5283-5290.
91. HOUSEKNECHT K. L., BAILE C. A., MATTERI R. L., SPURLOCK M. E. 1998. The Biology of Leptin: A Review. *Journal of Animal Science*; **76**: 1405-1420
92. HUANG L., WANG Z., LI C. 2001. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *Journal of Biological Chemistry*; **276**: 6343– 6349.
93. HUFF R. 1950. Nature of exchange in parabiotic rats. *American Journal of Physiology*; **161**: 56–74.
94. IGLESIAS P., DIEZ J. J. 2007. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. *Cytokine*; **40**: 61–70.
95. IGLESIAS T., CAUBIN J., ZABALLOS A., BERNAL J., MUNOZ A. 1995. Identification of the mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 3 (ND3) as a thyroid hormone regulated gene by whole genome PCR analysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **210**: 995–1000.

96. ISOZAKI, O., TSUSHIMA, T., NOZOE, Y., MIYAKAWA, M., TAKANO, K. 2004. Leptin regulation of the thyroids: negative regulation on thyroid hormone levels in symporter mRNA expression in rat FRTL-5 cells. *Endocrine Journal*; **51**: 415–423.
97. JOCKENHOVEL F., BLUM W. F., VOGEL E., ENGLARO P., MULLER-WIELAND D., REINWEIN D., RASCHER W., KRONE W. 1997. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **82**: 2510–2513.
98. KAMBE F., NOMURA Y., OKAMOTO T., SEO H. 1996. Redox regulation of thyroid transcription factors, Pax-8 and TTF-1, is involved in their increased DNA-binding activities by thyrotropin in rat thyroid FRTL-5 cells. *Molecular Endocrinology*; **10**:801-812.
99. KAMBE F., SEO H. 1996. Mediation of the hormone- and serum-dependent regulation of thyroglobulin gene expression by thyroid-transcription factors in rat thyroid FRTL-5 cells. *Journal of Endocrinology*; **150** (2): 287-298.
100. KASTIN A. J., PAN W. 2000. Dynamic regulation of leptin entry into brain by the blood–brain barrier. *Regulatory Peptides*; **92**: 37–43.
101. KOLACZYNSKI J. W., CONSIDINE R. V., OHANNESIAN J., MARCO C., OPENTANOVA I., NYCE M. R., MYINT M., CARO J. F. 1996. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes*; **45**: 1511–1515.
102. KOLACZYNSKI J. W., OHANNESIAN J. P., CONSIDINE R. V., MARCO C. C., CARO J. F. 1996. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **81**: 4162–4165.
103. KOYAMA K., CHEN G., WANG M. Y., LEE Y., SHIMABUKURO M., NEWGARD C. B., UNGER R. H. 1997. Beta-cell function in normal rats made chronically hyperleptinemic by adenovirus-leptin gene therapy. *Diabetes*; **48**: 1276–1280.
104. LACQUEMANT C., VASSEUR F., LEPRETRE F., FROGUEL P. 2003. Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *Médecine Science*; **19** : 809-817
105. LAFRENIERE R.G., CARREL L., WILLARD H. F. 1994. A novel transmembrane transporter encoded by the XPCT gene in Xq13.2. *Human Molecular Genetics*; **3**:1133-9
106. LAHARRAGUE P., LARROUY D., FONTANILLES A.M., TRUEL N., CAMPFIELD A., TENENBAUM R., GALITZKY J., CORBERAND J. X., PENICAUD L., CASTEILLA L. 1998. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture *FASEB Journal*; **12**: 747–752.
107. LAMB J. F., INGRAM C. G., JOHNSTON I. A., PITMAN R. M. 1990. Manuel de physiologie. *Edition Masson*, Paris : 355- 359.
108. LAMMERT A., KIESS W., GLASOW A., BOTTFNER A., KRATZSCH J. 2001. Different isoforms of the soluble leptin receptor determine the leptin binding activity of human circulating blood. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **283**: 982–988.

109. LEE G. H., PROENCA R., MONTEZ J. M., CARROLL K. M., DARVISHZADEH J. G., LEE J. I., FRIEDMAN J. M. 1996. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*; **379**: 632–635.
110. LEE W. S., BERRY M. J., HEDIGER M. A., LARSEN P. R. 1993. The type I iodothyronine 5' deiodinase mRNA is localized to the S3 segment of the rat kidney proximal tubule. *Endocrinology*; **132**: 2136.
111. LEGRADI G., EMERSON C. H., AHIMA R. S., FLIER J. S., LECHAN R. M. 1997. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*; **138**: 2569–2576.
112. LEGRADI G., EMERSON C. H., AHIMA R. S., RAND W. M., FLIER J. S., LECHAN R. M. 1998. Arcuate nucleus ablation prevents fasting-induced suppression of ProTRH mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology*; **68**: 89–97.
113. LEGRADI G., LECHAN R. M. 1998. The arcuate nucleus is the major source for neuropeptide Y innervation of thyrotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*; **139**: 3262–3270.
114. LEONARD J. L. et KÖHRLE J. 2000. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. *Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid*, 8th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia: 136-173.
115. LEVY O., DAI G., RIEDEL C., GINTER C. S., PAUL E. M., LEBOWITZ A. N., CARRASCO N. 1997. Characterization of the thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **94**:5568-73.
116. LEVY O., De La VIEJA A., GINTER C.S., RIEDEL C., DAI G., CARRASCO N. 1998. Nlinked glycosylation of the thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS). Implications for its secondary structure model. *Journal of Biological Chemistry*; **273**:22657-63.
117. LÖLLMANN B., GRÜNINGER S., STRICKER-KRONGRAD A., CHIESI M. 1997. Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, b, and e in different mouse tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **238**:648–52.
118. LONNQVIST F., NORDFORS L., JANSSON M., THORNE A., SCHALLING M., ARNER P. 1997. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *Journal of Clinical Investigation*; **99**: 2398–2404.
119. LONNQVIST F., WENNLUND A., ARNER P. 1997. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *International Journal of Obesity. Related to Metabolism Disorders*; **21**: 255–260.
120. LORD G. M., MATARESE G., HOWARD J. K., BAKER R. J., BLOOM S. R., LECHLER R. I. 1998. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation induced immuno suppression. *Nature*; **394**: 897–901.

121. **MAC-DOUGALD O. A., HWANG C. S., FAN H., LANE M. D. 1995.** Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **92**: 9034–9037.
122. **MAFFEI M., HALAAS J., RAVUSSIN E., PRATLEY R. E., LEE G. H., ZHANG Y., FEI H., KIM S., LALLONE R., RANGANATHAN S., KERN P. A., FRIEDMAN J. M. 1995.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine*; **1**: 1155–1161.
123. **MANTZOROS C. S., MOSCHOS S. J. 1998.** Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology*; **49**: 551–567.
124. **MANTZOROS C. S., QU D., FREDERICH R. C., SUSULIC V. S., LOWELL B. B., MARATOS-FLIER E., FLIER J. S. 1996.** Activation of beta (3) adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes*; **45**: 909–914.
125. **MARIOTTI S. 2006.** Normal Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroidal System and Relation to the Neural System and Other Endocrine Gland. *Thyroid disease manager*: 1-54.
126. **MARTIN G., MYERS J. R. 2004.** Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Progress in Hormone Research*; **59**: 287–304.
127. **MENDIVE F. M., RIVOLTA C. M., MOYA C. M., VASSART G., TARGOVNIK H. M. 2001.** Genomic organization of the human thyroglobulin gene: the complete intron-exon structure. *European Journal of Endocrinology*; **145**:485-496.
128. **MILLER S. G., De VOS P., GUERRE-MILLO M., WONG K., HERMANN T., STAELS B., BRIGGS M. R., AUWERX J. 1996.** The adipocyte specific transcription factor C/EBPalpha modulates human ob gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **93**: 5507–5511.
129. **MISE H., SAGAWA N., MATSUMOTO T., YURA S., NANNO H., ITOH H., MORI T., MASUZAKI H., HOSODA K., OGAWA Y., NAKAO K. 1998.** Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; **83**: 3225–3229.
130. **MUTVEI A., HUSMAN B., ANDERSSON G., NELSON B. D. 1989.** Thyroid hormone and not growth hormone is the principle regulator of mammalian mitochondrial biogenesis. *Acta Endocrinologica*; **121**: 223–228.
131. **MUTVEI A., KUZELA S., NELSON B. D., 1989.** Control of mitochondrial transcription by thyroid hormone. *European Journal of Biochemistry*; **180**: 235–240.
132. **NILLNI E. A., VASLET C., HARRIS M., HOLLENBERG A., BJORBÆK C., FLIER J. S. 2000.** Leptin Regulates Prothyrotropin-releasing Hormone Biosynthesis: evidence for direct and indirect pathways. *Biological chemistry*; **275**: 36124-361333.
133. **NISWENDER K. D., SCHWARTZ M.W. 2004.** Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*; **15**: 362–369

134. **NOWAK K. M., KACZMAREK P., MACKOWIAK P., ZIOLKOWSKA A., ALBERTIN G., GINDA W. J., TREJTER M., NUSSDORFER G. G., MALENDOWICZ L. K. 2002.** Rat thyroid gland expresses the long form of leptin receptors, and leptin stimulates the function of the gland in euthyroid non-fasted animals. *International Journal of Molecular Medicine*; 9: 31–34.
135. **OHTAKI S., NAKAGAWA H., NAKAMURA M., YAMAZAKI I. 1982.** One- and two-electron oxidations of tyrosine, monoiodotyrosine, and diiodotyrosine catalyzed by hog thyroid peroxidase. *Journal of Biological Chemistry*; **257**:13398.
136. **ORBAN Z., BORNSTEIN S. R., CHROUSOS G. P. 1998.** The interaction between leptin and the hypothalamic–pituitary–thyroid axis. *Hormone and Metabolic Research*; **30**: 231–235.
137. **ORCI L., Cook W.S., RAVAZZOLA M., WANG M.Y., PARK B.H., MONTESANO R., UNGER R.H. 2004.** Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **101**: 2058–2063.
138. **ORTIGA-CARVALHO T. M., OLIVEIRA K. J., SOARES B. A., PAZOS-MOURA C. C. 2002.** Leptin role in the regulation of thyrotropin secretion in fed state- in vivo and in vitro studies. *Journal of Endocrinology*; **174 (1)**: 121–125.
139. **PALHA J. A., FERNANDES R., De ESCOBAR G. M., EPISKOPOU V., GOTTESMAN M., SARAIVA M. J. 2000.** Transthyretin regulates thyroid hormone levels in the choroid plexus, but not in the brain parenchyma: study in a transthyretin-null mouse model. *Endocrinology*; **141**: 3267–3272.
140. **PELLEYMOUNTER 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.
141. **PEREZ-MARTIN A. 2007.** Physiologie de la glande thyroïde. *Département de Physiologie - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes*.
142. **PETERS J. H., SIMASKO S. M., RITTER R. C. 2007.** Leptin analog antagonizes leptin effects on food intake and body weight but mimics leptin-induced vagal afferent activation. *Endocrinology*; **148**: 2878–2885.
143. **PETERS T. J. 1985.** Serum albumin. *Advances in Protein Chemistry*; **37**: 161-245.
144. **PEURANEN E., VASAR E., KOKS S., VOLKE V., et al. 1995.** Further studies on the role of cholecystokinin-A and B receptors in secretion of anterior pituitary hormones in male rats. *Neuropeptides*; **28**: 1.
145. **PIERCE J. G. and PARSONS T. F. 1981.** Glycoprotein hormones structure and function. *Annual Review of Biochemistry*; **50**: 465-495
146. **PONTECORVI A., ROBBINS J. 1989.** The Plasma Membrane and Thyroid Hormone Entry into Cells. *Science*; **50**: 90-94.
147. **PSARRA A. M. G., SEKERIS C. E. 2008.** Nuclear receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria:Regulatory molecules in a new environment. *Biochimica et Biophysica Acta*; **1783** : 1–11.

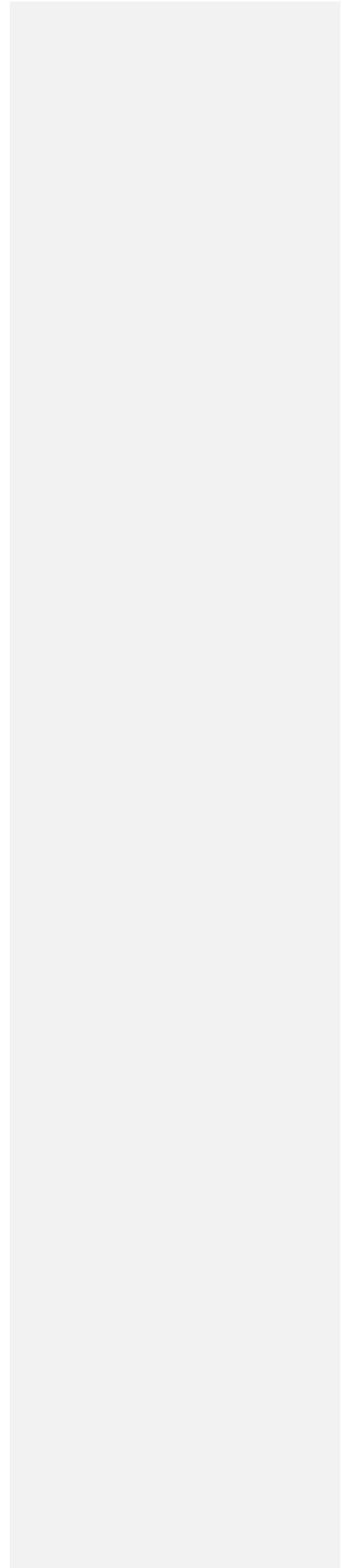
148. **REFTOFF S. 2007.** Thyroid Hormone Serum Transport Proteins: Structure, Properties, Genes and Transcriptional Regulation. *Thyroid Disease Manager*; 1-14.
149. **REIDY P. S., WEBER J. M. 2000.** Leptin: an essential regulator of lipid metabolism. *Comparative Biochemistry and Physiology*; **125**: 285–297.
150. **RIEUTORT M. 1998.** Physiologie animale : les cellules dans l'organisme, 2eme édition Masson : 258-289.
151. **ROUSSET B. A., DUNN J. T. 2004.** Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. *Thyroid disease manager*: 1-40.
152. **SAFRAN M., LEONARD J. L. 1991.** Comparison of the physicochemical properties of type I and type II iodothyronine 5'-deiodinase. *Journal of Biological Chemistry*; **266**: 3233-3238.
153. **SALADIN R., De VOS P., GUERRE-MILLO M., LETURQUE A., GIRARD J., STAELS B., AUWERX J. 1995.** TRANSIENT. increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*; **377**: 527–529.
154. **SANTOS C. V., PAZOS-MOURA C. C., MOURA E. G. 1995.** Effect of gastrin-releasing peptide (GRP) and GRP antagonists on TSH secretion from rat isolated pituitaries. *Life Science*; **57**: 911.
155. **SCHRODER-VAN DER ELST J. P., DER HEIDE D. V., DE ESCOBAR G. M., and M. J. OBREGON. 1998.** Iodothyronine Deiodinase Activities in Fetal Rat Tissues at Several Levels of Iodine Deficiency: A Role for the Skin in 3,5,3-Triiodothyronine Economy?. *Endocrinology*; **139**: 2229–2234.
156. **SCHWARTZ M. W., PESKIND E., RASKIND M., BOYKO E. J., PORTE D J. R. 1996.** Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine*; **2**: 589–593.
157. **SCHWARTZ M. W., SEELEY R. J., CAMPFIELD L. A., BURN P., BASKIN D. G. 1996.** Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *Journal of Clinical Investigation*; **98**: 1101–1106.
158. **SEGAL K. R., LANDT M., KLEIN S. 1996.** Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*; **45**: 988–991.
159. **SEUFERT J., KIEFFER T. J., HABENER J. F. 1999.** Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyper-insulinemia in leptin-deficient ob/ob mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **96**: 674–679.
160. **SHERWOOD L. 2000.** Physiologie humaine. 2eme edition, ITP, *De Boeck Université*: 500- 505.
161. **Si LBERNAGL S., DESPOPOULOS. 2001.** Atlas de poche de physiologie, 3eme édition, *Médecine Science*: 282-293.
162. **SINHA M. K., STURIS J., OHANNESIAN J., MAGOSIN S., STEPHENS T., HEIMAN M. L., POLONSKY K. S., CARO J. F. 1996.** Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **228**: 733-738.

163. SLIEKER L. J., SLOOP K. W., SURFACE P. L., KRIAUCIUNAS A., LAQUIER F., MANETTA J., BUE-VALLESKEY J., STEPHENS T. W. 1996. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *Journal of Biological Chemistry*; **271**: 5301–5304.
164. STEVENS A., LOWE J. 1993. Histologie. Edition *PRADEL* Paris; EDISEM, Québec: 256- 265.
165. SUGAWARA M., HAGEN G. A. 1982. Thyroid hormone formation catalyzed by human thyroid peroxidase: a new and physiological measurement of thyroid peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*; **99** (4):580-8.
166. SUNTER D., O'SHEA D., BLOOM S. R. 1998. Leptin : your brain, appetite and obesity. *British Neuroendocrine group*.
167. TAOUIS M., CHEN J. W., DAVIAUD C., DUPONT J., DEROUET M., SIMON J. 1998. Cloning the chicken leptin gene. *Gene*; (208): 239–242.
168. TARTAGLIA L. A. 1997. The leptin receptor. *J. Biol. Chem.*; **272**: 6093–6096.
169. TARTAGLIA L. A., DEMBSKI M., WENG X., DENG N., CULPEPPER J., DEVOS R., RICHARDS G. J., CAMPFIELD L. A., CLARK F. T., DEEDS J., MUIR C., SANKER S., MORIATY A., MOORE K. J., SMUTKO J. S., MAYS G. G., WOLF E. A., MONROE C. A., TEPPER R. I. 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*; **83**: 1263–1271.
170. TELL G., PINES A., PARON I., D'ELIA A., BISCA A., KELLEY M. R., MANZINI G., DAMANTE G. 2002. Redox effector factor-1 regulates the activity of thyroid transcription factor 1 by controlling the redox state of the N transcriptional activation domain. *Journal of Biological Chemistry*; **277**: 14564-14574.
171. TORTORA G. J., GRABOWSKI. 2002. Principes d'anatomie et de physiologie. 3eme édition. Edition *Masson*. Paris: 612-619.
172. TOYODA N., NISHIKAWA M., HORIMOTO M., YOSHIKAWA N., MORI M., YOSHIMURA M., MASAKI H., TANAKA K., INADA M. 1990. Synergistic effect of thyroid hormone and thyrotropin on iodothyronine 5'-deiodinase in FRTL-5 rat thyroid cells. *Endocrinology*; **127**: 1199.
173. TRAYHURN P., DUNCAN J. S., RAYNER D. V., HARDIE L. J. 1996. Rapid inhibition of ob gene expression and circulating leptin levels in lean mice by the beta 3-adrenoceptor agonists BRL 35135A and ZD2079. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **228**: 605–610.
174. TRUDEAU V. L. 1998. Everything you wanted to know about sex : a perspective on the first symposium on Comparative Neuroendocrinology of Vertebrate Reproduction and Growth: Molecular, Cellular and Organismal Aspects. *Comparative Biochemistry and Physiology*; **119**: 411–416.
175. TSIOTRA P. C., PAPPAS V., RAPTIS S. A., TSIGOS C. 2000. Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications for leptin's action. *Metabolism*; **49**:1537–41.

176. **TUBIANA M, BOK B et FRAGU P (1980).** Hormones Thyroïdiennes (chapitre 3).  
*In* : Glandes endocrines : BRICAIRE H, BAULIEU E et LEPART J. Pathologie médicale (Pasteur Vallery-Radot, J. Hamburger, F. Lhermitte), Flammarion médecine : 40-50.
177. **UMEK R. M., FRIEDMAN A. D. and MCKNIGHT S. L. 1991.** CCAAT/ enhancer binding protein: A component of a differentiation switch. *Science*; **251**:288-292.
178. **VAN HAASTEREN G. A. C., LINKELS E., KLOOTWIJK W., Van TOOR H., RONDEEL J. M. M., THEMME A. P., De JONG F. H., VALENTIJN K., VAUDRY H., BAUER K., VISSER T. J., De GREEF W. J. 1995.** Starvation-induced changes in the hypothalamic content of prothyrotrophin-releasing hormone (proTRH) mRNA and the hypothalamic release of proTRH-derived peptides: role of the adrenal gland. *Journal of Endocrinology*; **145**:143–153.
179. **VAN HEUVERSWYN B., STREYDIO C., BROCAS H., REFTOFF S., DUMONT J. E., VASSART G. 1984.** Thyrotropin controls transcription of the thyroglobulin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **81**: 5941-5945.
180. **VISSER T. J. 2003.** Hormone Metabolism. Cellular Uptake of Thyroid Hormones. *Thyroid disease manager*; 1-20.
181. **WANG J., LIU R., HAWKINS M., BARZILAI N., ROSSETTI L. 1998.** A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*; **393**: 684–688.
182. **WANG M. Y., KOYAMA K., SHIMABUKURO M., MANGELSDORF D., NEWGARD C. B., UNGER R. H. 1998.** Overexpression of leptin receptors in pancreatic islets of Zucker diabetic fatty rats restores GLUT-2, glucokinase, and glucose-stimulated insulin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **95**: 11921–11926.
183. **WIESNER R. J., KUROWSKI T. T., ZAK R. 1992.** Regulation by thyroid hormone of nuclear and mitochondrial genes encoding subunits of cytochrome-c oxidase in rat liver and skeletal muscle. *Molecular Endocrinology*; **6**: 1458–1467.
184. **WONDISFORD F. E., FARR E. A., RADOVICK S., STEINFELDER H. J., MOATES J. M., MCCLASKEY J. H., WEINTRAUB B. D. 1989.** Thyroidhormone inhibition of human thyrotropin 1-subunit gene expression is mediated by a cis-acting element located in the first exon. *Journal of Biological Chemistry*; **264**:14601–14604
185. **WRUTNIAK C., CASSAR-MALEK I., MARCHAL S., RASCLE A., HEUSSER S., KELLER J. M., FLECHON J., DAUCA M., SAMARUT J., GHYSDAEL J., CABELLO G. 1995.** A 43-kDa protein related to c-Erb a alpha 1 is located in the mitochondrial matrix of rat liver. *Journal of Biological Chemistry*; **270**: 16347–16354.
186. **WRUTNIAK C., ROCHARD P., CASAS F., FRAYSSE A., CHARRIER J., CABELLO G. 1998.** Physiological importance of the T3 mitochondrial pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences*; **839**: 93–100.
187. **YANG G., GE H., BOUCHER A., YU X., LI C. 2004.** Modulation of Direct Leptin Signaling. *Molecular Endocrinology*; **18**:1354–1362.

188. YAP A. S., STEVENSON B. R., COOPER V., MANLEY S. W. 1997. Protein tyrosine phosphorylation influences adhesive junction assembly and follicular organization of cultured thyroid epithelial cells. *Endocrinology*; **138**: 2315-2324.
189. YEN P. M. 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Review*; **81**: 1097–1142.
190. YEN P. M. 2006. Cellular Action of Thyroid Hormone. *Thyroid disease manager*; 1-26.
191. YEN P. M., ANDOB S., FENG X., LIU Y., MARUVADA P., XIA X. 2006. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Molecular and Cellular Endocrinology*; **246**: 121–127.
192. YU W. H., KIMURA M., WALCZEWSKA A., KARANTH S., MCCANN S. M. 1997. Role of leptin in hypothalamic–pituitary function. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **94**: 1023–1028.
193. YU W. H., WALCZEWSKA A., KARANTH S., MCCANN S. M. 1997. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland. *Endocrinology*; **138**: 5055–5058.
194. ZABEAU L., LAVENS D., PEELMAN F., EYCKERMAN S., VANDEKERCKHOVE J. L., TAVERNIER J. 2003. The ins and outs of leptin receptor activation. *FEBS Letters*; **546**: 45-50.
195. ZACHOW R. J. and MAGOFFIN D. A. 1997. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone- dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology*; **138**: 847–850.
196. ZAKRZEWSKA K. E, CUSIN I, SAINSBURY A., ROHNER-JEANRENAUD F., JEANRENAUD B. 1997. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes*; **46**: 717–719.
197. ZHANG F., BASINSKI M. B., BEALS J. M., BRIGGS S. L., CHURGAY L. M., CLAWSON D. K. *et al.* 1997. Crystal structure of the obese protein leptin. *Nature*; **387**: 206–209.
198. ZHANG F., BEALS J. M., BRIGGS S. L., CLAWSON D. K., WERY J. P., SCHEVITZ R. W. 1997. Obese protein: three-dimensional structure, surface properties, and receptor-binding model. In: Blum WF, Kiess W, Rascher W, editors. *Leptin: the voice of adipose tissue*. Leipzig. Verlag.; 25–31.
199. ZHANG Y., PROENCA R., MAFFEI M., BARONE M., LEOPOLD L., FRIEDMAN J. M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*; **372**: 425–432.
200. ZIMMERMANN-BELSING T., BRABANT G., HOLST J. J. et FELDT-RASMUSSEN U. 2003. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*; **149**: 257–271.

# INDEX



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure I.1.</b> Schéma des expériences de parabioses chez le rat (A) et chez la souris (B).....	3
<b>Figure I.2.</b> (A) La forme courte et longue du récepteur de la leptine (B) Les six différentes isoformes du récepteur à la leptine.....	4
<b>Figure I.3.</b> Schéma montrant le mode d'action de la leptine au niveau cellulaire.....	6
<b>Figure I.4.</b> Schéma hypothétique de l'action de la leptine sur les neurones à TRH.....	10
<b>Figure 1.5.</b> Anatomie de la glande thyroïde.....	11
<b>Figure I.6.</b> Structure des hormones thyroïdiennes. ....	12
<b>Figure I.7.</b> Les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	13
<b>Figure I.8.</b> Entrée action des hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire.....	18
<b>Figure I.9.</b> La corépression et coactivation.....	20
<b>Figure I.10.</b> Représentation schématique de l'action des hormones thyroïdiennes et de leurs récepteurs au niveau du noyau et de la mitochondrie. ....	22
<b>Figure I.11 :</b> Régulation de la fonction thyroïdienne (Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien) .....	24
<b>Figure II.1</b> Réaction chimique du substrat IMMULITE 2000.....	28
<b>Figure II.2 :</b> Résumé des différentes étapes des techniques histologiques.....	31
<b>Figure III-1 :</b> Représentation graphique des variations moyennes (A) et des pourcentages de variation (B) du poids corporel des rats X5J traités par la Leptine à 8µg/100g de PC pendant 5 jours et les rats témoins T5J recevant du NaCl à 0,9 %. ....	35
<b>Figure III-2 :</b> Représentation graphique des variations moyennes (A) et des pourcentages de variation (B) du poids corporel des rats X10J traités par la Leptine à 10µg/100g de PC pendant 10 jours et les rats T10J recevant le NaCl à 0,9 %. ....	37
<b>Figure III-3 :</b> Représentation graphique des variations moyennes et des pourcentages de variation de quantités d'aliment prises chez les rats témoins T10J recevant le NaCl (0,9 %) et les rats expérimentaux (X10J) traités par la Leptine (10µg/100g de PC) pendant 10 jours....	39
<b>Figure III-4-:</b> Représentation graphique des valeurs moyennes absolues (A) et relatives à 100 g de PC (B) des concentrations plasmatiques de FT3 des rats expérimentaux (X5J) traités par la Leptine à 8µg/100g de PC et des rats témoins (T5J) recevant le NaCl à 0,9% suivis durant 5 jours.....	40

**Figure III-5:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues (A) et relatives à 100g de PC (B) des concentrations plasmatiques de FT3 des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine à (10µg/100g de PC) et des rats témoins (T10J) recevant le NaCl (0,9%) suivis durant 10 jours.....42

**Figure III-6:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues (A) et relatives à 100g de PC (B) des concentrations plasmatiques de FT4 des rats expérimentaux traités par la Leptine (8µg/100g de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (0.9%) suivis durant 5 jours.....43

**Figure III-7:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues (A) et relatives à 100g de PC (B) des concentrations plasmatiques de FT4 des rats expérimentaux traités par la Leptine (10µg/100g de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (0.9%) suivis durant 10 jours.....45

**Figure III-8-:** Représentation graphique des valeurs moyennes absolues (A) et relatives à 100 g de PC (B) des concentrations plasmatiques de TSH chez les rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0.9%) et expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) suivis durant 10 jours.....46

**Figure III-9-A:** Représentation graphique de la moyenne des diamètres des noyaux des cellules folliculaires des rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine 10µg/100g de PC pendant 10 jours.....48

**Figure III-9-B:** Représentation graphique de la moyenne des hauteurs des cellules folliculaires des rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) pendant 10 jours.....48

**Figure III-9-C:** Représentation graphique du rapport nucléo-cytoplasmique des rats témoins (T10J) recevant du NaCl (0,9%) et des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) pendant 10 jours.....49

**Planche III :** Histologie de la thyroïde des rats témoins et traités par la leptine à raison de 10µg/100g de poids corporel pendant 10 jours coloré au Trichrome de Masson.....51

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.</b> Expression de la forme longue (Ob-Rb) ou courte (Ob-Ra) du récepteur de la leptine.....	5
<b>Tableau II.</b> Les besoins et l'apport quotidien en iode. ....	15
<b>Tableau III.</b> Quelques propriétés des principaux transporteurs des hormones thyroïdiennes dans le sérum humain.....	16
<b>Tableau IV:</b> <u>Constituants de l'aliment standard des animaux</u> .....	26
<b>Tableau V :</b> <u>répartition des animaux durant la période expérimentale</u> .....	26
<b>Tableau VI :</b> constituants nécessaires pour dosages á IMMULITE 2000.....	29
<b>Tableau VII:</b> <u>Variation moyenne et pourcentage de variation du poids corporel des rats témoins (T5J) et expérimentaux (X5J) traités pendant 5 jours par la leptine (8µg/100g de poids corporel)</u> .....	35
<b>Tableau VIII:</b> <u>Variation moyenne et pourcentage de variation du poids corporel des rats témoins (T10J) et expérimentaux (X10J) traités pendant 10 jours par la leptine (10µg/100g de poids corporel)</u> .....	37
<b>Tableau IX:</b> Variation moyenne et pourcentage de variation <b>des quantités d'aliment</b> prises chez les rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100 g de Poids corporel) pendant <b>10 jours</b> et témoins (T10J) recevant le NaCl 0.9%.....	39
<b>Tableau X:</b> Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de <b>FT3</b> des rats témoins (T5J) et expérimentaux (X5J) traités par la leptine durant <b>5 jours</b> .....	40
<b>Tableau XI:</b> Valeurs absolues et relatives à 100 g de poids corporel des concentrations plasmatiques de <b>FT3</b> des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine durant <b>10 jours</b> et des rats témoins (T10J) recevant une solution de NaCl (0.9%).....	41
<b>Tableau XII :</b> Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de <b>FT4</b> des rats expérimentaux (X5J) traités par la leptine (8µg/100g de PC) et témoins (T5J) recevant une solution saline (0.9%) suivis durant <b>5 jours</b> .....	43
<b>Tableau XIII :</b> Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de <b>FT4</b> des rats expérimentaux (X10J) traités par la leptine (10µg/100g de PC) et témoins (T5J) recevant une solution saline (0.9%) suivis durant <b>10 jours</b> .....	44
<b>Tableau XIV:</b> Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de <b>TSH</b> des rats témoins (T10J) et expérimentaux (X10J) traités par la leptine durant <b>10 jours</b> .....	46
<b>Tableau XV :</b> diamètre des cellules (µm) et des noyaux (µm) et rapport nucléocytoplasmique de la thyroïde des rats témoins recevant le NaCl (0.9%) et expérimentaux traités par la leptine (10µg/100g de poids corporel) pendant dix jours.....	47

Mis en forme : Police :4 pt, Police de script complexe :4 pt

Mis en forme : Police :4 pt, Police de script complexe :4 pt

# ANNEXES

## Fiche technique N° 1 :

**Bouin hollandaise** : fixateur (GABE, 1968)

Broyer à froid dans un mortier :

Acétate de cuivre ..... 2,5 g

Eau distillée..... 100 ml

Agiter puis ajouter peu à peu :

Acide picrique..... 4 g

Le liquide se conserve indéfiniment.

Filtrer après complète dissolution et ajouter :

Formaldéhyde 36- 40% (en solution saturée)..... 10ml

Acide acétique cristallisable.....1ml

## Fiche technique N° 2 :

**Préparation des alcools** : à partir de l'alcool 96° standard commercialisé.

	<b>Alcool 96° (standard)</b>	<b>Eau distillée</b>
<b>Alcool 70°</b>	100 ml	40,93 ml
<b>Alcool 90°</b>	100 ml	07,73 ml
<b>Alcool 95°</b>	100 ml	01,25 ml

## Fiche technique N° 3 :

**Eau gélatinée de Masson** (MARTOJA et MARTOJA, 1967).

- Gélatine en poudre .....0,1 à 0,5g

- Eau distillée..... 100 ml

Verser la poudre dans l'eau distillée et laisser gonfler pendant un moment puis tiédir sur une platine chauffante.

Conservation limitée.

## Fiche technique N° 4 :

**Coloration de Trichrome de Masson** (MARTOJA et MARTOJA, 1967)

**Hématoxyline de Groat : Préparation à froid :**

- Première solution :

1. Acide sulfurique concentré.....0,8 ml

2. Alun de fer.....1g

3. Eau distillée.....50 ml

- Deuxième solution :

1. Hématoxyline.....0,5g

2. Alcool à 95°.....50 ml

Après dissolution, mélanger les deux solutions, laisser reposer pendant une heure et filtrer.

Se conserve pendant trois mois environ.

**Mélange fuchsine acide ponceau: Préparation à froid :**

1. Fuchsine acide.....0,1g
2. Ponceau.....0,2g
3. Eau distillée.....300 ml

Après dissolution ajouter :

Acide acétique.....0,6 m

Conservation illimitée

**Orange G :**

1. Acide phosphomolybdique ou phosphotungstique.....3 à 5g
2. Eau distillée.....100 ml
3. Orange G.....2g

Conservation illimitée

**Vert lumière :**

1. Vert lumière.....1g
2. Eau distillée.....100 ml
3. Acide acétique.....0,2 ml

Conservation illimitée

**Mode opératoire :**

Les coupes déparaffinées, hydratées passent successivement dans :

L'hématoxyline de Groat.. ..... 2 minutes.

Lavage à l'eau courante ..... 5 minutes.

Mélange fuchsine ponceau ..... 1 minute.

Eau acétifiée à 1% ..... Rinçage.

Orange G ..... 1 minutes.

Eau acétifiée à 1% ..... Rinçage.

Vert lumière ..... 5 minutes.

Eau acétifiée à 1% .....Rinçage.

Ensuite les coupes sont déshydratées et montées entre lame et lamelle par l'EUKKIT.

**Résultats :**

Les noyaux sont colorés en brun noir.

Les cytoplasmes en rouge vif.

Le tissu conjonctif coloré en vert.

**Tableau 1 : poids corporel** des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 5 jours.

<b>(g)</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>	<b>J5</b>
<b>T1</b>	244,2	242,2	246,2	247,9	247,8	256,8
<b>T2</b>	245,8	246,8	250,4	253,6	250,1	250,6
<b>T3</b>	252,2	256,6	262,9	252	260,1	262,5
<b>T4</b>	266,5	270,2	271,5	268,7	268,8	266,3
<b>T5</b>	269,3	279,4	275,3	278,2	277,9	277,4
<b>Moyenne</b>	<b>255,6</b>	<b>259,04</b>	<b>261,26</b>	<b>260,08</b>	<b>260,94</b>	<b>262,72</b>
<b>ET</b>	<b>11,66</b>	<b>15,63</b>	<b>12,74</b>	<b>12,83</b>	<b>12,65</b>	<b>10,12</b>
<b>ESM</b>	<b>5,83</b>	<b>7,82</b>	<b>6,37</b>	<b>6,41</b>	<b>6,32</b>	<b>5,06</b>

**Tableau 2 : poids corporel** des rats expérimentaux (X) traités pendant 5 jours par la leptine (8µg/100g de poids corporel).

<b>(g)</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>	<b>J5</b>
<b>EXP1</b>	244,1	247	250,7	233,5	244,1	253,5
<b>EXP2</b>	244,3	251,3	256,7	260,5	265,1	268,2
<b>EXP3</b>	260,7	264,1	268,8	270,1	276	278,2
<b>EXP4</b>	267,8	275,4	282,1	282,6	282,2	290,1
<b>EXP5</b>	254,6	256,7	260	263,7	263,2	265,2
<b>Moyenne</b>	<b>254,3</b>	<b>258,9</b>	<b>263,66</b>	<b>262,08</b>	<b>266,12</b>	<b>271,04</b>
<b>ET</b>	<b>10,33</b>	<b>11,20</b>	<b>12,21</b>	<b>18,08</b>	<b>14,58</b>	<b>13,82</b>
<b>ESM</b>	<b>5,17</b>	<b>5,61</b>	<b>6,10</b>	<b>9,04</b>	<b>7,3</b>	<b>6,91</b>

**Tableau 3: pourcentage de variation du poids corporel** des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 5 jours.

<b>(%)</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>	<b>J5</b>
<b>T1</b>	0	0,82	0,82	1,51	1,47	5,16
<b>T2</b>	0	0,40	1,87	3,17	1,75	1,95
<b>T3</b>	0	1,74	4,24	0,079	3,13	4,08
<b>T4</b>	0	1,39	1,87	0,82	0,86	0,07
<b>T5</b>	0	3,75	2,23	3,30	3,19	3,007
<b>Moyenne</b>	<b>0</b>	<b>1,29</b>	<b>2,20</b>	<b>1,74</b>	<b>2,08</b>	<b>2,82</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	<b>1,69</b>	<b>1,25</b>	<b>1,47</b>	<b>1,03</b>	<b>2,01</b>
<b>ESM</b>	<b>0</b>	<b>0,847</b>	<b>0,62</b>	<b>0,73</b>	<b>0,51</b>	<b>1,007</b>

**Tableau 4:** pourcentage de **variation du poids corporel** des rats témoins expérimentaux (X) traités pendant **5 jours** par la leptine (8µg/100g de poids corporel).

(%)	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>	<b>J5</b>
<b>EXP1</b>	0	1,19	2,70	4,34	0	3,85
<b>EXP2</b>	0	2,87	5,08	6,63	8,51	9,78
<b>EXP3</b>	0	1,30	3,11	3,61	5,87	6,71
<b>EXP4</b>	0	2,84	5,34	5,53	5,38	8,33
<b>EXP5</b>	0	0,82	2,12	3,57	3,38	4,16
<b>Moyenne</b>	<b>0</b>	<b>1,80</b>	<b>3,67</b>	<b>3,00</b>	<b>4,63</b>	<b>6,57</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	<b>0,97</b>	<b>1,45</b>	<b>4,31</b>	<b>3,17</b>	<b>2,58</b>
<b>ESM</b>	<b>0</b>	<b>0,49</b>	<b>0,73</b>	<b>2,15</b>	<b>1,58</b>	<b>1,29</b>

**Tableau 5** : Variation moyenne **du poids corporel** des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.

(g)	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>T1</b>	296	297	294	301	298	298	299	305	303	304	294
<b>T2</b>	321	323	317	312	310	311	309	310	311	309	309
<b>T3</b>	286	288	284	287	280	284	287	290	289	284	284
<b>T4</b>	340	337	320	318	316	306	300	300	310	315	322
<b>T5</b>	268	290	284	285	276	278	279	282	283	282	283
Moyenne	302,2	307	299,8	300,6	296	295,4	294,8	297,4	299,2	298,8	298,4
ET	28,5167	21,8289	17,5841	14,6731	17,72	14,0996	11,7983	11,349	12,6174	14,9566	16,8315
ESM	14,2583	10,9144	8,79204	7,33655	8,86002	7,04982	5,89915	5,6745	6,30872	7,4783	8,41576

**Tableau 6** : Variation moyenne **du poids corporel** des rats expérimentaux (X) traités pendant **10 jours** par la leptine (10µg/100g de poids corporel).

(g)	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>Exp1</b>	297	297	295	273	262	288	291	280	274	275	296
<b>Exp2/1</b>	323	318	318	319	319	321	321	324	321	321	322
<b>Exp2/2</b>	361	354	356	356	360	363	362	365	367	367	367
<b>Exp3</b>	300	297	296	293	291	295	297	296	295	295	296
<b>Exp5</b>	249	246	243	240	242	244	245	244	245	242	244
<b>Exp6</b>	300	300	303	305	305	303	307	308	308	307	305
<b>Exp7</b>	317	299	299	317	300	299	300	315	322	320	325
<b>Exp8</b>	285	280	274	274	275	274	276	274	277	274	279
<b>Exp9</b>	280	282	283	282	280	281	282	283	284	283	283
<b>Moyenne</b>	<b>301,33</b>	<b>297,00</b>	<b>296,33</b>	<b>295,44</b>	<b>292,67</b>	<b>296,44</b>	<b>297,89</b>	<b>298,78</b>	<b>299,22</b>	<b>298,22</b>	<b>301,89</b>
<b>ET</b>	<b>31,14</b>	<b>29,19</b>	<b>30,83</b>	<b>33,55</b>	<b>34,31</b>	<b>32,88</b>	<b>32,23</b>	<b>34,63</b>	<b>35,33</b>	<b>35,93</b>	<b>34,44</b>
<b>ESM</b>	<b>11,01</b>	<b>10,32</b>	<b>10,90</b>	<b>11,86</b>	<b>12,13</b>	<b>11,62</b>	<b>11,39</b>	<b>12,24</b>	<b>12,49</b>	<b>12,70</b>	<b>12,18</b>

**Tableau 7: pourcentage de variation du poids corporel des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.**

(%)	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>T1</b>	0	0,34	0,68	1,69	0,68	0,68	1,01	3,04	2,36	2,70	0,68
<b>T2</b>	0	0,62	1,25	2,80	3,43	3,12	3,74	3,43	3,12	3,74	3,74
<b>T3</b>	0	0,70	0,70	0,35	2,10	0,70	0,35	1,40	1,05	0,70	0,70
<b>T4</b>	0	0,88	5,88	6,47	7,06	10,00	11,76	11,76	8,82	7,35	5,29
<b>T5</b>	0	8,21	5,97	6,34	2,99	3,73	4,10	5,22	5,60	5,22	5,60
<b>Moyenne</b>	<b>0</b>	<b>1,80</b>	<b>0,51</b>	<b>0,18</b>	<b>1,78</b>	<b>1,88</b>	<b>2,01</b>	<b>1,11</b>	<b>0,59</b>	<b>0,77</b>	<b>0,96</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	<b>3,64</b>	<b>4,23</b>	<b>4,82</b>	<b>3,85</b>	<b>5,17</b>	<b>6,13</b>	<b>6,76</b>	<b>5,56</b>	<b>5,00</b>	<b>4,17</b>
<b>ESM</b>	<b>0</b>	<b>1,82</b>	<b>2,11</b>	<b>2,41</b>	<b>1,93</b>	<b>2,58</b>	<b>3,06</b>	<b>3,38</b>	<b>2,78</b>	<b>2,50</b>	<b>2,09</b>

**Tableau 8: pourcentage de variation du poids corporel des rats expérimentaux (X) traités pendant 10 jours par la leptine (10µg/100g de poids corporel).**

(%)	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>Exp1</b>	0	0	0,67	8,08	11,78	3,03	2,02	5,72	7,74	7,41	0,34
<b>Exp2/1</b>	0	1,55	1,55	1,24	1,24	0,62	0,62	0,31	0,62	0,62	0,31
<b>Exp2/2</b>	0	1,94	1,39	1,39	0,28	0,55	0,28	1,11	1,66	1,66	1,66
<b>Exp3</b>	0	1,00	1,33	2,33	3,00	1,67	1,00	1,33	1,67	1,67	1,33
<b>Exp5</b>	0	1,20	2,41	3,61	2,81	2,01	1,61	2,01	1,61	2,81	2,01
<b>Exp6</b>	0	0	1,00	1,67	1,67	1,00	2,33	2,67	2,67	2,33	1,67
<b>Exp7</b>	0	5,68	5,68	0	5,36	5,68	5,36	0,63	1,58	0,95	2,52
<b>Exp8</b>	0	1,75	3,86	3,86	3,51	3,86	3,16	3,86	2,81	3,86	2,11
<b>Exp9</b>	0	0,71	1,07	0,71	0	0,36	0,71	1,07	1,43	1,07	1,07
<b>Moyenne</b>	<b>0</b>	<b>1,38</b>	<b>1,65</b>	<b>2,01</b>	<b>2,92</b>	<b>1,66</b>	<b>1,16</b>	<b>0,93</b>	<b>0,79</b>	<b>1,15</b>	<b>0,09</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	<b>1,85</b>	<b>2,16</b>	<b>2,94</b>	<b>3,94</b>	<b>2,24</b>	<b>2,26</b>	<b>2,64</b>	<b>3,21</b>	<b>3,15</b>	<b>1,71</b>
<b>ESM</b>	<b>0</b>	<b>0,65</b>	<b>0,76</b>	<b>1,04</b>	<b>1,39</b>	<b>0,79</b>	<b>0,80</b>	<b>0,93</b>	<b>1,13</b>	<b>1,11</b>	<b>0,61</b>

**Tableau 9** : Prise alimentaire des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.

(g)	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>T1</b>	20	24	28	26	25	23	26	28	22	24	22
<b>T2</b>	23	24	22	19	17	20	20	21	21	19	20
<b>T3</b>	30	29	26	24	28	27	26	27	26	25	25
<b>T4</b>	20	22	26	25	27	27	26	26	23	24	22
<b>T5</b>	24	21	27	27	23	22	23	22	30	19	21
<b>Moyenne</b>	<b>23,4</b>	<b>24</b>	<b>25,8</b>	<b>24,2</b>	<b>24</b>	<b>23,8</b>	<b>24,2</b>	<b>24,8</b>	<b>24,4</b>	<b>22,2</b>	<b>22</b>
<b>ET</b>	<b>4,10</b>	<b>3,08</b>	<b>2,28</b>	<b>3,11</b>	<b>4,36</b>	<b>3,11</b>	<b>2,68</b>	<b>3,11</b>	<b>3,65</b>	<b>2,95</b>	<b>1,87</b>
<b>ESM</b>	<b>2,05</b>	<b>1,54</b>	<b>1,14</b>	<b>1,56</b>	<b>2,18</b>	<b>1,56</b>	<b>1,34</b>	<b>1,56</b>	<b>1,82</b>	<b>1,47</b>	<b>0,94</b>

**Tableau 10** : pourcentage de variation des quantités d'aliment prises alimentaire chez les rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.

%	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>T1</b>	0	20	40	30	25	15	30	40	10	20	10
<b>T2</b>	0	4,35	4,35	17,39	26,09	13,04	13,04	8,70	8,70	17,39	13,04
<b>T3</b>	0	3,33	13,33	20	6,67	10	13,33	10	13,33	16,67	16,67
<b>T4</b>	0	10	30	25	35	35	30	30	15	20	10
<b>T5</b>	0	12,50	12,50	12,50	4,17	8,33	4,17	8,33	25,00	20,83	12,50
<b>Moyenne</b>	<b>0</b>	<b>3,70</b>	<b>12,96</b>	<b>6,02</b>	<b>4,62</b>	<b>3,72</b>	<b>5,89</b>	<b>8,59</b>	<b>5,59</b>	<b>2,98</b>	<b>4,44</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	<b>12,43</b>	<b>22,43</b>	<b>23,46</b>	<b>24,93</b>	<b>20,74</b>	<b>22,31</b>	<b>24,37</b>	<b>16,18</b>	<b>21,04</b>	<b>13,28</b>
<b>ESM</b>	<b>0</b>	<b>6,21</b>	<b>11,22</b>	<b>11,73</b>	<b>12,46</b>	<b>10,37</b>	<b>11,16</b>	<b>12,19</b>	<b>8,09</b>	<b>10,52</b>	<b>6,64</b>

**Tableau 11** : Prise alimentaire des rats expérimentaux (X) traités pendant **10 jours** par la leptine (10µg/100g de poids corporel).

(g)	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>X1</b>	30	30	18	16	31	28	25	19	14	24	28
<b>X2/1</b>	36	24	26	25	23	24	25	24	24	23	24
<b>X2/2</b>	35	26	31	29	32	30	27	28	28	27	28
<b>X3</b>	24	22	26	24	21	24	21	22	23	24	24
<b>X5</b>	35	33	26	26	22	20	25	25	26	28	26
<b>X6</b>	23	22	25	27	28	27	27	26	28	29	25
<b>X7</b>	27	23	24	20	25	30	24	29	26	28	29
<b>X8</b>	20	20	22	20	20	23	22	24	21	24	20
<b>X9</b>	35	35	30	24	25	24	24	28	27	28	26
<b>Moyenne</b>	<b>29,44</b>	<b>26,11</b>	<b>25,33</b>	<b>23,44</b>	<b>25,22</b>	<b>25,56</b>	<b>24,44</b>	<b>25,00</b>	<b>24,11</b>	<b>26,11</b>	<b>25,56</b>
<b>ET</b>	<b>6,15</b>	<b>5,33</b>	<b>3,91</b>	<b>4,07</b>	<b>4,29</b>	<b>3,40</b>	<b>2,01</b>	<b>3,20</b>	<b>4,46</b>	<b>2,32</b>	<b>2,74</b>
<b>ESM</b>	<b>2,17</b>	<b>1,88</b>	<b>1,38</b>	<b>1,44</b>	<b>1,52</b>	<b>1,20</b>	<b>0,71</b>	<b>1,13</b>	<b>1,58</b>	<b>0,82</b>	<b>0,97</b>

**Tableau 12** : pourcentage de variation des quantités d'aliment prises alimentaire chez les rats expérimentaux (X) traités pendant **10 jours** par la leptine (10µg/100g de poids corporel).

%	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
<b>X1</b>	0	0	40	46,67	3,33	6,67	16,67	36,67	53,33	20,00	6,67
<b>X2/1</b>	0	33,33	27,78	30,56	36,11	33,33	30,56	33,33	33,33	36,11	33,33
<b>X2/2</b>	0	25,71	11,43	17,14	8,57	14,29	22,86	20,00	20,00	22,86	20,00
<b>X3</b>	0	8,33	8,33	0	12,5	0	12,5	8,33	4,17	0	0
<b>X5</b>	0	5,71	25,71	25,71	37,14	42,86	28,57	28,57	25,71	20	25,71
<b>X6</b>	0	4,35	8,70	17,39	21,74	17,39	17,39	13,04	21,74	26,09	8,70
<b>X7</b>	0	14,81	11,11	25,93	7,41	11,11	11,11	7,41	3,70	3,70	7,41
<b>X8</b>	0	0	10	0	0	15	10	20	5	20	0
<b>X9</b>	0	0	14,29	31,43	28,57	31,43	31,43	20,00	22,86	20	25,71
<b>Moyenne</b>	<b>0</b>	<b>10,25</b>	<b>11,48</b>	<b>17,78</b>	<b>11,69</b>	<b>9,45</b>	<b>14,03</b>	<b>11,83</b>	<b>15,15</b>	<b>7,69</b>	<b>10,59</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	<b>12,08</b>	<b>17,86</b>	<b>19,95</b>	<b>19,49</b>	<b>22,45</b>	<b>17,49</b>	<b>20,94</b>	<b>22,37</b>	<b>21,18</b>	<b>15,81</b>
<b>ESM</b>	<b>0</b>	<b>4,27</b>	<b>6,31</b>	<b>7,05</b>	<b>6,89</b>	<b>7,94</b>	<b>6,18</b>	<b>7,40</b>	<b>7,91</b>	<b>7,49</b>	<b>5,59</b>



**Tableau 13** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT3 des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 5 jours.

<b>FT3</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>T1</b>	5,35	2,16
<b>T2</b>	7,81	3,13
<b>T3</b>	5,03	1,95
<b>T4</b>	7,93	2,95
<b>T5</b>	7,24	2,62
<b>Moyenne</b>	<b>6,67</b>	<b>2,56</b>
<b>ET</b>	<b>1,38</b>	<b>0,50</b>
<b>ESM</b>	<b>0,69</b>	<b>0,25</b>

**Tableau 14** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT3 des rats expérimentaux (X) traités pendant **5 jours** par la leptine (8µg/100g de poids corporel).

<b>FT3</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>X1</b>	4,30	1,75
<b>X2</b>	9,25	3,59
<b>X3</b>	5,64	2,09
<b>X4</b>	5,55	1,98
<b>X5</b>	7,21	2,76
<b>Moyenne</b>	<b>6,39</b>	<b>2,43</b>
<b>ET</b>	<b>1,90</b>	<b>0,74</b>
<b>ESM</b>	<b>0,95</b>	<b>0,37</b>

**Tableau 15** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT3 des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.

<b>FT3</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>T1</b>	5,86	1,96
<b>T2</b>	5,68	1,81
<b>T3</b>	6,11	2,14
<b>T4</b>	5,08	1,60
<b>T5</b>	5,85	2,08
<b>Moyenne</b>	<b>5,71</b>	<b>1,92</b>
<b>ET</b>	<b>0,38</b>	<b>0,21</b>
<b>ESM</b>	<b>0,19</b>	<b>0,10</b>

**Tableau 16** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT3 des rats expérimentaux (X) traités pendant **10 jours** par la leptine (10µg/100g de poids corporel).

<b>FT3</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>X1</b>	4,81	1,69
<b>X2/1</b>	14	4,36
<b>X2/2</b>	7,51	2,07
<b>X3</b>	5,08	1,71
<b>X5</b>	5,08	2,08
<b>X6</b>	6,07	1,99
<b>X7</b>	9,84	3,17
<b>X8</b>	5,64	2,03
<b>X9</b>	4,93	1,747
<b>Moyenne</b>	<b>6,99</b>	<b>2,312</b>
<b>ET</b>	<b>3,092</b>	<b>0,88</b>
<b>ESM</b>	<b>1,093</b>	<b>0,31</b>

**Tableau 17** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT4 des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 5 jours.

<b>FT4</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>T1</b>	23,99	9,69
<b>T2</b>	40,31	16,15
<b>T3</b>	23,46	9,10
<b>T4</b>	35,57	13,24
<b>T5</b>	33,61	12,17
<b>moyenne</b>	<b>31,39</b>	<b>12,07</b>
<b>ET</b>	<b>7,41</b>	<b>2,85</b>
<b>ESM</b>	<b>3,70</b>	<b>1,43</b>

**Tableau 18** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT4 des rats expérimentaux (X) traités pendant **5 jours** par la leptine (8µg/100g de poids corporel).

<b>FT4</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>X1</b>	<b>23,038</b>	<b>9,38</b>
<b>X2</b>	<b>39,42</b>	<b>15,30</b>
<b>X3</b>	<b>24,70</b>	<b>9,16</b>
<b>X4</b>	<b>24,73</b>	<b>8,83</b>
<b>X5</b>	<b>27,35</b>	<b>10,50</b>
<b>Moyenne</b>	<b>27,85</b>	<b>10,63</b>
<b>ET</b>	<b>6,65</b>	<b>2,68</b>
<b>ESM</b>	<b>3,32</b>	<b>1,34</b>

**Tableau 19** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT4 des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.

<b>FT4</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>T1</b>	36,9	12,34
<b>T2</b>	40,2	12,85
<b>T3</b>	30	10,50
<b>T4</b>	31,6	9,47
<b>T5</b>	23,8	11,25
<b>Moyenne</b>	<b>32,5</b>	<b>11,28</b>
<b>ET</b>	<b>6,35</b>	<b>1,37</b>
<b>ESM</b>	<b>3,18</b>	<b>0,68</b>

**Tableau 20** : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de FT4 des rats expérimentaux (X) traités pendant **10 jours** par la leptine (10µg/100g de poids corporel).

<b>FT4</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>X1</b>	43,2	15,21
<b>X2/1</b>	50,4	15,70
<b>X2/2</b>	59,8	16,54
<b>X3</b>	29,7	10,03
<b>X5</b>	29,1	11,93
<b>X6</b>	26,1	8,56
<b>X7</b>	35	11,29
<b>X8</b>	38,7	13,97
<b>X9</b>	27,5	9,75
<b>Moyenne</b>	<b>37,72</b>	<b>12,55</b>
<b>ET</b>	<b>11,54</b>	<b>2,89</b>
<b>ESM</b>	<b>4,08</b>	<b>1,02</b>

**Tableau 21 :** Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de TSH des rats témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 10 jours.

<b>TSH</b>	<b>Valeurs absolues (pM/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (pM/L/100g)</b>
<b>T1</b>	0,037	0,0124
<b>T2</b>	0,072	0,0230
<b>T3</b>	0,232	0,0812
<b>T5</b>	0,072	0,0256
<b>Moyenne</b>	<b>0,10325</b>	<b>0,04</b>
<b>ET</b>	<b>0,09</b>	<b>0,03</b>
<b>ESM</b>	<b>0,05</b>	<b>0,02</b>

**Tableau 22 :** Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de TSH des rats expérimentaux (X) traités pendant **10 jours** par la leptine (10µg/100g de poids corporel).

<b>TSH</b>	<b>Valeurs absolues (µIU/L)</b>	<b>Valeurs relatives à 100g de PC (µIU/L/100g)</b>
<b>X1</b>	0,476	0,168
<b>X2/1</b>	0,177	0,055
<b>X2/2</b>	0,165	0,046
<b>X3</b>	0,397	0,134
<b>X5</b>	0,275	0,113
<b>X6</b>	0,223	0,073
<b>X7</b>	0,205	0,066
<b>X8</b>	0,226	0,082
<b>X9</b>	0,427	0,151
<b>Moyenne</b>	<b>0,286</b>	<b>0,099</b>
<b>ET</b>	<b>0,12</b>	<b>0,04</b>
<b>ESM</b>	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>

**Tableau 23:** Paramètres morphométriques de la thyroïde des rats témoins (T) recevant le NaCl (0.9%) et Expérimentaux (Exp.) traités par la leptine (10µg/100g de PC) pendant 10 jours. (C : hauteur des cellules, N\* : diamètre des noyaux, R : rapport nucléo-cytoplasmique)

Témoins	N*	C	R
1	3,7	7,4	0,5
2	1,85	3,7	0,5
3	3,7	5,55	0,6666667
4	3,7	7,4	0,5
5	1,85	3,7	0,5
6	5,55	9,25	0,6
7	3,7	7,4	0,5
8	3,7	9,25	0,4
9	5,55	9,25	0,6
10	3,7	7,4	0,5
11	1,85	3,7	0,5
12	3,7	7,4	0,5
13	5,55	9,25	0,6
14	3,7	11,1	0,3333333
15	3,7	7,4	0,5
16	3,7	9,25	0,4
17	3,7	9,25	0,4
18	5,55	9,25	0,6
19	5,55	9,25	0,6
20	5,55	11,1	0,5
21	3,7	9,25	0,4
22	3,7	7,4	0,5
23	3,7	9,25	0,4
24	3,7	7,4	0,5
25	5,55	9,25	0,6
26	5,55	7,4	0,75
27	5,55	9,25	0,6
28	5,55	9,25	0,6
29	5,55	9,25	0,6
30	5,55	9,25	0,6
31	3,7	7,4	0,5
32	3,7	7,4	0,5
33	3,7	5,55	0,6666667
34	5,55	9,25	0,6
35	3,7	9,25	0,4
36	3,7	9,25	0,4
37	3,7	9,25	0,4
38	5,55	9,25	0,6
39	5,55	9,25	0,6
40	5,55	9,25	0,6
41	5,55	11,1	0,5
<b>Moyenne</b>	<b>4,33</b>	<b>8,30</b>	<b>0,52</b>
<b>ET</b>	<b>1,14</b>	<b>1,80</b>	<b>0,09</b>
<b>ESM</b>	<b>0,18</b>	<b>0,28</b>	<b>0,01</b>

Exp.	N*	C	R
1	6,48	12,03	1,9
2	5,55	7,4	3
3	4,63	8,33	1,5
4	4,63	7,4	1,75
5	5,55	11,1	1
6	6,48	11,1	1,42
7	5,55	9,25	1,5
8	5,55	9,25	1,5
9	6,48	12,03	1,17
10	4,63	8,33	1,5
11	5,55	9,25	1,5
12	5,55	9,25	1,5
13	5,55	11,1	1
14	5,55	10,18	1,25
15	5,55	9,25	1,5
16	4,63	8,33	1,25
17	3,7	7,4	1
18	5,55	10,18	1,25
19	4,63	9,25	1
20	4,63	9,25	1,08
21	3,7	7,4	1,33
22	5,55	9,25	1,5
23	4,63	8,33	1,25
24	4,63	8,33	1,25
25	5,55	10,18	1,25
26	4,63	8,33	1,25
27	4,63	9,25	1
28	5,55	10,18	1,25
29	4,63	9,25	1
30	5,55	9,25	1,5
31	4,63	9,25	1,08
32	5,55	10,18	1,25
33	3,7	9,25	0,67
34	3,7	9,25	0,67
35	4,63	9,25	1
39	4,63	7,4	2
40	4,63	6,48	2,5
41	5,55	9,25	1,5
42	4,63	7,4	1,75
43	5,55	9,25	1,5
44	5,55	8,33	2,25
<b>Moyenne</b>	<b>5,04</b>	<b>9,07</b>	<b>1,39</b>
<b>ET</b>	<b>0,70</b>	<b>1,34</b>	<b>0,42</b>
<b>ESM</b>	<b>0,09</b>	<b>0,17</b>	<b>0,05</b>

