

REPUBLIQUE ALGERIENE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE HOUARI BOUMEDIENNE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
Faculté des sciences biologiques



En vue de l'obtention du diplôme de MAGISTER
EN : SCIENCES DE LA NATURE
Spécialité : Physiologie et Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique

Par : MORZOUGLAL Nawel

THEME :

**L'EFFET DE LA LEPTINE SUR L'AXE CORTICOTROPE
CHEZ LE RAT WISTAR ADULTE MALE**

Soutenu publiquement, le 15/03/2011, devant le jury composé de :

Mme KHAMMAR F.	Professeur à l'USTHB.....	Présidente
Mme HADJ BEKKOUCHE F.	Professeur à l'USTHB.....	Directeur de Mémoire
Mme OMARI N.	Maître de Conférences A, à l'USTHB...	Examinatrice
Mme HAMOULI Z.	Maître de Conférences A, à l'USTHB...	Examinatrice
M SOLTANI Y.	Maître de Conférences A, à l'USTHB...	Examinateur

REMERCIEMENTS

J'exprime mes sincères remerciements à Madame le professeur **HADJ BEKKOUCHE F.**, qui durant toute cette période m'a fait profiter de son inestimable expérience, qui m'a encadrée et soutenue dans la réalisation de ce travail au cours de mon passage au laboratoire d'ENDOCRINOLOGIE de la faculté des sciences biologiques « **USTHB** ».

Je tiens à remercier vivement Madame le professeur **KHAMMAR F.**, 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.

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

Mes sincères remerciements vont aussi à Madame **HAMOULI Z.** et Monsieur **SOLTANI Y.**, maîtres de conférences, pour avoir accepté d'évaluer mon travail, et pour toute l'aide et conseils pratique qu'ils m'ont prodigué, ainsi qu'à toute l'équipe du laboratoire d'ENDOCRINOLOGIE.

Je remercie aussi toute l'équipe de matrice extra- cellulaire, et mes amis. Je ne pourrai trouver un plus grand espace pour remercier toute les personne qui mon soutenue, de prés ou de loin, et qui mon aidée dans mon travail.

Dédicace

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

Je dédie mon mémoire de magister, à mon mari et mon fils « IMAD » qui a donné un autre sens à ma vie, à mes parents qui m'ont soutenue tout au long de mes études et qui ont su faire ressortir le meilleur en moi; à mes frères et sœurs.

Je dédie également ce travail à mes beaux parents, beaux frères et sœurs.

A toutes les personnes qui m'aiment, je dédie mon modeste mémoire de magister.

RESUME

Les rats Wistar mâles adultes ont fait l'objet de notre étude afin de déterminer l'influence de la leptine, hormone synthétisée par les cellules adipeuses intervenant dans la régulation du métabolisme énergétique, sur l'axe corticotrope (les glandes surrénales) par injection intrapéritonéale de cette hormone à raison de 12µg/100g de poids corporel pendant 6 jours.

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. Les glandes surrénales des animaux sont prélevées et fixées au Bouin Hollande pour une étude structurale.

Différents paramètres sont analysés ; le poids corporel des rats, le poids et la structure des glandes surrénales et les taux de l'ACTH libre au niveau plasmatique.

Le traitement par la leptine durant l'expérimentation influence l'évolution du poids corporel pendant 6 jours à raison de 12µg/ 100g de poids corporel. Ce traitement, influence très significativement l'évolution du poids absolu des glandes surrénales des rats traités et l'évolution du poids relatifs de ces glandes est peu significative.

Après 6 jours de traitement par la leptine chez le rat Wistar, la variation des taux plasmatiques d'ACTH n'est pas significative.

L'étude histo-morphométrique de la glande surrénale chez les animaux traités par la leptine à raison de 12µg/100g de poids corporel pendant 6 jours nous a permis de mettre en évidence d'une prolifération cellulaire de la zone réticulée vers la médullosurrénale par rapport aux animaux témoins avec l'atrophie de cette médullosurrénale, la variation du rapport nucléo-cytoplasmique est non significative.

Ces résultats indiquent probablement une stimulation de la glande surrénale mais par d'autres voies (variation des taux d'ACTH non significative), pour confirmer non résultats, il faut doser la corticostérone.

Mots clés : rats, leptine, ACTH, corticostérone, obésité, glandes surrénales.

ABREVIATIONS

aa : acide aminée
Å: Angström
A: Adrénaline
ACTH: Adreno CorticoTropic Hormone
ADH: Vasopressin
ADN: Acide DésoxyriboNucléique
AMP: Adénosine Mono Phosphate
AMPc: Adénosine Mono Phosphate cyclique
AMPK: 5'-AMP-activated protein kinase
AR: Androgen Receptor
ARN: Acide Ribo Nucléique
ARNm: Acide RiboNucléique messenger
ATP: Adenosine TriPhosphate
Ca⁺⁺: Calcium
CCK: CholécystoKinine
COMT: Catéchol-Oxy Méthyl Transférase
CRH: Corticotropin-Releasing Hormone
DA1, DA2: Dopamine receptor
DBD: DNA Binding Domain
DβH: Dopamine β-Hydroxylase
DOPA : Dihydroxy Phenyl Alanine
3D : trois Dimensions
E : Animaux expérimentaux traités par la leptine
EDTA: Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid
ENaC : Canal Epithéliale à sodium
ESM : Erreur Standard à la Moyenne
g : gramme
µg : microgramme
G : Grossissement
GR: Glucocorticoid Receptor
GRE: Glucocorticoid Response Element
nGRE: negatif Glucocorticoid Response Element
GT : Glucose Transporter
GluT4 : Glucose Transporter 4
HSP: heat Shock Protein
IL6: Interleukine 6
IP3: Inositol triphosphate
IRS 1 et 2: Insulin Receptor Substrate
JAK: Janus Kinase.
Kda: Kilo Dalton
LBD: Ligand Binding Domain
MAO: Mono Amine Oxydase
MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase
MR: Mineralocorticoid Receptor
MS: Médullo-Surrénale

mmol : millimole
NA : Noradrénaline
NaCl : Chlorure de Sodium
Nt : N terminal
Ob: gène codant pour la leptine
Ob-R : Récepteur de la leptine.
Phe: Phenylalanine
Phe Hydroxylase: Phenylalanine Hydroxylase
PI3K: Phosphatidyl Inositol-3 Kinase
PNMT : Phényléthanolamine NMéthyl Transférase
PSA : Pression Sanguin Arterial
POMC : Propio-mélanocortine
Protéine Gi: Protéine G inhibitrice
Protéine Gs: Protéine G stimulatrice
PTP1B: Protéine Tyrosine Phosphatase 1B
REL : Réticulum Endoplasmique Lisse
SAM: S Adénosyl Méthionine
SHP-2: Src Homology 2
SNC: Système Nerveux Central
SNS: Système Nerveux Sympathique
SOCS: Suppressors of Cytokine Signalling
SRA : Système Rénine Angiotensine
STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription
T: Témoin.
TH: Tyrosine Hydroxylase
Trp- Ser: Tryptophane-Serine

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
A_ LA LEPTINE :	
I. Découverte de la leptine.....	2
II. Données structurales.....	2
III. Données physiologiques	
1. Caractéristiques du gène Obese.....	3
2. Biosynthèse et la sécrétion.....	3
3. Régulation de la synthèse.....	4
4. Récepteurs de la leptine	
4.1. Isoforme longue ObRb.....	5
4.2. Isoforme courte.....	5
4.3. Isoforme circulante.....	5
5. Mécanisme d'action de la leptine	
5.1. La voie des STAT.....	6
5.2. La voie des MAPK.....	7
5.3. La voie IRS/PI3K.....	7
IV. Rôle de la leptine.....	8
_ Action sur l'axe corticotrope.....	9
B_ AXE CORTICOTROPE :	
I. Description de l'axe corticotrope	10
II. Glandes surrénales	
1. Rappels anatomiques et histologiques	
1.1. La corticosurrénale.....	11
1.2. La médullosurrénale.....	12
2. Les hormones corticales	
2.1. Synthèse.....	12
2.2. Régulation de sécrétion des corticoïdes	
_ Les glucocorticoïdes.....	13
_ L'aldostérone.....	14
2.3. Transport des hormones.....	15
2.4. Catabolisme.....	15
2.5. Récepteurs et mode d'action.....	15
2.6. Rôles des corticostéroïdes.....	17
3. Les catécholamines	
3.1. Synthèse.....	18
3.2. Régulation de sécrétion des catécholamines.....	19
3.3. Transport des hormones.....	20
3.4. Catabolisme.....	20
3.5. Récepteurs et mode d'action.....	20
CHAPITRE 2: MATERIEL ET METHODES	
I. Matériel biologique.....	23
II. Expérimentation.....	23
III. Dosage Immunoradiométrique de l'ACTH.....	23

IV. Histologie	
. <i>Fixation</i>	24
. <i>Déshydratation</i>	24
. <i>Éclaircissement</i>	24
. <i>Imprégnation</i>	24
. <i>Inclusion</i>	24
. <i>Réalisation des coupes</i>	24
. <i>Déparaffinage et hydratation des coupes</i>	24
. <i>Coloration</i>	24
. <i>Observation des lames</i>	25
V. Analyse statistiques des données.....	25

CHAPITRE 3: RESULTATS

I. Evolution pondérale	
1. rats témoins.....	27
2. rats expérimentaux.....	27
3. comparaison entre témoins et traités	27
II. Evolution pondérale des glandes surrénales	
1. surrénales gauches.....	29
2. surrénales droites.....	29
3. comparaison entre les poids des glandes surrénales témoins et traités.....	29
III. Etude morphométrique.....	31
IV. Histologie des glandes surrénales	
Figure 1.....	34
Figure 2.....	35
V. Dosage de l'ACTH.....	36

CHAPITRE 4: DISCUSSION

I. Variations pondérales.....	38
II. Histologie des glandes surrénales.....	39
III. Concentration plasmatique de l'ACTH.....	40

CONCLUSION ET PERSPECTIVES	42
---	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43
--	----

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INDEX

ANNEXES

INTRODUCTION

La leptine est une hormone polypeptidique, elle est sécrétée principalement par les adipocytes et joue un rôle fondamental dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, en agissant directement au niveau de l'hypothalamus et des tissus périphériques. La leptine est de 146 acides α aminés (16 Kda codée par le gène *Ob*), découverte en 1994 par ZHANG *et al.*

Depuis sa découverte la leptine a fait l'objet de nombreuses études pour déterminer son rôle exact dans la régulation de la prise alimentaire et la physiopathologie de l'obésité; son absence pourrait être à l'origine d'une obésité chez l'homme ou chez les rongeurs (CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999).

Elle intervient sur la reproduction et la croissance (CASANUEVA et DIEGUEZ, 1999). Elle joue un rôle inhibiteur sur l'axe corticotrope (HALAAS *et al.*, 1995 ; HEIMAN *et al.*, 1997). Elle inhibe la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes par son effet direct sur la corticosurrénale ou empêche leur sécrétion induite par l'ACTH (BORNSTEIN *et al.*, 1997 ; HEIMAN *et al.*, 1997). L'effet de la leptine dans la régulation de la balance énergétique nécessite la présence de glandes surrénales intactes (ZAKRZEWSKA *et al.*, 1997).

Notre travail est axé sur l'influence de la leptine sur la structure de la glande surrénale chez le rat blanc mâle d'âge adulte.

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

RAPPELS

BIBLIOGRAPHIQUES

A. LA LEPTINE :

I. DECOUVERTE DE LA LEPTINE :

Pour la majorité des animaux, la dépense énergétique est continue alors que les apports alimentaires sont ponctuels, impliquant ainsi la nécessité d'un système d'accumulation/libération d'énergie.

En 1942, Hetherington et Ranson puis en 1951, Anand et Brobeck montrent que des lésions au niveau de l'hypothalamus, chez le rat, induisent un déséquilibre de la balance énergétique (HETHERINGTON et RANSON, 1942 ; ANAND et BROBECK, 1951).

En 1953, Kennedy a proposé « la théorie lipostatique », en se basant sur les hypothèses de lésion hypothalamique, dont une boucle de rétrocontrôle est mise en jeu reliant le tissu adipeux blanc et le cerveau. Ainsi, un facteur issu du tissu adipeux a pour fonction d'informer le système nerveux central de l'état des réserves énergétiques corporelles (KENNEDY, 1953); cette théorie est confirmée par d'autres auteurs (COLEMAN et HUMEL, 1969 ; COLEMAN, 1973).

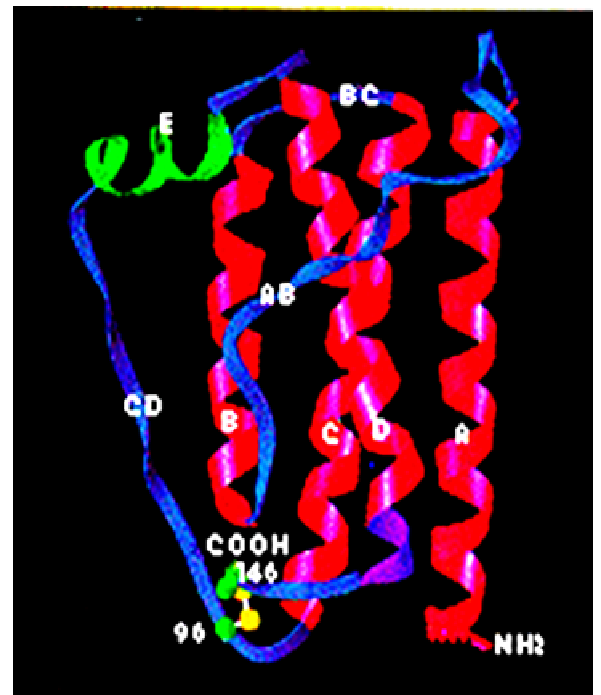
En 1994, Zhang et al ont identifié le gène Ob et en 1995, par Halaas et al, la protéine codée par ce gène a été caractérisée et nommée « leptine » du mot grec leptos=mince.

Chez les vertébrés, la capacité à stocker des quantités suffisantes de triglycérides (réserves à haute densité énergétique) dans le tissu adipeux assure leur survie lors de longues périodes de restriction alimentaire; cependant, un excès de tissu adipeux peut être préjudiciable à l'animal, et un système physiologique complexe s'est développé pour réguler les réserves adipeuses et la balance énergétique (FRIEDMAN et HALAAS, 1998).

II. DONNEES STRUCTURALES :

Figure 1:

Structure tridimensionnelle de la leptine E 100; aux dimensions approximatives de 20 Å x 25 Å x 45 Å, elle est caractérisée par 4 hélices alpha antiparallèles (A, B, C, D) connectées par 3 boucles AB, BC, CD flexibles forment un cylindre hydrophobe rigide. (D'après ZHANG *et al.*, 1997). La boucle CD contenant une petite hélice E. Elle comporte trois sites d'interaction avec son récepteur (I, II et III), le site II étant essentiel à la liaison alors que les deux autres participent aux phénomènes de transduction. De part sa structure et son système d'interaction avec le récepteur (PEELMAN *et al.*, 2004)



L'étude structurale de la leptine a été difficile, en raison de sa capacité à s'agrèger facilement, empêchant ainsi le processus de cristallisation. L'équipe de Schevitz en 1997 a contourné ce problème en utilisant une leptine mutante E100 dans laquelle le tryptophane en position 100 est remplacé par une glutamine. Cette mutation permet seulement la cristallisation sans modifier l'activité biologique de la leptine.

Selon certaines études, il a été possible de déterminer l'activité biologique *in vivo* et les capacités de liaison au récepteur *in vitro* de différentes portions de la molécule (IMAGAWA *et al.*, 1998). Cependant, il semble que la séquence N-terminale (94 aa) soit essentielle aux activités biologiques et à la liaison au récepteur, 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). La séquence C-terminale (51 aa) serait également importante pour accroître l'activité de la région amino-terminale.

III. DONNEES PHYSIOLOGIQUES :

1. Caractéristiques du gène Ob :

Le gène obèse est situé sur le chromosome 7q31.3 (chez l'homme). La séquence codante de la protéine leptine code pour un ARNm de 4,5 Kb. Chez la souris, la taille totale du gène obèse est de 20 Kb (HE *et al.*, 1995). Chez l'homme, le gène obèse mesure environ 20 Kb (ISSE *et al.*, 1995).

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).

2. Biosynthèse et sécrétion :

Les études de CAMISOTTO *et al.*, 2006, par immunohistochimie en microscopie électronique ont permis de mettre en évidence le passage de la leptine par différents compartiments : la leptine est présente dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER), dans le Golgi et dans de nombreuses vésicules localisées le long de la membrane plasmique. La biosynthèse de la leptine suit donc la voie classique de synthèse des protéines de sécrétion. La protéine est intégrée pendant sa traduction dans la citerne du RER grâce à sa séquence signal, puis elle transite dans les citernes du RER où elle acquiert sa conformation définitive. Elle est ensuite exportée vers le Golgi où elle ne subit qu'un bref passage du fait de son absence de glycosylation (BRAUN, 2002).

La leptine est une protéine constituée de 167 aa (18Kda). Elle perd un peptide signal de 2 Kda (21 aa) pour libérer une protéine de 16 Kda constituée de 146 aa (forme circulante) (BARBIER *et al.*, 2000 ; REIDY et WEBER, 2000); 67% de sa séquence peptidique est conservée entre les différentes espèces étudiées à ce jour ; l'homologie entre la leptine de rat et de la souris est de 83%, et entre la leptine de souris et humaine est de 84% (ZHANG *et al.*, 1997). 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 ;).

En 1995, BRYANT *et al.* ont établi les différentes structures 3D potentielles de la leptine, et recherché des similitudes dans des banques de données adaptées. Ces auteurs suggèrent que le produit du gène *obèse* code pour une protéine pouvant adopter une structure similaire aux cytokines_hélicoïdales de type Interleukine-6 (IL-6).

La leptine est synthétisée majoritairement dans le tissu adipeux blanc et à des degrés moindres dans le tissu adipeux brun (ZHANG *et al.*, 1994), le placenta (HOGGARD *et al.*, 1997), le muscle (WANG *et al.*, 1998), l'épithélium gastrique (BADO *et al.*, 1998), la moelle osseuse (LAHARRAGUE *et al.*, 1998). Mais cette leptine n'a d'action que dans des conditions physiologiques particulières comme en réponse à l'infusion de la glucosamine au niveau du muscle (WANG *et al.*, 1998).

3. Régulation de la synthèse : (Figure 2)

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

Contrairement à l'animal, on observe une différence significative de la leptinémie entre l'homme et la femme (SAAD *et al.*, 1997) ; la testostérone inhibe l'expression de la leptine (JOCKENHOVEL *et al.*, 1997), contrairement à l'œstrogène qui l'augmente ou simplement peut ne pas avoir d'effet (CASABIELL *et al.*, 1998).

D'autres hormones influencent cette expression soit en l'augmentant (insuline, glucocorticoïdes) soit en la diminuant (hormones thyroïdiennes, hormone de croissance) (CONSIDINE et CARO, 1997; BAILE *et al.*, 2000). La régulation de la synthèse de la leptine est principalement étudiée dans l'adipocyte et la sécrétion de leptine est étroitement corrélée à l'état des réserves adipeuses ainsi qu'aux apports et aux dépenses caloriques de l'organisme. De nombreuses études chez l'homme et la souris confirment cette corrélation (ISHIOKA *et al.*, 2002; SAGAWA *et al.*, 2002; JEUSETTE *et al.*, 2005).

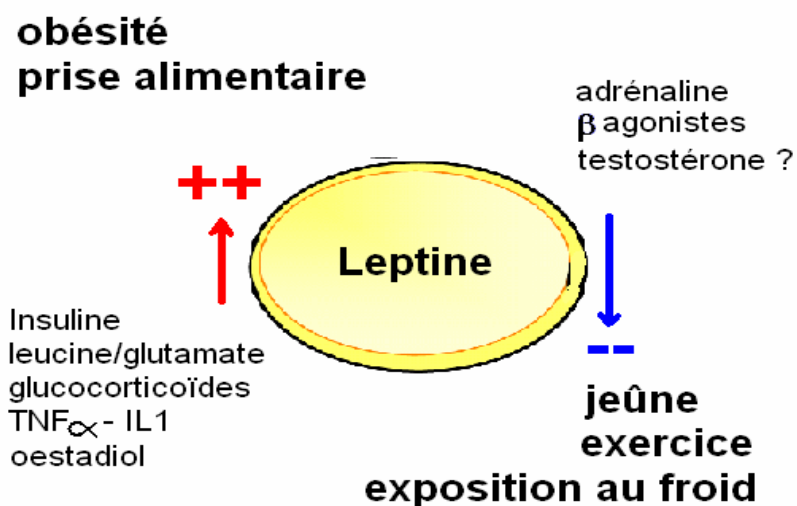


Figure 2: Régulation de la sécrétion de leptine
(VALET, INSERM -UPS U586.)

4. Récepteurs de la leptine : (Figure 3)

L'équipe de Tepper a été la première à isoler et cloner le récepteur de la leptine (ObR) (TARTAGLIA *et al.*, 1995). Le récepteur de la leptine appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe I comprenant notamment les récepteurs aux interleukines 2, 3, 4, 6,7, à la GH, à la prolactine et l'érythropoïétine.

Toutes les isoformes d'ObR ont un domaine extracellulaire amino-terminal de 816 aa possédant le site de liaison du ligand, un domaine fibronectine de type III, un pont disulfure indispensable à l'interaction avec la leptine ainsi que le motif Trp_Ser_X_Trp_Ser caractéristique de la famille des récepteurs de cytokines de classe I (KISHIMOTO *et al.*, 1994; AHIMA et FLIER, 2000). Les différents isoformes sont classés en :

4.1. Isoforme longue ObRb : son domaine intracellulaire carboxy-terminal est composé de 302 résidus (CHEN *et al.*, 1996), son rôle prépondérant est l'établissement des voies de signalisation induites par la leptine. Initialement, l'expression d'ObRb n'avait été montrée qu'au niveau central ; cependant quelques études montrent la présence d'ObRb au niveau de la médullo-surrénale, du rein, du poumon, du muscle et du foie (HOGGARD *et al.*, 1997 (foetus de souris) ; TSUCHUJA *et al.*, 1999 ; KIM *et al.*, 2000).

4.2. Isoformes courtes :

-ObRa : est impliquée dans le transport actif de la leptine du sang vers le cerveau, exprimée en grand nombre au niveau des microvaisseaux cérébraux et du plexus choroïde (BJORBAEK *et al.*, 1998). *In vitro*, ObRa transporte la leptine au travers des cellules de rein par transcytose (HILEMAN *et al.*, 2000). ObRa semble exprimée dans l'ensemble des tissus périphériques

De plus il a été montré *in vitro* que ObRa permettait le transport spécifique de la leptine à travers des cellules polarisées, du pôle apical vers le pôle basal (HILEMAN *et al.*, 2000).

-ObRc, ObRd, ObRf : moins exprimées qu'ObRa, leurs séquences sont faiblement conservées entre les espèces (AHIMA et FLIER, 2000), le rôle est mal défini; mais, HILEMAN *et al.*, 2002, suggèrent que ObRc a un rôle identique à ObRa .

4.3. Isoforme circulante ObRe : ne possède ni le domaine transmembranaire ni le domaine intracellulaire de ObR, correspond à la protéine de liaison soluble de la leptine « Binding Protein » (LI *et al.*, 1998).

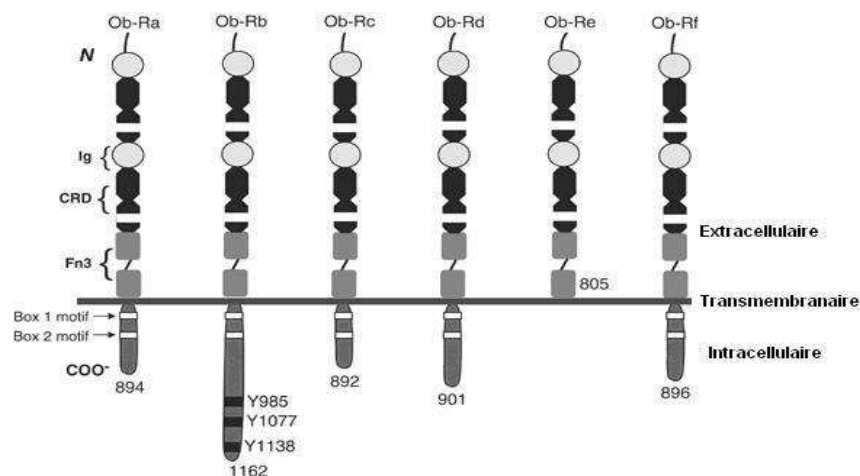


Figure 3: Les différentes isoformes du récepteur à la leptine (CEDDIA, 2005)

5. Mécanisme d'action de la leptine :

ObR est présent au niveau de la membrane plasmique sous la forme de monomères ou d'homodimères. L'interaction entre la leptine et ObR induit la formation de complexes tétramériques (DEVOS *et al.*, 1997).

L'activation complète d'ObR ne peut pas avoir lieu que par l'intermédiaire de protéines à activité tyrosine kinase: les JAK (IHLE et KERR, 1995 ; TARTAGLIA *et al.*, 1997) qui sont constitutivement associées aux récepteurs de cytokines *via* les séquences conservées Box1 (ObRb, ObRs) et Box2(ObRb) (BEHRMANN *et al.*,2004).

L'ObR n'interagit qu'avec JAK2 (GHILARDI et SKODA, 1997); JAK2 peut être activé à la fois par ObRb et ObRs, du moins *in vitro* (BJORBAEK *et al.*, 1997 ; MURAKAMI *et al.*,1997).

Une fois activée, JAK2 phosphoryle le domaine intracellulaire du récepteur au niveau de plusieurs résidus tyrosine : Y985, 1077,1138 ; chaque tyrosine phosphorylée permet le recrutement de protéines adaptatrices spécifique possédant un domaine « SH2 » ; ces tyrosines phosphorylées permettent l'initiation des différentes voies de signalisation (ZHOU *et al.*, 1993).

5.1. La voie des STAT :(Figure 4)

les STAT sont des facteurs de transcription activés par l'ensemble des cytokines (LEVY et DARNELL, 2002), elles sont recrutées *via* leur domaine SH2 par ObRb uniquement, au niveau des tyrosines phosphorylées Y1077 et 1138 (BAUMANN *et al.*, 1996). Les STAT s'assemblent ensuite en homodimères et effectuent une translocation nucléaire. Chez l'homme et les rongeurs, la leptine active STAT3 dans les principaux tissus impliqués dans le contrôle de la balance énergétique :

L'hypothalamus (VAISSE *et al.* ,1996), les îlots de langerhans (MORTON *et al.*, 1999), le tissu adipeux (BENDINELLI *et al.*,2000), le muscle et le foie (KIM *et al.*,2000).

STAT3 n'est recrutée que par Y1138 (ZABEAU *et al.*, 2003; MARTIN et MEYER, 2004; AHIMA, 2005).

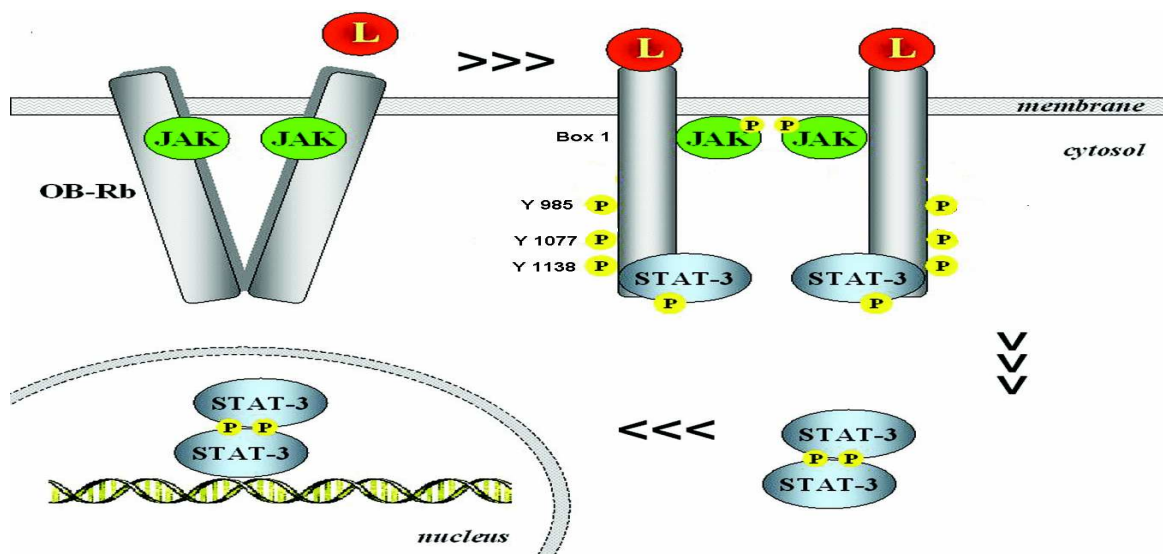


Figure 4: cascade réactionnelle JAK / STAT (FRUHBECK *et al.*, 2006)

5.2. La voie des MAPK :(Figure 5):son rôle est important dans l'homéostasie énergétique de la cellule. Les MAPK sont activées par la leptine *via* ObRb et plus faiblement *via* ObRs (BJORBAEK *et al.*, 1997). Le résidu tyrosine Y985 recrute la protéine SHP-2 (LI et FRIEDMAN *et al.*, 1999) ou par JAK2 ; ainsi, SHP-2 recrute la protéine adaptatrice Grb-2 (BANKS *et al.*,2000) qui active la protéine membranaire SOS qui à son tour phosphoryle une autre protéine membranaire Ras (déclencheur de la cascade des MAPK). L'activation de la protéine SHP-2 est indispensable pour une activation maximale de cette voie de signalisation (BJORBAEK *et al.*, 2000).

In vitro le recrutement et l'activation de SHP-2 inhibe l'activation de STAT3 (BATES et MYERS, 2003).

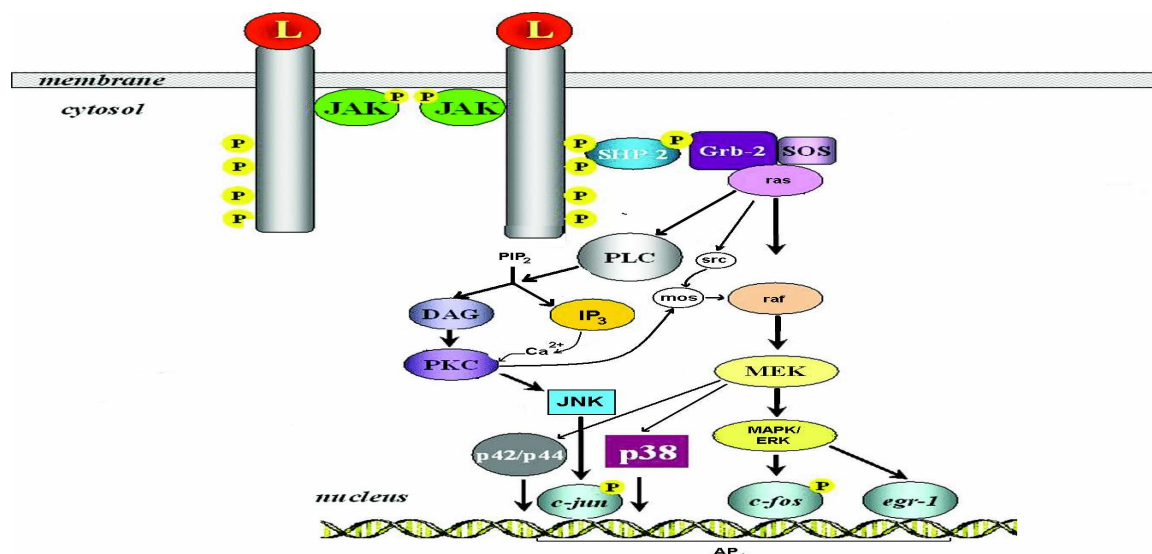


Figure 5: cascade réactionnelle MAPK / ERK (FRUHBECK *et al.*, 2006)

5.3. La voie IRS/PI3K : Au niveau des neurones hypothalamiques, cette voie régule les canaux potassiques ATP dépendantes et régule l'expression et la sécrétion des neuropeptides hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la balance énergétique (ZHAO *et al.*, 2002), elle peut être activée en réponse à la leptine par ObRs et ObRb. IRS1/2 est activé par l'intermédiaire de JAK2 et active en réponse la PI3K (NISWENDER et SCHWARTZ, 2004). Selon les tissus la leptine et l'insuline agissent en synergie ou de façon opposée sur la voie IRS/PI3K (SZANTO et KAHN, 2000; CARVALHEIRA *et al.*, 2001; BENOMAR *et al.*, 2005; HENNIGE *et al.*, 2006).

Outres ces trois voies principales, la leptine participe à la régulation du système du monoxyde d'azote NO (KIMURA *et al.*, 2000). D'autre part, elle peut activer l'AMPK qui joue un rôle important dans le contrôle de la prise alimentaire au niveau hypothalamique (MINOKOSHI *et al.*, 2004),

Mais ces voies de signalisation sont régulés par un feedback installé par :

- les protéines SOCS: la transcription des gènes codant pour les protéines SOCS est activée par les protéines STAT; une fois synthétisées, les SOCS inhibent en retour les protéines STAT, JAK et par conséquent les voies MAPK et IRS/PI3K. Une déficience en SOCS conduit à une plus grande sensibilité à la leptine et à une résistance à l'obésité induite par l'alimentation (HOWARD *et al.*, 2004).

- la PTP1B: sa cible principale est JAK2 dont elle inhibe l'activation et inhibe IRS.

IV. ROLE DE LA LEPTINE :

La leptinémie est un marqueur de l'état de la balance énergétique et le principal rôle de la leptine est de réguler les apports et les dépenses de l'organisme afin d'assurer le maintien de l'homéostasie énergétique. La leptine permet de réguler la prise alimentaire en fonction des besoins de l'organisme grâce à son action centrale au niveau de l'hypothalamus (COWLEY *et al.*, 2001; SAHU, 2004).

Sur le métabolisme : elle régule la mobilisation et le stockage de l'énergie en agissant directement sur les adipocytes et régule l'utilisation périphérique du glucose en agissant directement sur le tissu musculaire au même titre que l'insuline, dont elle pourrait également réguler la sécrétion : la stimulation de la voie PI3K entraîne l'activation des enzymes impliquées dans la glycolyse (PFK2) et la glycogénogénèse (Glycogène Synthase) ainsi que la translocation membranaire du transporteur spécifique du glucose, GluT4 (CEDDIA, 2005). L'activation de l'AMPK participe également à la translocation de GluT4 mais se traduit principalement par une forte régulation du métabolisme lipidique.

La leptine agit également au niveau du foie dans lequel elle s'oppose à l'accumulation des graisses, principalement en inhibant la transcription de l'enzyme steryl CoA desaturase 1 (SCD 1), qui catalyse la biosynthèse des acides gras mono-insaturés (COHEN, 2002).

Ainsi, elle permet d'adapter la quantité d'énergie circulante aux besoins du métabolisme.

En situation d'hypoleptinémie, qui traduit un défaut d'apport énergétique ou des réserves adipeuses trop faibles, elle réduit la dépense d'énergie globale et favorise la reconstitution des réserves, notamment en diminuant l'activité des axes gonadotrope et somatotrope (HEIMAN *et al.*, 1997 ; LA PAGLIA *et al.*, 1998 ; WATANOBE et HABUS, 2002; CHAN *et al.*, 2003) et thyroïdienne (POPOVIC et DUNTAS, 2005), et en inhibant les voies oxydatives dans le muscle et le tissu adipeux.

Au contraire un état d'hyperleptinémie provoque une augmentation du métabolisme de base, conséquence d'une activation de système sympathique (TRAYHURN *et al.*, 1995), de la thermogénèse et des voies oxydatives en général, qui permet à l'organisme de mobiliser et d'utiliser l'excédent d'énergie. Ainsi, la leptine assure la conservation physiologique d'une quantité de réserves énergétiques malgré les variations de l'apport alimentaire et protège ainsi l'organisme du jeûne et de l'obésité.

Un état d'euleptinémie, qui traduit un état d'équilibre de la balance énergétique et un état des réserves adéquat, constitue un facteur permissif pour la fonction de reproduction, chez l'homme (CHAN *et al.*, 2005), autorisant celle-ci seulement lorsque l'organisme est capable de supporter le déroulement d'une gestation (CERVERO *et al.*, 2006; HAUGUELD-DEMOUZON *et al.*, 2006).

Elle joue un rôle important dans les réponses inflammatoire et immune (SANNA *et al.*, 2003; BERNOTIENE *et al.*, 2006 ; OTERO *et al.*, 2006) Elle participe également à la régulation de la pression artérielle (RAHMOUNI et HAYNES, 2004, SCHLZE et KRATZSCH, 2005; KNUDSON *et al.*, 2005) et du métabolisme osseux (COHEN, 2006; ALLISON *et al.*, 2007), *via* son action sur le système nerveux sympathique.

Enfin elle possède des capacités mitogéniques et angiogéniques si bien qu'un rôle dans l'angiogénèse et la cancérogenèse est fortement suspecté (CLEARY *et al.*, 2004 ; GOODWIN *et al.*, 2005 ; GAROFALO et SURMACZ, 2006).

-Action sur l'axe corticotrope :

Les souris *Ob/Ob* ont une concentration de corticostérone circulante élevée malgré une fonction surrénalienne normale. L'administration prolongée de la leptine à ces souris provoque une normalisation de la corticostérone plasmatique ce qui suggère un rôle inhibiteur de la leptine sur l'axe corticotrope (HALAAS *et al.*, 1995 ; HEIMAN *et al.*, 1997) ; chez les souris, l'administration de la leptine atténue l'augmentation de l'ACTH et de la corticostérone induite par le jeûne (BAUDIN, 2000) . Par opposition, chez l'homme la déficience en leptine n'est pas associée à une augmentation du cortisol et la légère augmentation du cortisol associée au jeûne n'est pas corrigée par l'administration de la leptine (CHAN *et al.*, 2003 ; LICINIO *et al.*, 2004).

Elle inhibe la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes par son effet direct sur la corticosurrénale ou empêche leur sécrétion induite par l'ACTH (BORNSTEIN *et al.*, 1997 ; HEIMAN *et al.*, 1997) .

In vitro, des études montrent que les glucocorticoïdes augmentent les ARNm de la leptine entraînant ainsi l'augmentation de sa sécrétion; l'augmentation de la concentration de la leptine inhibent l'activité des glandes surrénales par l'inhibition de la CRH hypothalamique et directement par la suppression de la sécrétion du cortisol liée à la présence des ObRb au niveau du cortex surrénalien (YORK ,1992 ; SLIEKER *et al.*, 1996 ; PRALONG *et al.*, 1998)

Chez des rats ayant subi une surrénalectomie, la prise alimentaire diminue accompagnée d'une perte de poids très importante, mais un traitement par les glucocorticoïdes restaure une réponse normale à la leptine ; l'influence de la corticostérone dans la régulation de la balance énergétique s'observe dans la capacité d'inverser les effets de la surrénalectomie (SOLOMON et MAYER, 1973 ; YORK et GODBOLE, 1979; CASTONGUAY *et al.*, 1986 ; ROMSOS *et al.*, 1987 ; TOKUNAGA *et al.*, 1989 ; TOKUYAMA et HIMMS-HAGEN, 1989; ROMSOS, 1991 ; ZAKRZEWSKA *et al.*, 1997).

L'effet de la leptine dans la régulation de la balance énergétique nécessite la présence de glandes surrénales intactes.

Les neurones à CRH font partie des cibles de la leptine dans le noyau para ventriculaire de l'hypothalamus. Plus exactement, la libération de CRH est stimulée par MSH α qui est lui-même libéré en réponse à une augmentation de la leptinémie. On s'attendrait donc à un effet stimulateur de la leptine sur l'axe corticotrope. L'effet contraire observé semble être expliqué par la modification de l'expression des récepteurs à CRH (HUANG *et al.*, 2006).

B. L'AXE CORTICOTROPE :

I. DESCRIPTION DE L'AXE CORTICOTROPE:

Sous l'effet de conditions stressantes, l'axe corticotrope est activé : l'hypothalamus libère la CRH qui stimule les cellules corticotrope de l'hypophyse pour libérer l'ACTH qui à son tour stimule les glandes surrénales. Cet axe comprend quatre parties :

1. Le système limbique:

C'est la partie du système nerveux central qui se situe à la base du cerveau, il comprend la région septale, le fornix, l'hippocampe, le complexe amygdalien et les cortex insulaire et fronto-orbitaire postérieur. Il contrôle le comportement, les émotions, la motivation. Il intervient également dans la régulation de conditions internes de l'organisme tel que la température corporelle, la sensation de faim et de soif, l'équilibre osmotique. C'est une zone de perception des stimuli externes qui joue un rôle dans le déclenchement des réactions en stimulant l'hypothalamus auquel il est lié par un ensemble de neurones.

2. L'hypothalamus:

C'est la partie du cerveau qui assure le lien entre le système nerveux et le système hormonal.

L'hypothalamus se trouve régulé par le système limbique. Il joue un rôle primordial dans les fonctions végétatives et endocrines de l'organisme ainsi que dans les comportements émotionnel et alimentaire. Il intervient dans le maintien de l'homéostasie hormonale et dans les réponses adaptatives du système endocrinien face aux situations de stress (CONTEDEVOLX *et al.*, 1993 ; TACHIBANA *et al.*, 2006). Sous l'effet du stress, l'hypothalamus est stimulé au niveau du noyau paraventriculaire (PVN) dont les neurones disposent des propriétés neurosécrétoires. Certains de ces neurones sont en connexion avec l'éminence médiane de l'hypothalamus. Sous l'effet du stress, Corticotropin-releasing factor (CRF) est libéré dans l'éminence médiane. La sécrétion de CRF s'accompagne de la production d'un autre neuropeptide hypothalamique : arginine vasopressine (AVP), principal cofacteur qui a une action synergique du CRF. L'ocytocine est également sécrétée à ce niveau avec une action inhibitrice. Ces deux substances permettent une action modulatrice de la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse.

3. L'hypophyse :

Glande endocrine de petite taille, pesant moins de 1gr (chez l'homme), l'hypophyse est située à la base du crâne dans une loge appelée "selle turcique", en rapport anatomique direct avec le chiasma optique. Elle est reliée au cerveau (diencéphale) par la tige pituitaire. Le CRF stimule la sécrétion d'ACTH au niveau de l'hypophyse antérieure par le biais du système porte hypothalamo-hypophysaire. En effet, à ce niveau il active la production d'une prohormone : proopiomélanocorticotropine (POMC), qui se clive ensuite en ACTH et en hormone mélanostimulante (MSH). L'ACTH agit au niveau du cortex surrénalien en stimulant la production et la sécrétion des corticostéroïdes.

4. Les glandes surrénales:

II. LES GLANDES SURRENALES :

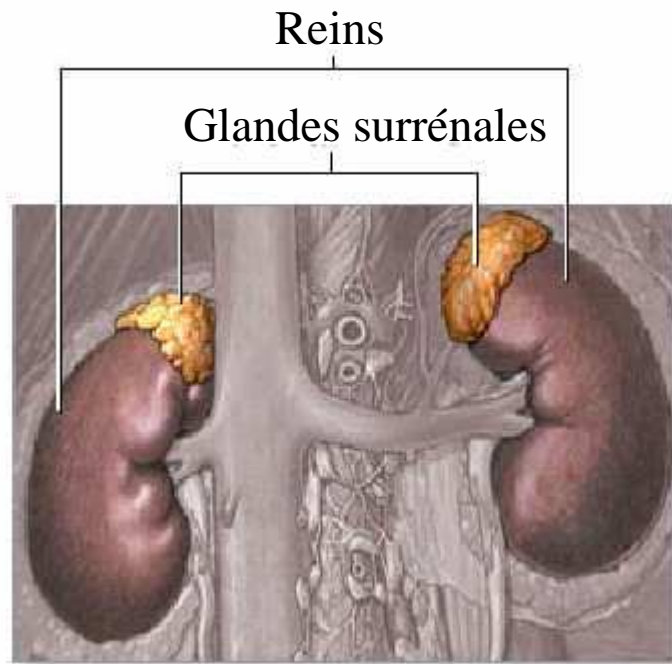


Figure 6: Localisation des glandes surrénales

1. Rappels anatomiques et histologiques :

Elles sont situées chacune aux pôles supérieurs des 2 reins (Figure 6), la surrénale droite est située plus haut que la gauche. Celle-ci est ovoïde à grosse extrémité inférieure, la droite a une forme pyramidale et les deux sont aplaties transversalement. Chez l'homme, chacune pèse entre 5 et 7 gr, mesure 3-4 cm de hauteur, 2,5-3,5 cm de largeur et 0,5-1 cm d'épaisseur. Chacune possède une face antérieure, postérieure et rénale (KIERSZENBAUM, 2002).

La vascularisation artérielle des glandes surrénales est assurée par les artères surrénaliennes supérieures, moyennes et inférieures elles-mêmes issues respectivement des artères phréniques, de l'aorte et des artères rénales. Les surrénales sont formées de deux glandes endocrines associées anatomiquement mais embryologiquement et fonctionnellement différentes :

1. 1. La corticosurrénale qui secrète les glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme et corticostérone chez les rongeurs), minéralocorticoïdes (aldostérone); elle est d'origine mésoblastique. Cette partie est constituée de trois zones (KIERSZENBAUM, 2002):

- **La zone glomérulée:** située sous la capsule, représente 10 à 15% du cortex, ses cellules s'agrègent sous forme de glomérules entourés d'un tissu de soutien contenant des capillaires et contiennent de faibles quantités de gouttelettes lipidiques dans leur cytoplasme et un REL bien développé, elle est dépourvue de l'enzyme la 17alpha-hydroxylase et donc ne peut pas synthétiser de cortisol ni d'hormones sexuelles mais secrète l'**aldostérone** sous le contrôle de l'angiotensine II, essentiellement.

- **La zone fasciculée:** représente 75% du cortex, constituée de cellules cubiques disposées en colonnes verticales ou en faisceaux perpendiculaires à la capsule et prennent un aspect spumeux. Ces cellules possèdent un cytoplasme vacuolisé reflétant l'accumulation de gouttelettes lipidiques contenant du cholestérol et ses métabolites, des mitochondries à crêtes tubulaires contenant des enzymes participant à la stéroïdogénèse et un REL bien développé. Les colonnes cellulaires sont séparées par des capillaires fenêtrés. Ces cellules synthétisent **les glucocorticoïdes** (cortisol chez l'homme et corticostérone chez les rongeurs) sous le contrôle de l'ACTH.

- **La zone réticulée:** représente 5 à 10% du cortex. Ces cellules forment un réseau de courts cordons anastomosés séparés par des capillaires fenêtrés et elles sont caractérisées par leur petite taille, gouttelettes lipidiques moins nombreuses par rapport aux autres zones, la présence de nombreux lysosomes, de volumineux granules de **lipofuscine**. En réponse à la stimulation de l'ACTH, chez l'homme, ces cellules synthétisent des androgènes « **sulfate de déhydroépiandrostérone** », Δ^4 Androsténidione et un peu de testostérone.

1. 2. La médullosurrénale a une origine neurectoblastique constituée de cellules nerveuses dites «chromafines » qui ont migré à partir des cellules de la crête neurale, on distingue deux types différents de cellules chromafines: 80% secrètent l'**adrénaline** et 20% secrètent la **noradrénaline**, les catécholamines sont stockées dans des granules de sécrétion denses limités par une membrane.

2. Les hormones corticales:

2. 1. Synthèse :

En réponse à l'hormone ACTH, les hormones corticostéroïdes (au niveau de la zone fasciculée) sont synthétisées. L'ACTH est transportée de l'hypophyse antérieure vers la glande surrénale par la circulation générale et présente un effet trophique sur le cortex surrénalien, et augmente la synthèse de glucocorticoïdes *via* des récepteurs membranaires couplés à l'adénylate-cyclase, dont le principal effet est d'accroître la disponibilité du cholestérol au niveau des mitochondries (STOCCO et CLARK, 1996; GALMAN *et al.*, 2002) . Les corticostéroïdes sont des hormones synthétisées à partir du cholestérol fourni par la circulation sanguine et également dans les cellules corticales par l'acétate au niveau du cortex surrénalien (Figure 7).

- 1- 3 β Hydroxy stéroïde dehydrogénase 6- 18 Aldostérone Synthase (oxydase)
 2- 17 α Hydroxylase 7- 21 Hydroxylase
 3- 17,20 Hydrolase 8- 11 β Hydroxylase
 4- 21 Hydroxylase 9- sulfotransférase
 5- 11 β Hydroxylase

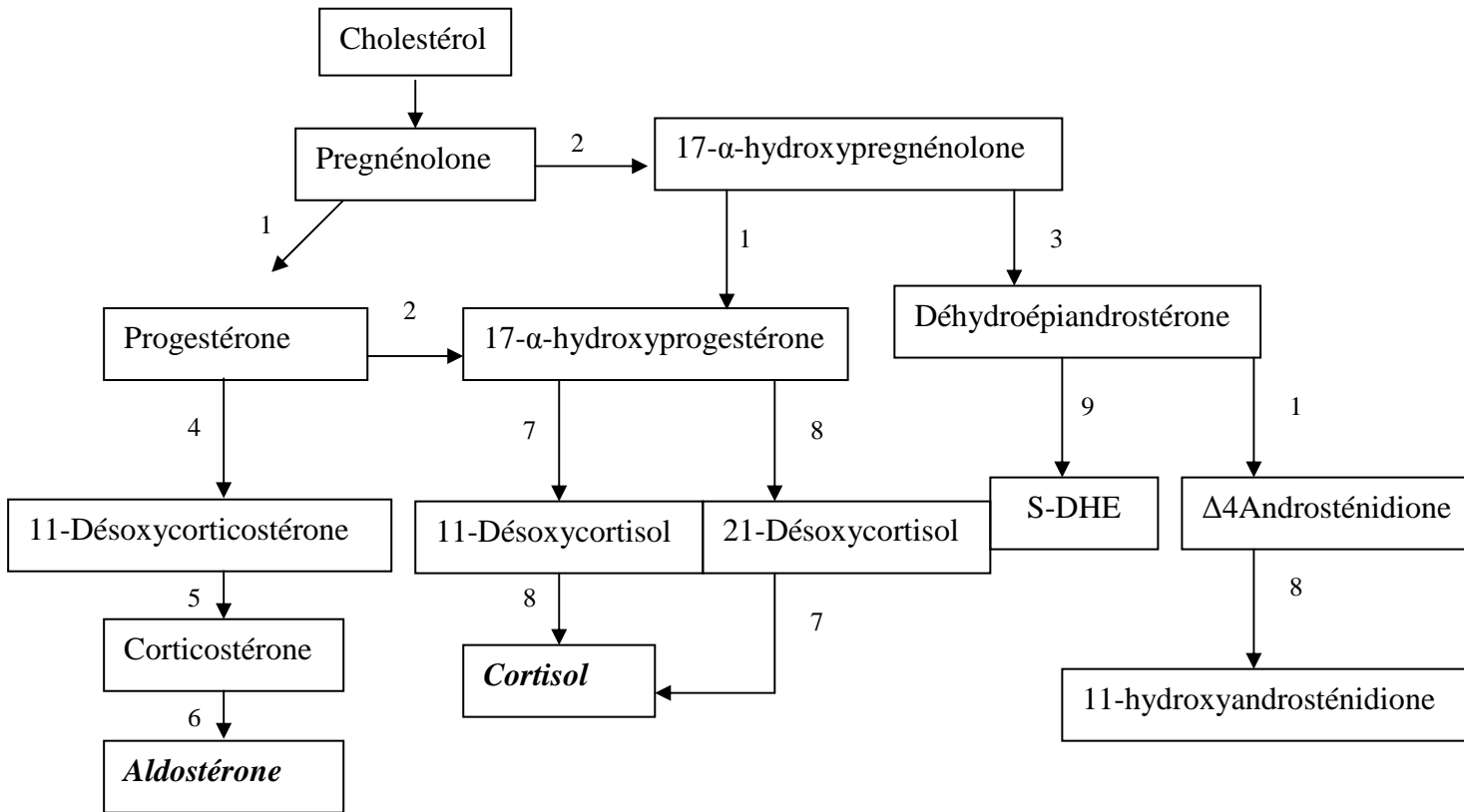


Figure 7: Schéma de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens (ROBBINS *et al.*, 1994), modifié

2. 2. Régulation de sécrétion des corticostéroïdes:

Les glucocorticoïdes: A partir d'un certain seuil, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur les structures cérébrales et limitent ainsi la durée d'exposition de l'organisme à ces stéroïdes, afin d'en minimiser les effets délétères (effets cataboliques, et immunodépresseurs). En effet ; après administration de cortisol, la synthèse d'ACTH diminue, si le traitement est de longue durée ; il se produit une atrophie cortico-surrénalienne.

KELLER-WOOD et DALLMAN, 1984, ont montré que l'activité et la réactivité de l'axe corticotrope dépendent des deux types de récepteurs (MR et GR).

Il est classiquement bien établi que les GR contrôlent la sécrétion des corticostéroïdes en réponse à une stimulation (DALLMAN *et al.*, 1994 ; BOYLE *et al.*, 2006).

La sensibilité des surrénales à l'ACTH est un facteur de régulation essentiel des concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes tant en situation basale qu'après un stress.

Cette sensibilité surrénalienne présente des variabilités interindividuelles et génétiques chez

l'homme (ALTEMUS et GOLD, 1990) et chez l'animal (KENYON *et al.*, 1993 DESAUTES *et al.*, 1999). Les récepteurs aux corticostéroïdes, par leur affinité, jouent un rôle régulateur clé aussi bien sur le contrôle basal de l'activité de l'axe corticotrope (MR) que sur la modulation de l'intensité et de la durée de la réponse au stress (MR et GR).

La sécrétion de cortisol est déclenchée par l'ACTH, dont la libération dépend de CRH hypothalamique libérée lors d'un stress (émotion; brûlure ; etc.).L'augmentation de CRH entraîne celle de l'ACTH ; cette dernière entraîne à son tour la libération du cortisol et transitoirement de l'aldostérone.

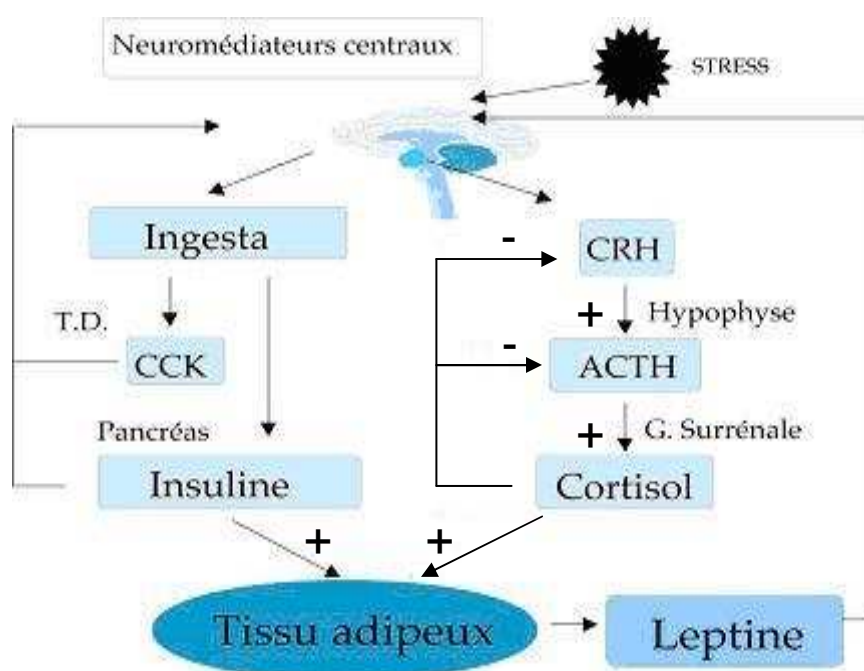


Figure 8: Régulation de l'axe corticotrope en relation avec le tissu adipeux (BAUDIN, 2000), modifiée

L'aldostérone: Trois mécanismes président à cette régulation :

- Système Rénine-Angiotensine :

Les cellules spécialisées de l'appareil juxta glomérulaire intra rénal; sont stimulées lorsque la pression sanguine artérielle diminue ou l'osmolarité plasmatique diminue, elles libèrent une enzyme protéolytique, la **Rénine**.

La rénine agit sur l'angiotensinogène hépatique qui donne l'angiotensine I transformé en angiotensine II par une enzyme de conversion libérée par plusieurs tissus (WILLIAMS, 1972). L'angiotensine II déclenche une vasoconstriction artériolaire généralisée et la libération de l'aldostérone (et de l'ADH) ; entraînant une augmentation de la PSA (MESSERLI *et al.*, 1977).

- Concentration plasmatique de Na⁺ et K⁺ :

Les variations de natrémie et de kaliémie peuvent influencer directement sur les cellules de la zone glomérulée (BAUER et GAUNTNER, 1979). L'augmentation de la kaliémie et la diminution de natrémie stimulent la sécrétion d'aldostérone; les conditions inverses sont inhibitrices.

- ACTH :

Dans les conditions normales ; elle a peu d'effets sur la libération d'aldostérone. En cas de stress ; elle stimule cette libération mais de manière transitoire.

2. 3. Transport des hormones :

Ces hormones sont libérées dans le courant circulatoire (soit liées à des protéines de transport soit restent sous forme libre).

Les glucocorticoïdes sont véhiculés dans la circulation sanguine sous forme liée (90-95%) à une protéine de transport : la transcortine ou Corticosteroid Binding Globulin (CBG), (BREUNER et ORCHINI, 2002) Seulement 5-10% du cortisol (chez l'homme) circulent sous forme libre et constitue la fraction biologiquement active (De KLOET *et al.*, 1998). L'aldostérone est liée à des protéines plasmatiques comme la transcortine et l'albumine (50-70%) (AGARWAL, 1994).

Le cortisol plasmatique a une demi-vie de 60 à 70 minutes. On note une variation nyctémérale de la cortisolémie en relation avec l'ACTH (chez l'homme) ; les taux sont élevés le matin et bas la nuit. Tandis que la concentration plasmatique de l'aldostérone est plus faible avec une demi-vie de 25 à 40 minutes. Les fractions libres de corticostéroïdes agissent par l'intermédiaire des récepteurs.

2. 4. Catabolisme :

Dans le foie, le catabolisme s'effectue par une série de réactions de réduction-hydrogénation en trois étapes :

- réduction de la double liaison en C 4-5 → dérivés dihydrogénés
- réduction de fonction cétone en C 3 → dérivés tétra hydrogénés
- réduction de fonction cétone en C 20 → dérivés hexa hydrogénés.

Les hormones sont catabolisées donnant des dérivés glucurono-conjugués ou sulfo-conjugués solubles excrétés par les urines, on trouve dans les urines des hormones libres en quantité faible.

2. 5. Récepteurs et mode d'action :

Le récepteur des glucocorticoïdes GR est cloné pour la première fois en 1985 (HOLLENBERG *et al.* , 1985).Les récepteurs des minéralocorticoïdes MR, des glucocorticoïdes GR, des androgènes AR sont des récepteurs nucléaires de la superfamille 3C de type I (LINJA *et al.*, 2004).

Leur structure et mécanisme d'action sont étudiés en 1995 par MANGELSDORF *et al.*, Dans le cerveau les MR sont majoritairement présents au niveau de l'hippocampe, mais aussi dans l'amygdale tandis que les GR sont ubiquitaires avec une forte concentration dans l'hippocampe et dans l'hypothalamus (De KLOET *et al.*, 1998).

Bien que les MR et GR soient différenciellement distribués dans le cerveau, tous deux sont coexprimés dans l'hypophyse et l'hypothalamus où ils agissent dans la régulation de l'activité de l'axe corticotrope (DALLMAN *et al.*, 1994; SCHMIDT et MEYER, 1994; WETZLER *et al.*, 2005)

La corticostérone, principal glucocorticoïde chez le rat, se lie avec une grande affinité aux MR et avec 10 fois moins d'affinité aux GR (NISHI et KAWATA, 2000; FUNDER, 2005).

Les récepteurs sont des protéines à demi-vie courte (demi-vie de 20 à 30 minutes) en l'absence de ligand, et cette demi-vie est diminuée de moitié en présence de ligand (DONG *et al.*, 1988).

En l'absence de ligand, le GR est inactif dans le cytoplasme, complexé avec des protéines chaperonnes: la Hsp90, Hsp70 (PRAT *et al.*, 2006). Les récepteurs aux corticostéroïdes présentent 3 grands domaines sur le plan structural (Figure 8).

- un **domaine N-terminal** intervenant essentiellement dans la régulation de la transcription des gènes cibles et site d'action des protéines régulatrices contient l'AF-1, son action est indépendante à la présence du ligand (KARIN, 1998; WARNMARK *et al.*, 1999; ROGERSON *et al.*, 2004)

- un **domaine de liaison** à l'ADN constitué de deux doigts à zinc, et présentant un site de dimérisation DBD (LUISI *et al.*, 1991; HAN *et al.*, 2005), qui contient l'AF-2 (son action dépend de la présence du ligand) (WARNMARK *et al.*, 1999).

- un **domaine C-terminal** liant le ligand (MIYATA et YAHARA, 1991; JALAGUIER *et al.*, 1996) et présentant un signal de localisation nucléaire qui diffère selon le récepteur nucléaire.

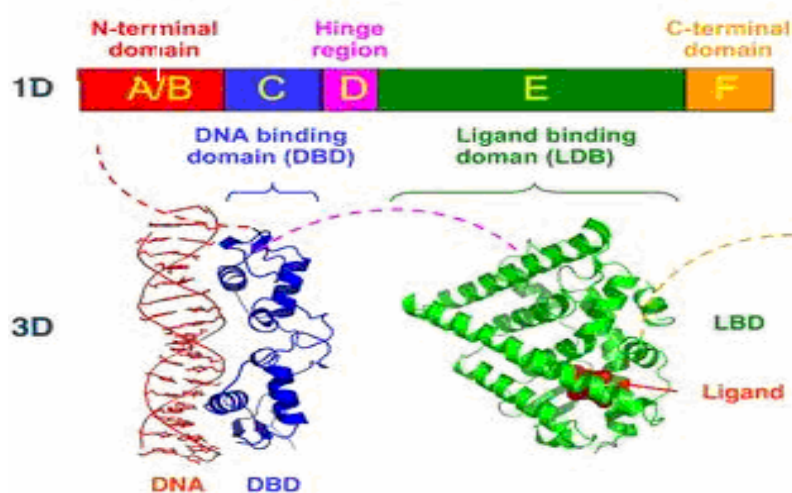


Figure 9: Organisation structurale des récepteurs nucléaires (KUMAR et THOMPSON, 1999; KHING, 2000).

A/B : Nt et AF-1
 C : DBD
 D : hinge région
 E : LBD et AF-2
 F : Ct

Après l'arrivée de l'hormone, il y a dimérisation et changement de conformation puis l'ensemble hormone-récepteur (GR) passe dans le noyau; le récepteur activé par son ligand se lie à un site spécifique localisé sur l'ADN; ce site est appelé GRE localisé dans la région du promoteur; il s'ensuit une activation de la transcription conduisant à la synthèse protéique (ARNm, protéines) (JANTZEN *et al.*, 1987; BEATO, 1989; BEATO *et al.*, 1996; HERVE ALLAIN, 1999).

Ce processus est appelé **transactivation** qui provoque l'interaction entre 5aa dites D loop au niveau de DBD (DAHLMAN *et al.*, 1991; HAYASHI *et al.*, 2004; BUKINGHAM, 2006) et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes. (NEWTON, 2000).

Le mécanisme opposé est appelé **transrépression**, régulation négative de la transcription, réalisée par nGRE (BEATO, 1989; REICHARDT et SCHUTZ , 1998; HAYASHI *et al.*, 2004; BUKINGHAM, 2006) Le récepteur hormonal activé interagit avec des facteurs de transcription spécifiques et prévient la transcription des gènes-cibles. Les glucocorticoïdes sont capables d'empêcher la transcription de tous les gènes immuns, incluant celui codant IL-2 (NEWTON, 2000).

Outre ce mécanisme d'action, des études montrent que les AR ont un mécanisme indépendant de l'ADN (HEINLEIN et CHANG 2002), les AR interagissent avec des protéines transductrices du signal dans le cytoplasme qui provoquent des changements rapides dans les fonctions cellulaires indépendantes des changements du gène de la transcription (VLAHOPOULOS *et al.*, 2005; HEEMERS et TINDALL, 2007) ; il en est de même pour les GR(GROXTALL *et al.*, 2002): le complexe hormone-récepteur G-GR stimule la PI3K et la AKT provoquant l'activation de NOSe et la vasorelaxation dépendante de NO(HAFEZI-MOGHADAM *et al.*, 2002 ; GAMETCHU *et al.*, 1991 a et b; CATO *et al.*, 2002)

Par comparaison avec GR, la séquence Nt des MR et AR est de 38et16% d'identité; pour DBD elle est de 94et79% et pour LBD elle est de 57et51%, respectivement; et l'identité entre les récepteurs de l'homme, rat et souris varie entre 81-97% (HOLLENBERG *et al.*, 1985; ARRIZA *et al.*, 1987; MISRAHI *et al.*, 1987; CHANG *et al.*, 1988).il existe deux types de AR: AR_A(87kDa) et AR_B(110kDa) (WILSON et McPHAUL, 1994)

2. 6. Rôle des corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes modulent les processus périphériques, tel que le métabolisme du glucose par les GR (TEMPEL et LEIBOWITZ, 1994), ou l'équilibre minéral et hydrique *via* les MR (McEWEN *et al.*, 1986).

Une fonction majeure des glucocorticoïdes est l'inhibition par un feedback négatif de l'axe HPA par répression de l'expression de CRH et ACTH (CARRON et DROUIN, 1986; DROUIN, 1993) ; répression du précurseur de l'ACTH : POMC. Mais le mécanisme exact est mal connu, selon des études il aurait interaction entre protéine-protéine et d'autres facteurs dans le promoteur du POMC et selon d'autres il aurait une inhibition directe du site de la transcription (RIEGL *et al.*, 1991; MURPHY et CONNEELY, 1997)

• Action du cortisol :

-contribue à une hyperglycémie par la stimulation de la gluconéogenèse hépatique et inhibition de l'utilisation périphérique du glucose en diminuant la translocation des transporteurs du glucose GT vers la membrane cellulaire (KING, USML step1) surtout le GluT4 (PIROLI *et al.*, 2007).

- a un rôle au niveau du tissu adipeux (effet local): stimule la différenciation des préadipocytes en adipocytes puis leur maturation (AILHAUD et HAUNER, 1998).

- restaure l'homéostasie après un stress.

- mobilise le système immunitaire (WEBER, 1998).

- a un rôle antidiurétique (DINGMAN *et al.*, 1965; BOYKIN *et al.*, 1978; SANDLE *et al.*, 1981) .

- réduit l'absorption du Ca^{++} intestinal (SHULTZ *et al.*, 1982).
- a un rôle dans les mémoires associés aux émotions (LUPIEN *et al.*, 2007).
- a un rôle dans le développement embryonnaire (LUPIEN *et al.*, 2009).
- Action de l'aldostérone sur le métabolisme :
 - la fonction essentielle est la régulation de la balance hydro-sodée par la réabsorption active de sodium et passive d'eau (action d'ADH) et en conséquence agit sur de la pression artérielle qui lui est liée. Son récepteur est exprimé au niveau du tubule contourné distal du rein et régule directement l'expression des gènes codants pour les protéines qui contrôlent la réabsorption de sodium (Na^+) et l'élimination du potassium (K^+). Ces protéines sont principalement les protéines canal (ENaC), et la pompe Na^+/K^+ .
 - Le récepteur est responsable de 2% des réabsorptions de sodium filtré (SHERWOOD, 2001).
 - stimule la sécrétion de H^+ par les cellules intercalaires au niveau du tube collecteur et régule les taux des bicarbonates HCO_3^- plasmatique et sa balance acide/ base. (RECTOR et BRENNER, 2004).
 - Elle est un élément essentiel dans le système rénine-angiotensine.

Tout facteur activant la médullo-surrénale stimule la sécrétion de cortisol. En effet ; l'adrénaline stimule directement l'antéhypophyse libère l'ACTH, et elle agit indirectement sur les structures nerveuses qui contrôlent la libération de CRH.

3. Les catécholamines :

3. 1. Synthèse :

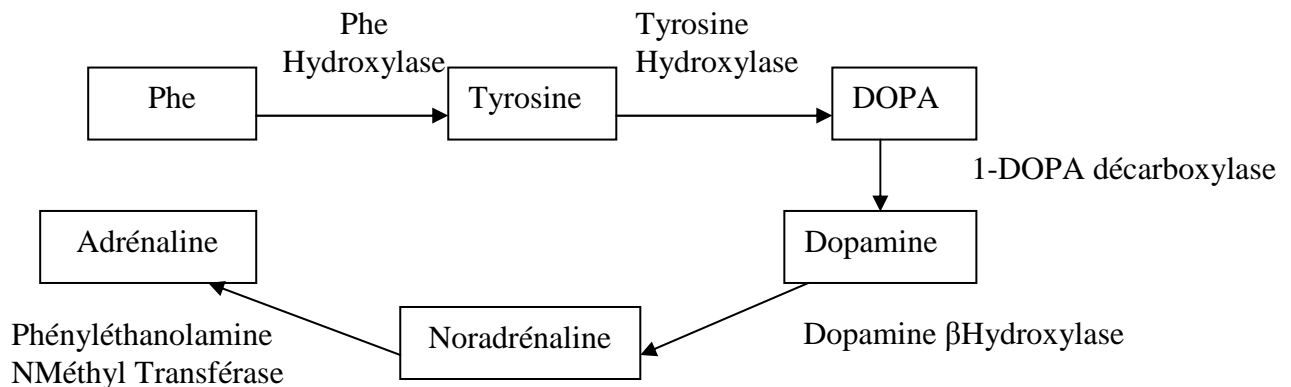


Figure 10 : Schéma de la biosynthèse des catécholamines (BOWEN, 2006), modifié

La noradrénaline est le terme ultime de la biosynthèse dans certaines cellules de médullo-surrénales. Dans autres cellules, une enzyme supplémentaire, la PNMT transforme la noradrénaline en adrénaline.

Sous l'effet d'influx nerveux (neurones préganglionnaire), la libération d'acétyl-choline provoque :

- _la dépolarisation de la cellule chromafine
- _l'entrée de calcium
- _la migration des granules chromafines
- _la libération de l'adrénaline et la noradrénaline par exocytose

Laquelle est secrétée sous l'effet de stimulants: l'hypoglycémie, l'hypotension, l'effort physique, le stress, les émotions et le froid.

3. 2. Régulation de sécrétion des catécholamines:

La synthèse de l'adrénaline est sous le contrôle du SNC. L'ACTH et le SNS stimule la synthèse des précurseurs de l'adrénaline par l'activation des enzymes impliquées dans la synthèse des catécholamines (la tyrosine hydroxylase TH dans la synthèse de Dopa et la dopamine β -hydroxylase D β H dans la synthèse de la noradrénaline).

L'ACTH stimule aussi le cortex surrénalien pour libérer le cortisol qui augmente l'expression de la phényléthanolamine N méthyl transférase PNMT au niveau des cellules chromafines.

L'adrénaline provoque une auto-facilitation du feedback par son action au niveau des adrénorécepteurs β_2 présynaptiques ; au même temps la noradrénaline provoque une autoinhibition de sa synthèse par le nerf sympathique dirigée par les adrénorécepteurs α_2 présynaptiques (fixation de la noradrénaline sur les récepteurs α_2 adrénergiques) (GÖETHERT, 1985) (voir figure 13).

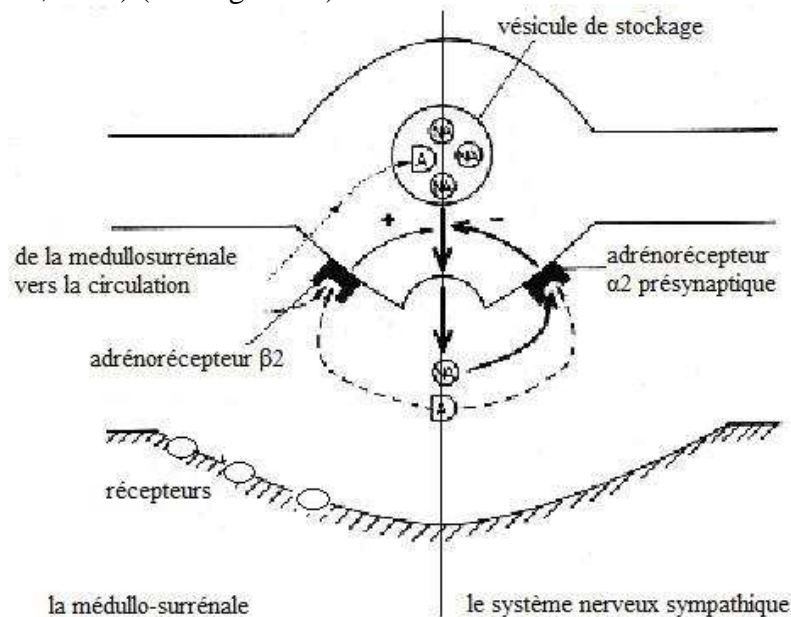


Figure 11: auto-facilitation de l'adrénaline et auto-inhibition de la noradrénaline d'après GÖETHERT, 1985

- α_{1A} , α_{1B} (CHUNG *et al.*, 1988 ; BOUVIER *et al.*, 1988)
- α_{2A} , α_{2B} , α_{2C2} , α_{2C4} , α_{2C10} (SHULL *et al.*, 1986; KOBILKA *et al.*, 1987; BYLUND, 1988; FRASER, 1989; SENARD *et al.*, 1990; LOMASNEY *et al.*, 1990)
- β_3 (DIXON *et al.*, 1987), ces récepteurs sont 10fois plus nombreux au niveau du tissu adipeux blanc chez les rongeurs (D'ALLAIRE *et al.*, 1994) et ils sont à un taux de 20% des récepteurs β chez l'homme.

β_3 possède une affinité pour l'adrénaline inférieure à celle des récepteurs β_1 et β_2 ; une affinité pour la noradrénaline inférieure à celle des récepteurs β_1 mais supérieure à celle des récepteurs β_2 . Ainsi, le récepteur β_3 est plus sensible à la forte concentration de NA à proximité des terminaisons nerveuses qu'aux catécholamines circulantes (RAYNER, 2001).

Une homologie existe entre les régions transmembranaires de ces récepteurs: 69% entre β_1 et β_3 ; 71% entre β_1 et β_2 (STRASSER *et al.*, 1992). Les récepteurs α sont les plus nombreux mais les récepteurs β ont une affinité plus importante pour l'adrénaline (BENNET, 1999), les effets de l'adrénaline dépendent fortement de la dose et de la répartition des récepteurs α et β sur les organes (SHEN, 2008) (tableau I).

La Dopamine (neurotransmetteur au niveau du SNC) est le précurseur direct de la NA, elle a une action directe au niveau DA1, DA2, β_1 , α , avec des effets cardiovasculaires et rénaux. Il existe six types de récepteurs de la Dopamine, répartis en deux familles :

D1 : postsynaptiques

D2 : présynaptiques

Ces récepteurs sont trouvés dans le tissu adipeux (NISOLI *et al.*, 1992) et au niveau du rein, poumons, artères et les lymphocytes (AMENTA *et al.*, 2002) et dans le SNC.

Tableau I: Différents récepteurs adrénérgiques selon AHLQUIST 1948

Type de récepteur	localisation	effet
α_1 postsynaptique	vaisseaux sanguins desservant les muqueuses, peau, reins, viscères à l'exception du cœur	Vasoconstriction des vaisseaux sanguins Contraction des sphincters des viscères
α_2 présynaptique	Membranes des terminaisons axonales adrénérgiques	Inhibition de libération de NA par les terminaisons adrénérgiques
β_1	Cœur, tissu adipeux	Augmentation de la force et la fréquence cardiaque Lipolyse
β_2	Reins, bronches, foie, vaisseaux sanguins du cœur et des muscles squelettiques	Sécrétion de rénine, glycogénolyse Relâchement des muscles lisses dans les vaisseaux, l'intestin, bronches, tractus urinaire et le moyometre

Le mécanisme d'action des récepteurs diffère selon leur effet:

β_1 est un récepteur couplé à la protéine G localisé surtout au niveau du cœur, après liaison de l'hormone: activation de l'adényl cyclase permettant la synthèse de l'AMPc à partir de l'ATP, celui-ci active la protéine kinase A qui déclenche la phosphorylation de plusieurs protéines suivie de l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants provoquant l'entrée de Ca^{++} dans la cellule myocardique, et l'effet physiologique est la contraction des cellules du myocarde (voir figure 10).

L' α_2 a un effet de relaxation car la protéine kinase agit sur une pompe du réticulum qui va séquestrer le Ca^{++} dans le réticulum.

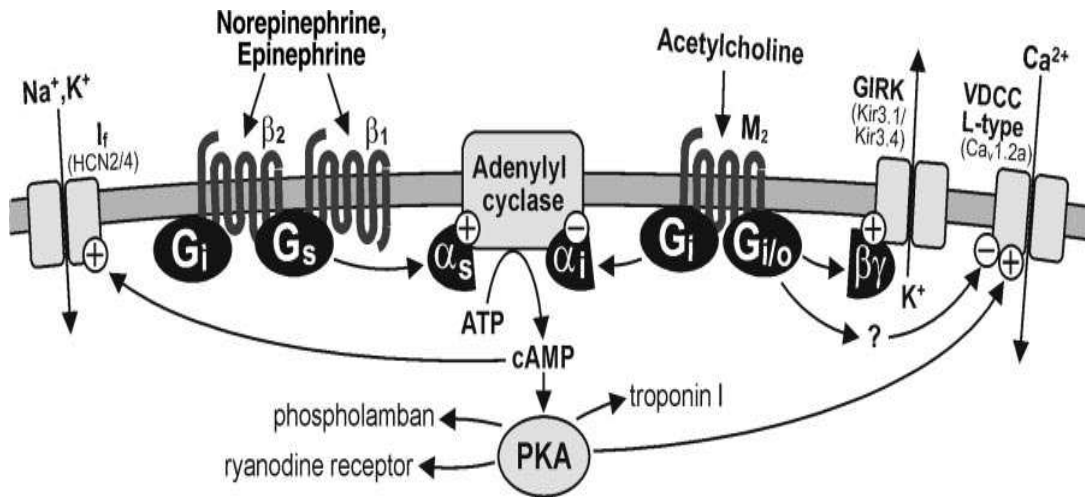


Figure 13: Modèle de mécanisme d'action du récepteur adrénergique au niveau du myocarde (WETTSCHURECK et OFFERMANN 2005)

MATERIEL
&
METHODES

I. MATERIEL BIOLOGIQUE :

Notre étude est réalisée sur le rat blanc wistar « *Rattus norvegicus* », de sexe mâle et d'âge adulte issu d'un élevage effectué au niveau de l'animalerie de l'USTHB ; 33 animaux ont été utilisés, pesant entre 200 et 300g. Ces rats 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) (voir annexe).

Les animaux sont pesés quotidiennement, sont librement nourris et l'eau est fourni quotidiennement *ad libitum*.

II. EXPERIMENTATION :

Le groupe d'animaux est réparti en 2 lots :

- un lot d'animaux témoins : reçoit quotidiennement des injections de sérum physiologique de NaCl à 0,9%, par voie intrapéritonéale.
- un lot d'animaux traités : reçoit quotidiennement des injections de leptine à raison de 12µg/100g de PC, à la même heure. (Tableau II)

Tableau II: Répartition des animaux durant l'expérimentation

durée	lots	effectifs	Substance à injecter	dose
6j	Témoins	15	NaCl	0,9 %
	Traités	18	Leptine	12 µg/ 100g de P.C

A la fin du traitement, les animaux sont sacrifiés par décapitation (24h après la dernière injection pour chaque animal); entre 9h et 11h du matin. Le sang est recueilli dans des tubes à EDTA (2%), puis centrifugé ; le plasma sanguin est aliquoté et conservé à -20°C jusqu'au moment du dosage. Les organes sont prélevés, pesés puis, sont soit fixés soit congelés.

III. DOSAGE IMMUNORADIOMETRIQUE DE L'ACTH (IRMA) :

Le dosage IRMA est du type « **sandwich** » de l'ACTH, préalablement modifiée chimiquement par une réaction d'acylation afin de la stabiliser.

Les échantillons modifiés sont d'abord incubés dans des tubes recouverts d'anticorps monoclonaux; puis le contenu est soigneusement aspiré. Une solution contenant un troisième anticorps monoclonal marqué à l'iode 125 est distribuée dans chaque tube. Après une nouvelle incubation, le contenu des tubes est vidé par aspiration et à la suite de deux lavages la radioactivité liée est mesurée.

Une courbe d'étalonnage est ainsi établie et les valeurs inconnues sont déterminées par interpolation à l'aide de cette courbe. (Nous avons fait un dosage en double), voir annexe.

IV. HISTOLOGIE :

Afin de réaliser des coupes de l'échantillon étudié, il est nécessaire de suivre les étapes suivantes :

- fixation :

Elle permet la conservation des organes dans un état le plus proche du vivant, elle maintient la forme de l'organe, protège les cellules de toutes dégradations (réactions enzymatiques) et contre les attaques bactériennes.

Dans notre étude, nous avons utilisé : le **Bouin Hollande** (coloration trichrome de MASSON; histochimique) empêche le durcissement des organes et permet la préservation de toutes les structures cellulaires grâce à l'acide picrique et le formol. Les glandes surrénales 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 fixateur afin d'immerger totalement l'organe. (Fiche technique 1).

- déshydratation :

Elle permet l'élimination de l'eau intracellulaire par l'utilisation d'alcool à concentration croissante (Fiche technique 2).

- éclaircissement :

Cette étape prépare l'organe à l'inclusion dans la paraffine et consiste en immerçant l'organe dans deux bains de butanol, pendant 30mn chacun.

- 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.

- inclusion :

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

- réalisation des coupes:

A l'aide d'un microtome de type « American Optical », les coupes de 5µm d'épaisseur sont obtenues, étalées sur des lames en verre propre contenant de l'eau gélatinée de Masson à 0,4% (Fiche Technique 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.

- Déparaffinage et hydratation des coupes :

Sur une plaque chauffante, la paraffine est éliminée puis les lames sont trempées dans deux bains de toluène, trois bains d'alcool à concentration décroissante puis un bain d'eau distillée (Fiche technique 2).

- coloration :

Coloration topographique du Trichrome de Masson: caractérisée par la résistance au lavage et rapidité d'exécution et une bonne apparence des organites (Fiche Technique 5).

- observation des lames :

L'étude des coupes histologiques, la morphométrie cellulaire sont effectués par un microscope de type Zeiss, muni d'un oculaire portant une lame avec 100 graduations sur 1mm placée sous l'objectif.

La prise des photos a été réalisée avec la caméra Canon A80 du laboratoire Matrice Extracellulaire.

A chaque grossissement, on inclut le nombre de graduations micrométriques correspondant au nombre de graduations de la lame à l'objectif 40 : chaque graduation observée sur l'oculaire égale à 6µm.

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

V. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES :

Pour l'analyse statistique, on calcule :

1- La moyenne arithmétique $\bar{X} = \frac{X_1+X_2+X_3+\dots+X_n}{n}$

2- L'erreur standard à la moyenne E.S.M= $\frac{ET}{\sqrt{n}}$

avec :

3- $E.T = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$

- n : effectif
- xi : valeurs individuelles
- \bar{X} : Moyenne

Les résultats 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.

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

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

- Avec :**
- (N1+N2)-2 : ddl
- N1 : effectif du premier groupe.
- N2 : effectif du deuxième groupe

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 pourcentage de variation** : le pourcentage de variation est calculé, en valeur absolue, par rapport à la valeur initiale à J0 (premier jour de traitement), selon la formule suivante :

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

Avec : % var : pourcentage de variation.

x_0 : valeurs initiales en J0 (premier jour de traitement)

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

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

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

RESULTATS

I. EVOLUTION PONDERALE :

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).

1. rats témoins :

Nous observons chez ce groupe de rat une augmentation de la valeur moyenne du poids progressive et régulière: de $276,40 \pm 7,05$ g (J0) à $281,93 \pm 6,78$ g(J6) mais nous observons une diminution à J1 puis cette augmentation commence progressivement. (Tableau III, figure14).

2. rats expérimentaux :

Comme pour les témoins, ces animaux présentent une augmentation de la valeur moyenne du poids qui passe au cours du traitement de $281,04 \pm 7,84$ g (J0) à $296,11 \pm 8,04$ g (J6), il y a une diminution à J1 et à partir de J2 l'élévation de la valeur moyenne du poids est observée. (Tableau III, figure14).

3. Comparaison entre témoins T et expérimentaux E :

L'analyse statistique entre les poids des rats témoins à J0 et à J6 montre que la différence n'est pas significative ($p > 0.05$) et la différence entre les poids des rats traités à J0 et à J6 est significative ($p < 0.02$).

Selon le test t-Student, la variation entre les poids des animaux témoins et traités est non significative, $p > 0.05$, entre (TJ0 et EJ0), (TJ1 et EJ1), (TJ2 et EJ2), (TJ3 et EJ3), (TJ4 et EJ4), (T J5 et E J5), (T J6 et E J6).

Tableau III : Variation moyenne et pourcentage de variation du poids corporel des rats Wistar témoins (T6j: NaCl à 0,9 %) et expérimentaux (E6j: 12 μ g/100g de PC)

			J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6
poids (g)	T6J	M	276,40	274,61	278,49	279,16	280,52	281,99	281,93
		ESM	7,05	6,65	6,72	6,68	6,7	6,79	6,78
	E6J	M	281,04	279,47	283,29	284,53	285,86	293,07	296,11
		ESM	7,84	7,72	7,71	7,86	7,9	7,74	8,04
Pourcentage de variation %			1,68	1,77	1,72	1,92	1,90	3,93	5,03

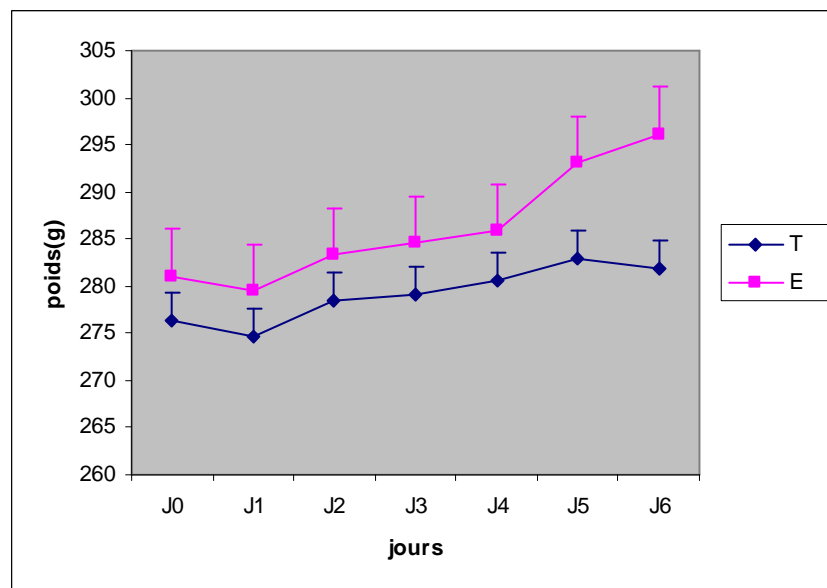


Figure 14: Représentation graphique des variations moyennes du poids corporel des rats témoins recevant le NaCl à 0,9 % et des rats expérimentaux (E6J) traités par la Leptine à raison de 12 μ g/100g de PC.

II. Evolution pondérale des glandes surrénales:

1. Surrénales gauches:

Le poids absolu des surrénales gauches des rats expérimentaux traités par la leptine (12 μ g/100g) est de 35,16 \pm 03,07 mg et celui des rats témoins recevant de NaCl à 0,9% est de 28,33 \pm 01,67 mg.

Nous observons une augmentation de cette valeur chez les expérimentaux par rapport aux témoins.

Le poids relatif moyen des surrénales gauches des rats témoins est de 10,07 \pm 00,59 mg/100 g PC, cette valeur augmente chez les rats traités: 12,11 \pm 01,41 mg/100 g PC. (Tableau IV, figure15).

2. Surrénales droites:

Le poids absolu des surrénales droites des rats expérimentaux traités par la leptine (12 μ g/100g) est de 35,54 \pm 03,51 mg et celui des rats témoins recevant de NaCl à 0,9% est de 29,09 \pm 01,68 mg.

Nous observons une augmentation de cette valeur chez les expérimentaux par rapport aux témoins.

Le poids relatif moyen des surrénales droites des rats témoins est de 10,3 \pm 00,69mg/100 g PC, cette valeur augmente chez les rats traités: 13,0 \pm 01,34 mg/100 g PC. (Tableau IV, figure15).

Tableau IV : Valeurs du poids absolu et du poids relatif à 100g de poids corporel des glandes surrénales, droites et gauches, des rats Wistar témoins (T6J: NaCl à 0,9 %) et expérimentaux (E6J: 12 μ g/100g PC)

			sur G	sur D
Témoins	P Ab (mg)	M	28,33	29,09
		ESM	01,67	01,68
	P Re (mg/100g PC)	M	10,07	10,3
		ESM	00,59	00,69
Traités	P Ab (mg)	M	35,16	35,54
		ESM	03,07	03,51
	P Re (mg/100g PC)	M	12,12	13,0
		ESM	01,42	01,34

3. comparaison entre les poids des glandes surrénales témoins et traités :

Après l'application du test statistique t-Student entre les poids absolus des glandes surrénales (droites et gauches) des rats témoins et des rats traités, nous notons une augmentation très significative de cette valeur chez les rats traités par rapport aux rats témoins, $p < 0.01$.

La comparaison des poids relatifs des glandes surrénales (droites et gauches) des rats témoins et des rats traités, montre une différence peu significative, $p < 0.05$.

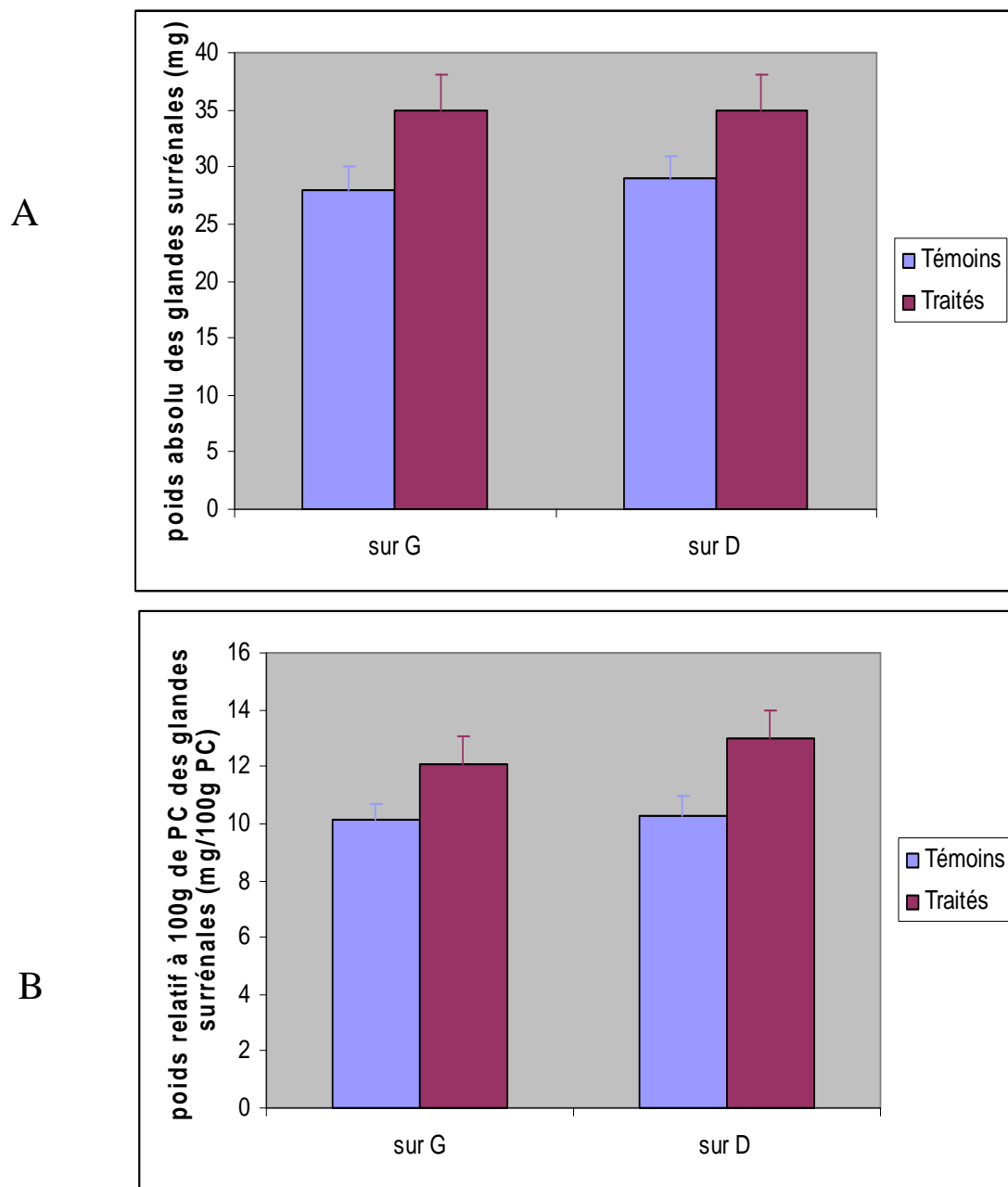


Figure 15: Représentation graphique des poids des glandes surrénales droites et gauches des rats témoins recevant le NaCl à 0,9 % et des rats traités par la leptine à raison de 12 μ g/100g de poids corporel pendant 6jours

A : poids absolu; B : poids relatif

III. Etude morphométrique des glandes surrénales :

Pour les deux lots d'animaux, nous avons calculé le diamètre du noyau et le diamètre du cytoplasme de chaque zone de la glande surrénale et nous avons calculé le rapport nucléocytoplasmique N/C pour chaque zone, les valeurs sont présentées dans le tableau V et les histogrammes (figure 16).

Le diamètre moyen des cellules de la zone glomérulée des animaux témoins est $30,8 \pm 0,71 \mu\text{m}$ et celui des animaux traités est $30,8 \pm 0,70\mu\text{m}$; le noyau occupe une position moyenne avec un diamètre moyen de $11,5 \pm 0,29 \mu\text{m}$ chez les rats témoins et $11,7 \pm 0,34\mu\text{m}$ chez les rats traités, les valeurs des diamètres ne changent pas entre les rats témoins et les traités.

Le diamètre moyen des cellules de la zone fasciculée des rats témoins est $34,8 \pm 1,03 \mu\text{m}$ et des rats traités est $38,1 \pm 1,24$; le noyau est central avec un diamètre de $11,7 \pm 0,37 \mu\text{m}$ chez les rats témoins et de $11,7 \pm 0,37 \mu\text{m}$ chez les rats traités, nous observons une augmentation de diamètre cellulaire chez les rats traités avec une stabilisation du diamètre nucléaire, cette variation d'augmentation n'est pas significative ($p > 0.05$).

Le diamètre moyen des cellules de la zone réticulée des rats témoins est $28,5 \pm 0,66 \mu\text{m}$ et il est de $27,4 \pm 0,71 \mu\text{m}$ chez les rats traités avec une diminution; le diamètre du noyau central est $10,9 \pm 0,34 \mu\text{m}$ chez les rats témoins et $10,7 \pm 0,43 \mu\text{m}$ chez les rats traités, la variation du diamètre cellulaire n'est pas significative ($p > 0.05$).

Le diamètre moyen des cellules de la médullo-surrénale chez les rats témoins est $31,7 \pm 0,92 \mu\text{m}$ et chez les traités $33,88 \pm 1,21 \mu\text{m}$, nous observons une augmentation du diamètre cellulaire chez les rats traités. Le noyau central a un diamètre de $12,1 \pm 0,37 \mu\text{m}$ chez les rats témoins et $14 \pm 0,49 \mu\text{m}$ chez les rats traités, nous observons une augmentation du diamètre nucléaire chez les rats traités, ces variations des diamètres n'est pas significative ($p > 0.05$).

Le rapport nucléocytoplasmique N/C de la zone glomérulée témoin est $0,374 \pm 0,011$ et le N/C traité est $0,382 \pm 0,013$. Le N/C de la zone fasciculée est $0,339 \pm 0,012$, cette valeur diminue chez le traité et égale à $0,313 \pm 0,014$. Le N/C de la zone réticulée témoin est $0,384 \pm 0,015$ et du traité est $0,394 \pm 0,018$. Le N/C médullaire témoin est $0,386 \pm 0,014$ et $0,422 \pm 0,020$ chez les rats traités. Toutes ces variations des valeurs du rapport nucléocytoplasmique N/C sont non significatives, ($p > 0.05$).

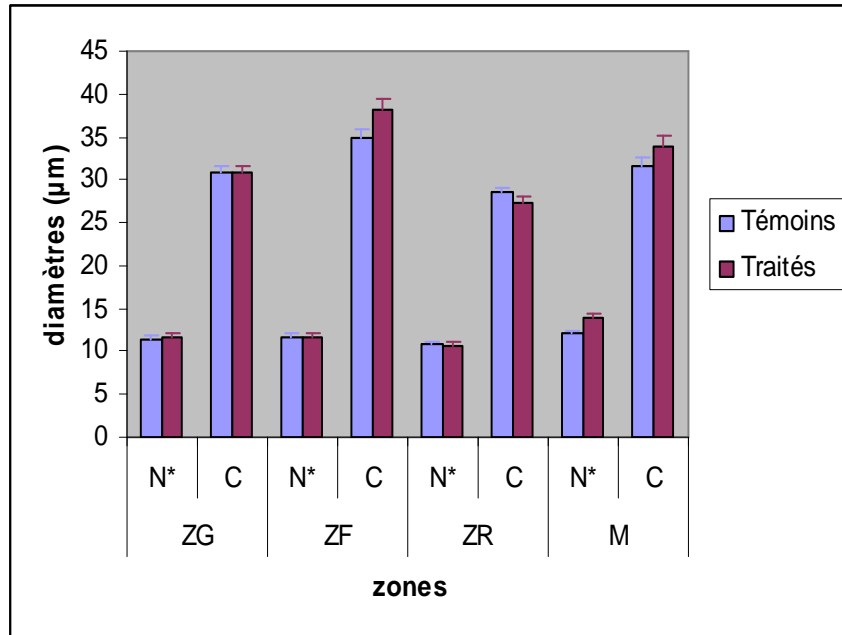
Tableau V : Diamètres des cellules, des noyaux et rapports nucléo-cytoplasmiques des zones de la glande surrénale des rats témoins (T6J: NaCl à 0,9 %) et expérimentaux traités par la leptine (E6J: 12µg/100g de PC)

			Zone glomérulée		Zone fasciculée		Zone réticulée		médullaire	
			noyau	cytoplasme	noyau	cytoplasme	noyau	cytoplasme	noyau	cytoplasme
témoins	diamètre	M	11,5	30,8	11,7	34,8	10,9	28,5	12,1	31,7
		E.S.M	0,34	0,71	0,37	1,03	0,34	0,66	0,37	0,92
	rapport N/C	M	0,374		0,339		0,384		0,386	
		E.S.M	0,011		0,012		0,015		0,014	
traités	diamètre	M	11,7	30,8	11,7	38,1	10,7	27,4	14,0	33,88
		E.S.M	0,34	0,70	0,37	1,24	0,43	0,71	0,49	1,21
	rapport N/C	M	0,382		0,313		0,394		0,422	
		E.S.M	0,013		0,014		0,018		0,020	

Tableau VI: Récapitulatif de la morphométrie cellulaire entre les rats témoins et traités (Variations non significatives)

	ZG	ZF	ZR	M
Diamètre cellulaire	-	↗	↘	↗
Diamètre nucléaire	-	-	-	↗
N/C	↗	↘	↗	↗

A



B

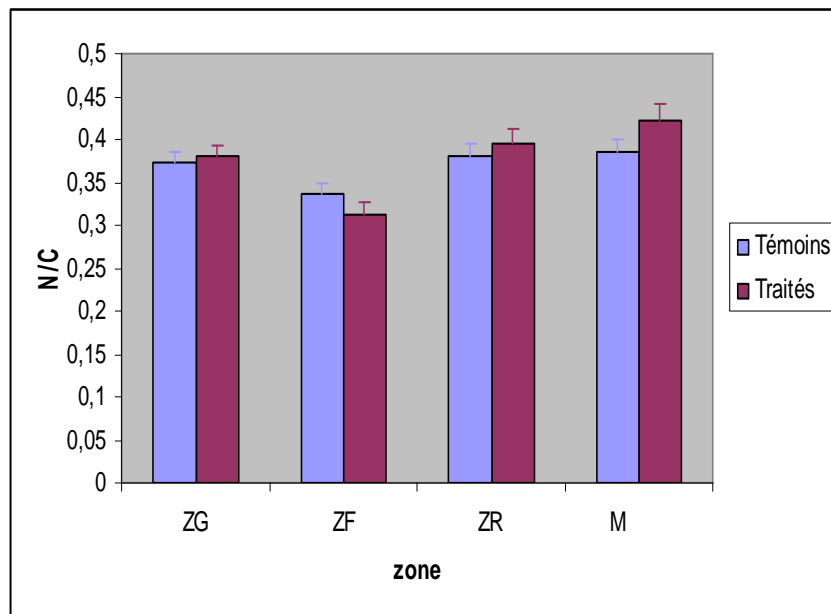


Figure 16: Représentation graphique ; A : des diamètres des cellules et des noyaux, B : des rapports nucléo-cytoplasmiques ; de chaque zone de la glande surrénale des rats témoins (T6J : NaCl à 0,9 %) et des rats expérimentaux traité par la leptine (E6J: 12 µg/100g de PC).

IV. Histologie des glandes surrénales :

FIGURE 1 : Histologie de la glande surrénale d'un rat témoin (**G= 400*z 4**) :

A: -partie ZG: caractérisée par les glomérules (amas de cellules à cytoplasme clair et noyau central)

-partie ZF: caractérisée par les colonnes de cellules claires à noyau central et clair et la présence de capillaires

B: -partie ZR: caractérisée par de petites cellules claires et la présence de capillaires

-partie M: cellules claires avec noyau central clair.

FIGURE 2 : Histologie de la glande surrénale d'un rat traité par la leptine à raison de 12µg/100g de poids corporel pendant 6 jours (**G= 400*z 4**) :

C: -partie ZG et ZF (pas de changement par rapport au témoin)

D: -partie ZR et M : entre la ZR et la M, notez la prolifération des cellules de la zone réticulée vers la médullo-surrénale.

Légende :

Ca: capillaires

Cc: capsule conjonctive

Fcoll: fibres de collagènes

G: glomérules

Hé: hématies

M: médullo-surrénale

Pro.Cell.: prolifération cellulaire

VS : vaisseau sanguin

ZF: zone fasciculée

ZG: zone glomérulée

ZR: zone réticulée

FIGURE 1 : Histologie de la glande surrénale d'un rat témoin (G= 400*z 4) :

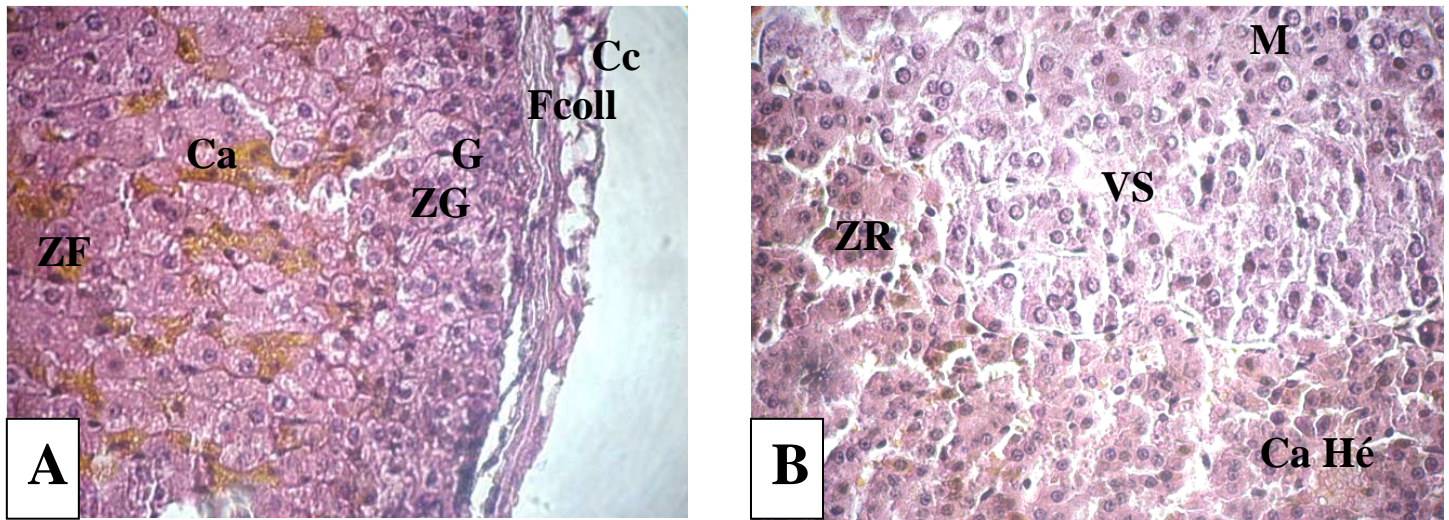


FIGURE 2 : Histologie de la glande surrénale d'un rat traité par la leptine à raison de 12µg/100g de poids corporel pendant 6 jours (G= 400*z 4) :

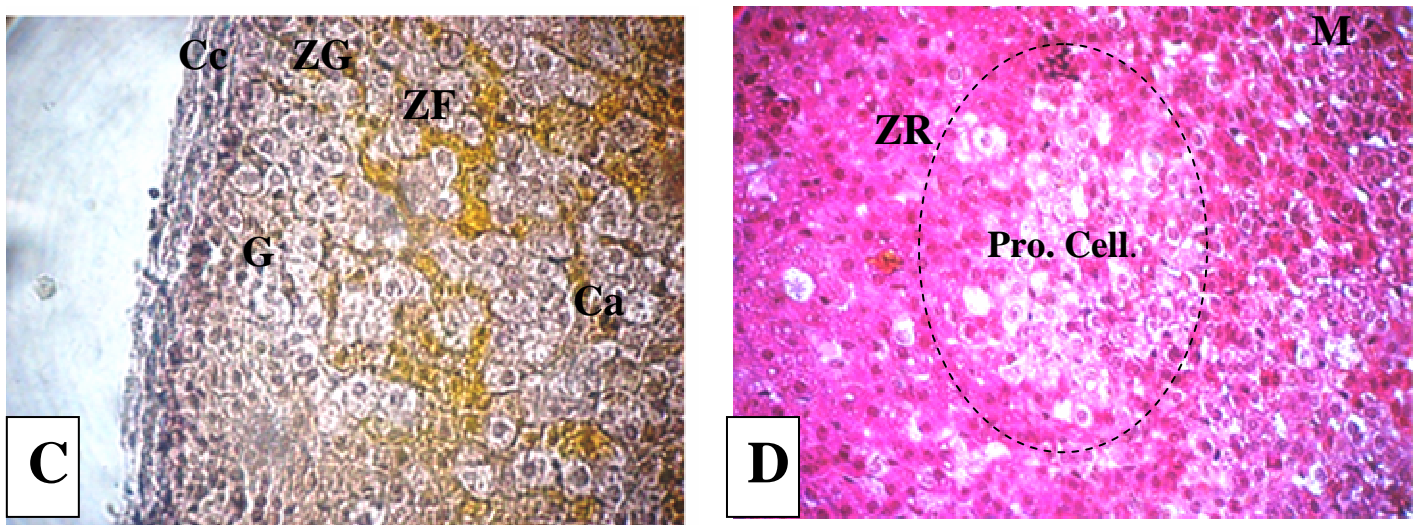


FIGURE 2 : Histologie des différentes zones de la glande surrénale d'un rat témoin et d'un rat traité par la leptine à raison de 12µg/100g de poids corporel pendant 6 jours (**G=1000*z 4**) :

E: zone glomérulée du rat témoin: cytoplasme clair, noyau volumineux, central et clair.

E': zone glomérulée du rat traité: caractérisée par des cellules claires avec un noyau volumineux, central et clair.

F: zone fasciculée du rat témoin caractérisée par les cellules cubiques avec le noyau central ou basal, la présence des gouttelettes lipidiques et riche en capillaires.

F': zone fasciculée du rat traité: les cellules cubiques sont riches en vacuoles lipidiques par rapport au témoin.

G: zone réticulée du rat témoin caractérisée par des noyaux clairs et la présence de vacuoles lipidiques

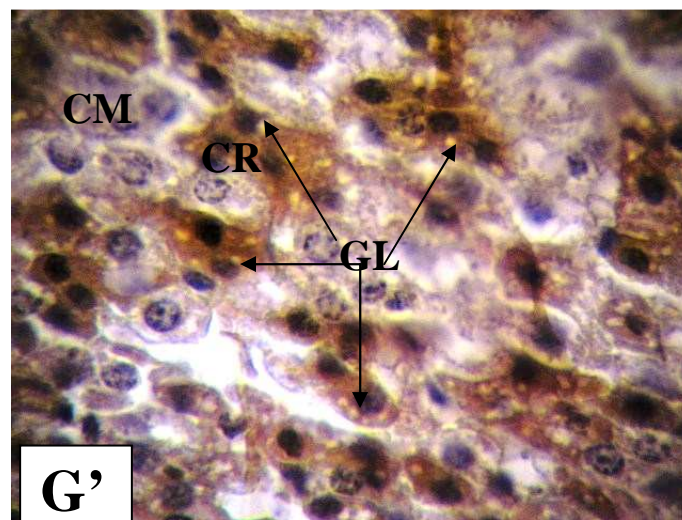
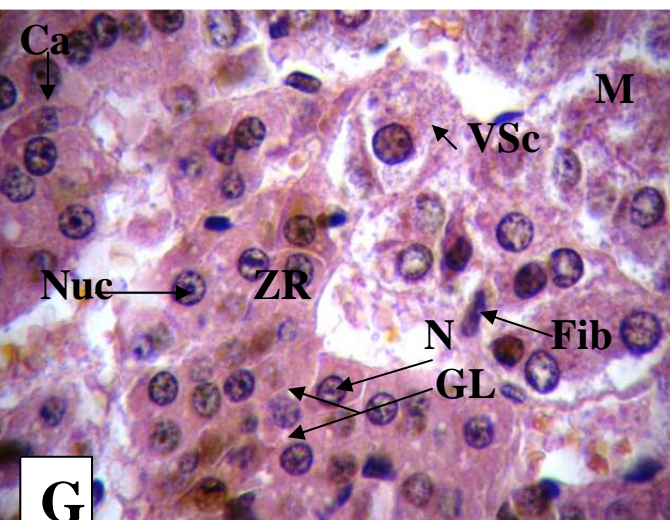
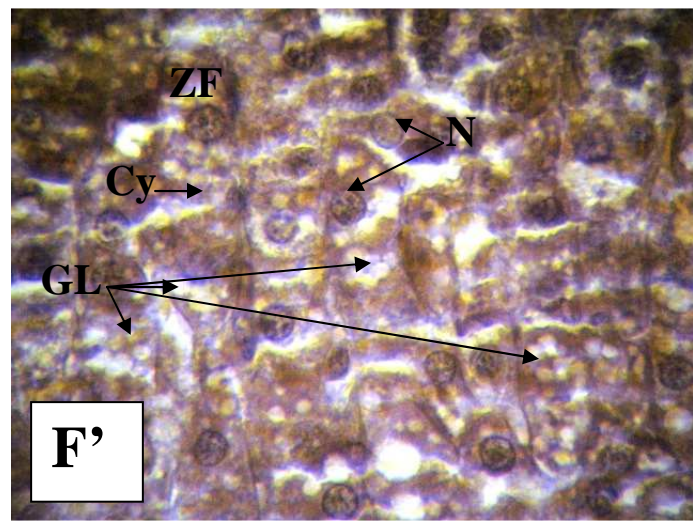
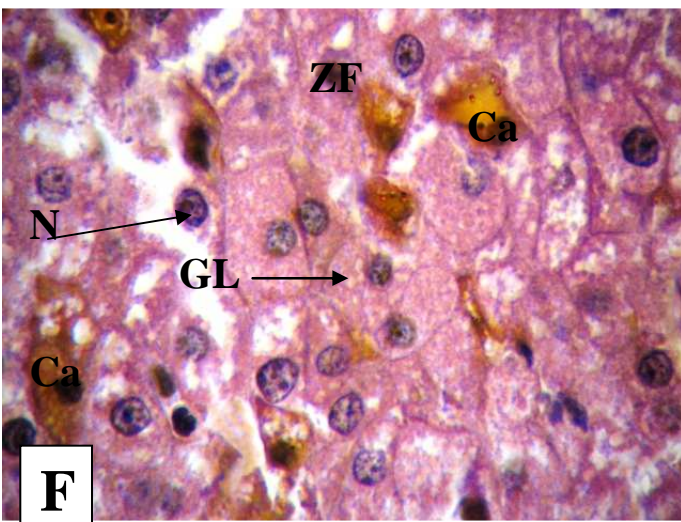
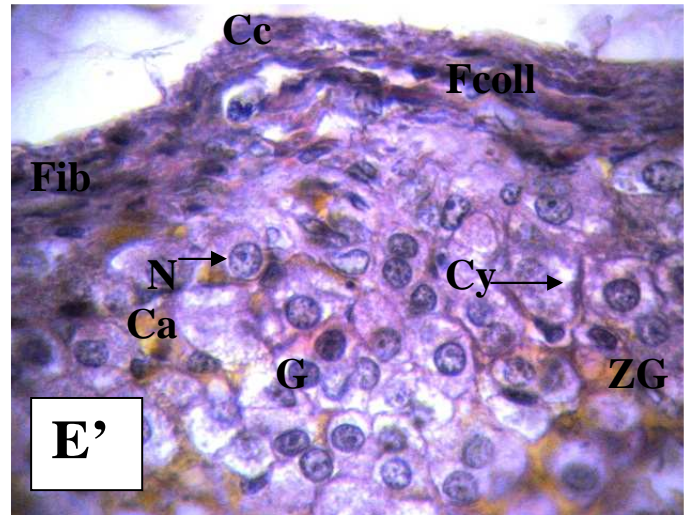
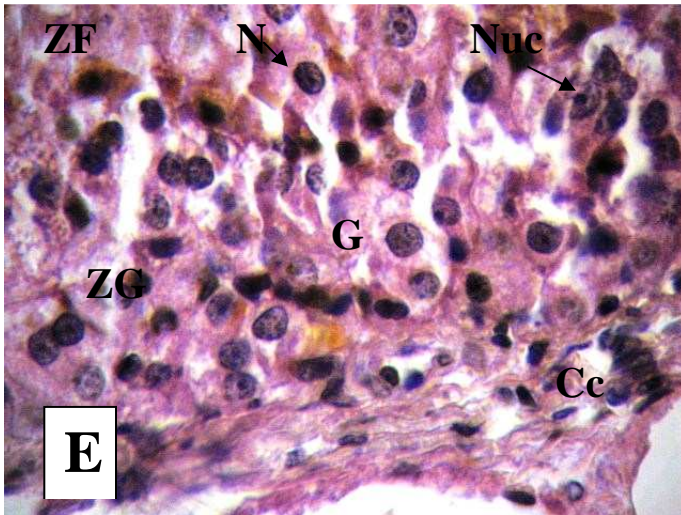
zone médullaire du rat témoin caractérisée par les cellules claires à noyaux volumineux et clairs.

G': zone réticulée et médullaire du rat traité caractérisée par l'intersection cellulaire (nous ne pouvons pas distinguer exactement la réticulée de la médullaire), les cellules réticulaires présentent de nombreuses vacuoles lipidiques par rapport à celles du témoin ; les cellulaires médullaires présentent un cytoplasme très clair avec un noyau volumineux et clair.

Légende :

Ca: capillaires
Cc: capsule conjonctive
Cy: cytoplasme
Fcoll: fibres de collagènes
Fib: fibroblaste
G: glomérules
N: noyau
Nuc: nucléole
M: médulla
GL: gouttelettes lipidique
VSc: vésicule de sécrétion
ZF: zone fasciculée
ZG: zone glomérulée
ZR: zone réticulée

FIGURE 2 : histologie des différentes zone de la glande surrénale d'un rat témoin et d'un rat traité par la leptine à raison de 12 μ g/100g de poids corporel pendant 6 jours (G= 1000*z 4) :



V. Dosage de l'ACTH :

Les valeurs absolues et relatives à 100 g de poids corporel d'ACTH des rats témoins et expérimentaux sont présentées dans le Tableau VII et la Figure 17.

La valeur absolue des concentrations plasmatique de l'ACTH chez les rats témoins, recevant du NaCl (0,9%), est de $18,49 \pm 1,31$ pM et celle des rats expérimentaux traités par la leptine (12 μ g/100g de PC) durant 6jours est de $19,00 \pm 1,37$ pM.

L'analyse statistique par test t-Student montre que la différence des concentrations absolues de l'ACTH entre les animaux témoins et expérimentaux n'est pas significative ($p > 0,05$).

La valeur relative à 100g de poids corporel des concentrations plasmatiques de l'ACTH des rats témoins recevant du NaCl (0,9%), est de $6,65 \pm 0,52$ pM/100g de PC. Chez les rats expérimentaux traités par la leptine (12 μ g/100g de PC) pendant 6jours, cette valeur relative est de $6,88 \pm 0,32$ pM/100g de PC.

La variation de la concentration d'ACTH relative à 100g de poids corporel entre les rats témoins et les rats expérimentaux est non significative ($p > 0,05$).

Tableau VII : Valeurs moyennes des concentrations plasmatiques, absolues et relatives, de l'ACTH des rats expérimentaux traités par la Leptine (12 μ g/100g de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (0,9%) suivis durant 6 jours

		Cc Ab (pM)	Cc Re (pM/100g PC)
Témoins	M	18,49	6,65
	ESM	1,31	0,52
Traités	M	19,00	6,88
	ESM	1,37	0,32

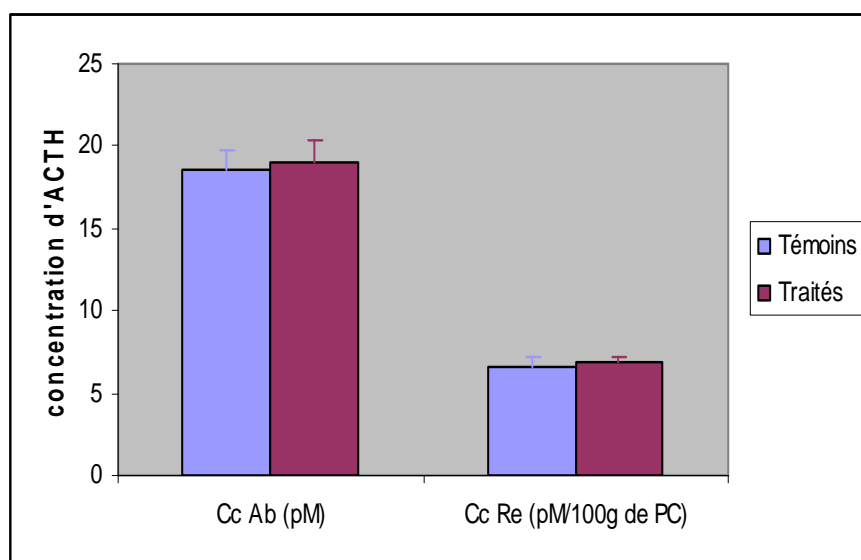


Figure 17 : Représentation graphique des valeurs moyennes, absolues et relatives, des concentrations plasmatiques de l'ACTH des rats expérimentaux traités par la Leptine (12 μ g/100g de PC) et des rats témoins recevant une solution saline (0,9%) suivis durant 6 jours

DISCUSSION

La leptine est une hormone liporégulatrice sécrétée principalement par les adipocytes résultant de l'expression du gène Ob. Par son action sur les noyaux hypothalamiques, elle régule la prise alimentaire et la dépense énergétique.

Après l'injection intrapéritonéale de la leptine (12µg/100 g de PC durant 6jours), nous avons obtenu des résultats montrant des changements pondéraux et des modifications histologiques.

I. Variations pondérales :

Chez les animaux traités par la leptine à une dose de 12µg/100g de poids corporel durant 6jours, la variation du poids corporel est non significative par rapport aux animaux témoins.

Nos résultats sont comparables à celles trouvés par SOLTANI et SOULEIMANE (2006), qui après injection par voie intrapéritonéale de 8µg/100g de PC pendant 5 jours de leptine, à des rats Wistar mâles adultes, observe une augmentation non significative du poids corporel des rats traités.

Les travaux de BENKHEROUF *et al.*, (2009) montrent qu'après injection de la leptine (10µg/100g pendant 10j) à des rats Wistar mâles adultes par voie intrapéritonéale, que le poids corporel des animaux diminue au 4^{ème} jour du traitement. A partir du 5^{ème} jour, est observée une légère augmentation du poids corporel de J4 à J8, une diminution à J9 et une augmentation à J10. Toutes ces variations sont non significatives.

TREVENZOLI *et al.*, (2007), chez des rats recevant une dose de 8µg/100 de PC, observent sur un groupe de rats de 21 jours durant la période de lactation, une diminution du poids corporel ($p < 0,05$). Entre le 30^{ème} et 150^{ème} jours, ils notent une augmentation non significative du poids corporel (30^{ème} – 97^{ème} jours ; $p > 0,05$) qui devient significative (97^{ème} – 150^{ème} jours ; $p < 0,05$).

La leptine provoque une perte de poids; sa concentration plasmatique élevée trouvée chez les obèses (aussi bien les rongeurs que les humains) n'engendre pas de modifications de la balance énergétique (CONSIDINE *et al.*1996; LONNQVIST *et al.*1997; LI *et al.*1997). En 1999, IOSSA *et al.* observent une diminution de la dépense énergétique jusqu'à 6 mois chez les rats wistar et attribuent cette diminution au développement précoce d'une résistance à la leptine. Par ailleurs, une administration intracérébrale de la leptine n'engendre pas les modifications métaboliques attendues chez les rats âgés (SHEK et SCARPACE, 2000).

Une diminution du captage de la leptine, une diminution de l'expression de l'ARNm des récepteurs à la leptine au niveau de l'hypothalamus (le site d'action de la leptine) sont observées chez des rats âgés (FERNANDEZ-GALAZ *et al.*, 2001). SCARPACE *et al.*, (2001) montrent également une altération de la transduction du signal lié à la leptine dans l'hypothalamus à l'origine probablement du développement de la résistance à la leptine avec l'âge.

TOSTE *et al.*,(2006) montrent que chez des rats adultes, la leptine exogène provoque une élévation du poids corporel due à l'installation d'une résistance centrale (diminution du nombre des ObRb hypothalamiques).

Une étude récente utilisant l'induction de l'expression de la leptine dans l'hypothalamus de souris, a permis de montrer que l'élévation chronique de la leptinémie est responsable de l'apparition du phénomène de résistance et du développement de l'obésité.

Chez ces souris, l'élévation chronique de la leptinémie dans l'hypothalamus est d'abord suivie d'une diminution de la prise alimentaire et d'une augmentation de la dépense énergétique responsable d'une perte de poids, mais rapidement, ces animaux deviennent insensibles au signal leptine et retrouvent un poids comparable aux témoins (ZHANG et SCARPACE, 2006).

D'autres études sur la leptine par infusion intracérébroventriculaire chez des rats Sprague Dawley mâles par : PETERS *et al.*, (2007): 3µg/j pendant 4 j met en évidence une diminution non significative du poids corporel et du pourcentage de variation.

La leptinémie varie aussi en fonction du régime alimentaire et également en fonction de la prise alimentaire. La leptine agit sur les centres cérébraux impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire et de l'équilibre énergétique comme l'hypothalamus ventromédian. L'injection intrapéritonéale de la leptine modifie la sélection des macronutriments chez le rat par une diminution significative de l'ingestion des protéines alors que la prise glucidique n'est pas modifiée. En effet, l'aliment que nous avons utilisé est riche en glucides (48%). (CHA et JONES, 1998)

II. Histologie des glandes surrénales :

L'étude histologique, après coloration au trichrome de Masson, de la glande surrénale chez les rats traités par la leptine durant 06j à raison de 12µg/100g de poids corporel, nous a permis de mettre en évidence une prolifération de la zone réticulée vers la médullosurrénale avec réduction de taille de celle-ci. Nous observons de nombreuses gouttelettes lipidiques au niveau de la zone fasciculée.

Selon, MALENDOWICZ *et al.*, (2000) la leptine cause une atrophie significative de la zone fasciculée après injection à des rats de différents fragments de leptine (20 nmol/Kg pendant 6j).

Selon, ERGIN *et al.*, (2007) les rats diabétiques présentent une atrophie de la médullosurrénale, cette atrophie est éliminée (retour à l'état initial) par une injection sous- cutanée de leptine (100µg/Kg, 1fois/j durant 2 semaines) et notent par ailleurs une prolifération de la zone réticulée.

En 2009, SRICHAROENVEJ *et al.*, ont observé une dégénérescence des cellules chromaffines de la médullosurrénale et une prolifération de la zone réticulée, chez les rats Sprague-Dawley diabétiques.

Les taux élevés des catécholamines provoquent une diminution du poids corporel, en agissant sur le tissu adipeux, provoquent la lipolyse ainsi la libération des acides gras et du glycérol dans le sang (LAFONTAN et BERLAN, 1993; COLLINS *et al.*, 1996); dans notre cas, nous observons une atrophie de la médullosurrénale et donc probablement une diminution du taux des catécholamines résultant ainsi une augmentation du poids corporel.

III. Concentrations plasmatiques de l'ACTH :

Nos résultats mettent en évidence une variation non significative des concentrations plasmatiques de l'ACTH chez les animaux traités par la leptine (12µg/100g de poids corporel) pendant 06 jours.

Il est bien établi que les rats dépourvus d'une leptine fonctionnelle (souris *Ob/Ob*) présentent une élévation de la production des glucocorticoïdes par rapport aux taux normaux de l'ACTH circulante (EDWARDSON et HOUGH, 1975 ; GARTHWAITE *et al.*, 1980).

La leptine a un effet inhibiteur sur l'axe HPA, sur l'hypothalamus (inhibition de la production du mRNA-CRH) et sur la glande surrénale (inhibition de la stéroïdogenèse directement via les récepteurs Ob exprimé dans la corticosurrénale) (HEIMAN *et al.*, 1997 ; GLASOW *et al.*, 1998).

Une interrelation inverse entre les taux plasmatiques de leptine et ceux d'ACTH et cortisol est observée chez les animaux normaux (LICINIO *et al.*, 1997 ; NISHIYAMA *et al.*, 2000).

En 2001, HANEW démontre que l'administration intraveineuse, à des sujets sains non obèses, de différentes doses de leptine, n'induit pas la libération de l'ACTH.

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

Il a été également démontré chez les souris, que l'administration de leptine au cours du jeûne supprime les concentrations élevées d'ACTH, causés par ce jeûne (CHAN *et al.*, 2003).

L'étude de MALENDOWICZ *et al.* (1998), a permis de montrer que des rats recevant de la leptine (5 ou 10 nmol/kg) présentent des taux d'ACTH et d'aldostérone inférieurs à la normale en 2 heures malgré l'augmentation des corticoïdes et suggèrent que l'action de la leptine sur l'axe HPA est une activation aiguë modérée et cette activation est due à l'augmentation de l'ACTH et par son effet sur les cellules corticosurréaliennes. L'injection de 20 nmol/Kg de leptine à des rats, provoque également une diminution d'ACTH (MALENDOWICZ *et al.*, 2000).

L'étude de MALENDOWICZ *et al.*, (2007) montre que les récepteurs ObR sont exprimés au niveau de l'hypothalamus et la glande pituitaire, où ils modulent la sécrétion de la CRH et de l'ACTH probablement par une action autocrine-paracrine. Chez le rat, *In vivo* et *in vitro*, des résultats suggèrent une action sécrétrice des glucocorticoïdes et permettent de déduire que la leptine inhibe la sécrétion des hormones stéroïdes à partir du cortex surrénalien.

Selon HIMMERICH *et al.*, (2007) le taux de la leptine ne change pas chez les patients avec dépression ; ces auteurs montrent que chez les patients sous traitement antidépresseur, une sensibilité aux récepteurs des glucocorticoïdes s'installe et successivement l'influence des glucocorticoïdes augmente les taux de leptine *via* ces récepteurs.

Le RNAm et la protéine ObRb sont hautement exprimés au niveau du cortex surrénalien.

Chez les sujets présentant un adénome de sécrétion d'aldostérone (ADA) ; l'expression de ces deux facteurs diminue, la diminution est encore plus importante chez les sujets présentant un trouble de la sécrétion du cortisol(CS).

Ces résultats mettent en évidence une corrélation entre les taux des ARNm, du ObRb et la concentration d'aldostérone plasmatique (ADA) et avec les taux du cortisol urinaire (CS) (à 24heurs). (CHEN *et al.*, 2010).

Par ailleurs, les taux de leptine sont élevés chez les CS et donc l'augmentation du cortisol provoque une augmentation des taux plasmatiques de leptine.

Il existe par conséquent une étroite relation entre la leptine et l'axe corticotrope (CHEN *et al.*, 2010).

CONCLUSION

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats obtenus au cours de ce travail montrent que le traitement par la leptine à raison de 12µg/100g de poids corporel pendant 06 jours chez des rats Wistar mâles adultes, par injection intrapéritonéale, augmente le poids corporel de ces animaux.

La variation des taux plasmatiques de l'ACTH n'est pas significative chez les animaux traités par la leptine durant 6 jours par rapport aux animaux témoins.

Les résultats de l'étude histo-morphométrique montrent que la glande surrénale chez les animaux traités par la leptine durant 6 jours paraît active avec des noyaux très clairs et actifs et que la zone réticulée présente une prolifération vers la médullosurrénale.

Les caractères de nos résultats peuvent être causé à la faible dose, la durée du traitement ou la voie d'injection.

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

Le dosage des hormones surrénaliennes nous permettrait de situer précisément l'action de la leptine sur leurs synthèses induites par l'ACTH et dosage de l'insuline et de la glycémie pour établir une relation entre ces différents axes.

Des cultures de cellules surrénaliennes en présence de leptine pourraient être envisagées pour analyser l'hormonosynthèse, avec une étude profonde de la zone réticulée.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- . AGARWAL M.K. 1994. Perspectives in Receptor-mediated Mineralocorticoid Hormone Action. *Pharmacol Rev.*; **46**: 67-87.
- . AHIMA R. S., LAZAR M. A. 2007. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Molecular Endocrinology*; **529**: 1-30.
- . AHIMA R. S. 2005. Central Actions of Adipocyte Hormones. *Trends in Endocrinology and Metabolism*; **16**: 307-313.
- . AHIMA R. S., FLIER J. S. 2000. Leptin. *Annual Review of physiology*; **62**(1): 413-37.
- . AHLQUIST R.P., 1948. A Study of the Adrenotropic Receptors. *Am. J. Physiol.*; **153**: 586–600.
- . AILHAUD G, HAUNER H. 1998. Development of white adipose tissue. *In* : Handbook of Obesity. *Marcel Dekker Inc.*;: 359-378.
- . ALLISON S.J., BALDOCK P.A., HERZOG H. 2007. The Control of Bone Remodeling by Neuropeptide Y Receptors, *Peptides*; **28**(2): 320-325.
- . ALTEMUS M., GOLD P. 1990. Neuroendocrinology and Psychiatric illness. *Front Neuroendocrinol*; **11**: 238-265.
- . ANAND B., BROBECK J. 1951. Localization of a Feeding Center in the Hypothalamus of the Rat. *Roc. Soc. Exp. Biol. Med*; **77**: 323 -324.
- . ARRIZA J.L., WEINBERGER C., CERELLI G., GLASER T.M., HANDELIN B.L., HOUSMAN D.E., EVANS R.M. 1987. Cloning of Human Mineralocorticoid Receptor Complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science (Wash DC)*; **237**: 268–275.
- . 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.
- . BAILE C.A., DELLA-FERA M.A., MARTIN R.J. 2000. Regulation of Metabolism and Body Fat mass by Leptin. *Annu. Rev. Nutr.*; **20**: 105- 127.
- . BAMBERGER C.M., SCHULTE H.M., CHROUSOS G.P. 1996. Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Function and Tissue Sensitivity to Glucocorticoids. *Endocr Rev.*
- . BANKS A.S., DAVIS S.M., BATES S.H., MYERS M.G. Jr. 2000. Activation of Downstream signals by the long form of the Leptin Receptor. *J. Biol. Chem.*; **275**: 14563- 72.
- . BARBIER M., ATTOUB S., GALMICHE J. P. 2000. La Leptine : Aspects Physiologiques et Implications en Hépatogastroentérologie. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; **24**: 506-519.
- . BATES S.H., MYERS J.M.G. 2003. The role of Leptin Receptor signalling in feeding and Neuroendocrine function. *Trends in Endocrinology and Metabolism*; **14**: 447- 52.
- . BAUDIN G. 2000. La Leptine. Description, rôle physiologique, Utilité diagnostique et thérapeutique. *Revue de l'ACOMEN*; **6**: 28-32..
- . BAUER J.H., GAUNTNER W.C. 1979. Effect of Potassium Chloride on Plasma Renin Activity and Plasma Aldosterone during Sodium Restriction in Normal Man. *Kidney Int.*; **15** (3): 286–93.
- . 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 Signalling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; **93**: 8374-8...
- . BEATO M. 1989. Gene Regulation by Steroid Hormones. *Cell*; **56**: 335–44...
- . BEATO M., TRUSS M., CHAVEZ S. 1996. Control of Transcription by Steroid Hormones. *Ann NY Acad. Sci.*; **784**: 93- 123.

- . BEHRMANN I., SMYCZE K.T., HEINRICH P.C., SCHMITZ-VAN DE LEUR H., KOMYOD W., GIRSE B., MULLER-NEWEN G., HAAN S., HAAN C. 2004. Janus Kinase Subcellular Localization Revisited: the exclusive membrane localization of endogenous Janus Kinase 1 by cytokine receptor interaction uncovers the receptor complex to be equivalent to a receptor Tyrosine Kinase. *J. Biol. Chem.*; **279**: 35486- 93.
- . BENDINELLI P., MARONI P., PECORI-GIRALDI F., PICCOLETTI R. 2000. Leptin Activates STAT1, STAT3 and AP-1 in mouse adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*; **168**: 11- 20.
- . BENKHEROUF A., BOUKHROUFA M., HADJ-BEKKOUCHE F. 2009. Influence de la Leptine sur l'activité thyroïdienne chez le rat Wistar mâle adulte, *anniversaire de l'USTHB 2010*.
- . BENNETT M. 1999. One Hundred Years of Adrenaline: the discovery of autoreceptors. *Clin Auton. Res.*; **9** (3): 145–59.
- . BENOMAR Y., ROY A., AUBOURG A., DJIANE J., TAOUIS M. 2005. Cross down-regulation of Leptin and Insulin Receptor expression and signalling in a human neuronal cell line. *Biochem. J.*; **388**: 929- 36.
- . BERNOTIENE E., PALMER G., GABAY C. 2006. The Role of Leptin in Innate and Adaptive Immune Responses, *Arthr. Res. Ther.*; **8**(5): 217-225.
- . BJORBAEK C., UOTANI S., DE SILVA B., FLIER J.S. 1997. Divergent Signalling Capacities of the long and short Isoforms of the Leptin Receptor. *J. Biol. Chem.*; **272**(51): 32686-95.
- . BJORBAEK C., ELMQUIST J.K., FLIER J.S., MICHL P., AHIMA R.S., VAN BUEREN A., Mc CALL A.L. 1998. Expression of Leptin Receptor Isoforms in Rat brain microvessels. *Endocrinology*; **139**(8): 3485- 91.
- . BJORBAEK C., LAVERY H.J., BATES S.H., OLSON R.K., DAVIS S.M., FLIER J.S., MYERS Jr., M.G. 2000. SOCS3 mediates Feedback Inhibition of the Leptin Receptor *via* Tyr985. *J. Biol. Chem.*; **275**: 40649- 57.
- . BJORBAEK C., BUCHOLZ R.M., DAVIS S.M., BATES S.H., PIERROZ D.D., GU H., NEEL B.G., MYEERS M.G.Jr, FILIER J.S. 2001. Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by Leptin Receptors. *J. Biol. Chem.*; **276**: 4747- 55.
- . 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.
- . BOUVIER M., HAUSDORFF W.P., BLASI A.D., O'DOWD B.F., KOBILKA B.K., CARON M.G., LEFKOWITZ R.J. 1988. Removal of Phosphorylation sites from the β_2 -adrenergic Receptor delays onset of Agonist-promoted Desensitization. *Nature*; **333**(6171):370-373.
- . BOYKIN J., DeTORRENTÉ A., ERICKSON A., ROBERTSON G., SCHRIER R.W. 1978. Role of plasma vasopressin in impaired water excretion of Glucocorticoid deficiency. *J. Clin. Invest.*; **62** (4): 738- 44.
- . BOYLE M.P., KOLBER B.J., VOGT S.K., WOZNIAK D.F., MUGLIA L.J.2006. Forebrain Glucocorticoid Receptors Modulate Anxiety-associated Locomotor Activation and Adrenal Responsiveness. *J Neurosci*; **26**: 1971-8.
- . BRAUN J.P. 2002. La biochimie des hormones, Département des sciences biologiques et fonctionnelles Département des sciences biologiques et fonctionnelles, ENVT.
- . BREUNER C.W., ORCHINIK M. 2002. Plasma Binding Proteins as Mediators of Corticosteroid Action in Vertebrates. *J Endocrinol*; **175**: 99-112.

- . BRODDE O. E. 1988. Die Rolle Adrenerger α - und β -Rezeptoren in der Pathogenese von Hypertonie und Herzerkrankungen. *Der Internist*, **29**: 397- 413.
- . BRYANT S. H., MADEJ T., BOGUSKI M. S. 1995. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett.* **373**: 13-18.
- . BUCKINGHAM J.C. 2006. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol*; **147** (1): S258–68.
- . BYLUND D. B. 1988. Subtypes of α_2 -adrenoceptor: Pharmacological and Molecular Biological Evidence Converge. *Trend Pharmacol. Sci.*; **9**(10): 356- 361.
- . CAMMISOTTO P.G., BUKOWIECKI L.J., DESHAIES Y., BENDAYAN M. 2006: Leptin Biosynthetic pathway in white Adipocytes, *Biochem. Cell. Biol.*; **84**(2), 207–214.
- . CARVALHEIRA J.B.C., SILOTO R.M.P., IGNACCHITTI I., BRENELLI S.L., CARVALHO C.R.O., LEITE A., VELLOSO L.A., GONTIJO J.A.R., SAAD M.J.A. 2001. Insulin modulates Leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Letters*; **500**: 119- 124...
- . CASABIELL X., PINEIRO V., PEINO R., LAGE M., CAMINA J., GALLEGO 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.
- . CASANUEVA F.F., DIEGUEZ C. 1999. Neuroendocrine Regulation and Action of Leptin. *Frontiers in Neuroendocrinology*; **20**: 317- 363.
- . CASTONGUAY T. W., DALLMAN M. F., STERN J. S. 1986. Some Metabolic and Behavioral Effects of Adrenalectomy on Obese Zucker Rats. *Am. J. Physiol.*; **251** (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 20): R923–933.
- . CATO A.C., NESTL A., MINK S. 2002. Rapid Actions of Steroid Receptors in Cellular Signaling Pathways. *Sci. STKE* **2002** (138): RE9.
- . CEDDIA R.B. 2005. Direct Metabolic Regulation in Skeletal Muscle and Fat tissue by Leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis, *Inter. J. Obes.*; **295**(10): 1175-1183.
- . CERVERO A., DOMINGUEZ F., HORCAJADAS J.A., QUINONERO A., PELLICER A., SIMON C. 2006. The Role of Leptin in Reproduction, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*; **18**(3): 297-303.
- . CHA M.C., JONES P.J. 1998. Dietary Fat type and Energy Restriction interactively influence Plasma Leptin concentration in rats. *J. Lipid Res.*; **39**: 1655- 1660.
- . CHANG C.S., KOKONTIS J., LIAO S.T. 1988. Molecular Cloning of Human and Rat Complementary DNA encoding Androgen Receptors. *Science (Wash DC)*; **240**:324–326.
- . CHAN J.L., MANTZOROS C.S. 2005. Role of Leptin in Energy-deprivation States: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa, *Lancet*; **366**(9479): 74-85.
- . CHAN J.L., HEIST K., DE PAOLI A.M., VELDHIUS J.D., MANTZOROS C.S. 2003. The Role of Falling Leptin Levels in the Neuroendocrine and Metabolic Adaptation to short-term Starvation in Healthy Men, *J. Clin. Invest.*; **111**(9): 1409-1421.
- . CHEN H. CHARLAT O. TARTAGLIA L.A. WOOLF E.A. WENG X. ELLIS S.J. LAKEY N.D. CULPEPPER J. MORE K.J. BREITBART R.E. DUYK G.M. TEPPER R.I. MORGENSTERN J.P. 1996. Evidence that the diabetes gene encodes the Leptin Receptor Gene in db/db Mice. *Cell*; **84**(3): 491- 495.

- . CHEN S., ZENG Z.P., LI H.Z., TONG A.L., LU L., SONG A.L., LI M., LIANG W., MAN N., CAO C.X. 2010. Relationship between Plasma Level of leptin and the Expression of Leptin receptor in human adrenal tissues and tumors. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **90** (38):2667-70
- . CHUNG F. Z., WANG C. D., DOTTER P. C., VENTTER S. C., FRASER C. M. 1988. Site-directed Mutagenesis and Continuous Expression of Human β -adrenergic Receptors. *J. Biol. Chem.*; **263**(9):4052–4055.
- . CLEARY M.P., JUNEJA S.C., PHILLIPS F.C., HU X., GRANDE J.P., MAIHLE N.J. 2004. Leptin Receptor-deficient MMTV-TGF α /Lepr^{db}Lepr^{db} Female Mice do not develop Oncogen-induced Mammary Tumors. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*; **229**(2): 182-193.
- . COHEN P., MIYAKASI M., SOCCI N.D., HAGGE-GREENBERG A., SOUKAS A.A., SHARMA R., HUGGINS L.C., NTAMBI J.M., FRIEDMAN J.M. 2000. Role for Stearoyl-CoA desaturase 1 in Leptin mediated weight loss, *Science.*; **297**(5579), 240-243.
- . COHEN M.M. 2006. Role of Leptin in Regulation Appetite, Neuroendocrine Function, and bone Remodelling, *Am. J. Med. Genet. A.*; **140**(5):515-524.
- . COLEMAN D. 1973. Effects of Parabiosis of Obese with Diabetes and Normal Mice. *Diabetologia*; **9**: 294- 298.
- . COLEMAN D., HUMMEL K. 1969. Effects of Parabiosis of Normal with Genetically Diabetic Mice. *American Journal of Physiology*; **217**: 1298-1304.
- . COLLINS S., KUHN C.M., PETRO A.E., SWICK A.G., CHRUNYK B.A., SURWIT R.S. 1996. Role of Leptin in fat regulation. *Nature*; **380**: 677.
- . CONSIDINE R.V., SINHA M.K., HEIMAN M.L. *et al.* 1996. Serum Immunoreactive-Leptin concentrations in normal Weight and Obese humans. *N. Engl. J.Med.*; **334**: 292- 295.
- . CONSIDINE R.V., CARO J.F. 1997. Leptin and the Regulation of Body Weight. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*; **29**: 1255- 1272.
- . CONTE-DEVOLEX B., GUILLAUME V., GRINO M., BOUDOURESQUE F., MAGNAN E., CATALDI M. OLIVER C.1993. Stress. Neuroendocrine aspects. *Encephale*; **1**: 143-6.
- . COWLEY M.A., SMART J.L., RUBINSTEIN M., CERDAN M.G., DIANO S., HORVATH T.L., CONE R.D., LOW M.J. 2001. Leptin Activates Anorexigenic POMC Neurons through a Neural Network in the Arcuate Nucleus, *Nature*; **411**(6836): 480-484.
- . CROXTALL J.D., van HAL P.T., CHOUDHURY Q., GILROY D.W., FLOWER R.J. 2002. Different Glucocorticoids vary in their Genomic and non-genomic Mechanism of Action in A549 cells. *Br. J. Pharmacol.*; **135** (2): 511- 9.
- . DAHLMAN W.K., WRIGHT A., GUSTAFSSON J.A., *et al.*1991. Interaction of the Glucocorticoid Receptor DNA-binding Domain with DNA as a Dimer is Mediated by a Short Segment of Five Amino Acids. *J Biol Chem*; **266**: 3107–12.
- . DALLMAN M.F., AKANA S.F., LEVIN N., WALKER C.D., BRADBURY M.J., SUEMARU S., SCRIBNER K.S.1994. Corticosteroids and the Control of Function in the Hypothalamopituitary-adrenal (HPA) Axis. *Ann N Y Acad Sci*; **746**: 22-31; discussion 31-2, 64-7.
- . DAVISON S.L., BELL R. 2006. Androgen Physiology. *Semin. Reprod. Med.*; **24** (2): 71-7.
- . De KLOET E.R., VREUGDENHIL E., OITZL M.S., JOELS M.1998. Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease. *Endocr Rev*; **19**: 269-301.
- . DESAUTES C., SARRIEAU A., CARITEZ J.C. MORMEDE P.1999. Behavior and Pituitaryadrenal Function in Large White and Meishan Pigs. *Domest Anim Endocrinol* ; **16**: 193-205.
- . DINGMAN J.F., GONZALEZ-AUVERT AHMED A.B.J., AKINURA A. 1965. Antidiuretic Hormone in Adrenal Insufficiency. *Journal of Clinical Investigation*; **44**: 1041.

- . DIXON R.A.F., SIGAL I.S., CANDELORE M.R., REGISTER R.B., SCATTERGOOD W., RANDS E., STRADER C. D. 1987. Structural Features Required for Ligand Binding to the β -adrenergic Receptor. *EMBO J.*, **6**(11): 3269–3275.
- . DONG Y., POELLINGER L., GUSTAFSSON J.A., OKRET S. 1988. Regulation of Glucocorticoid Receptor Expression: evidence for transcriptional and posttranslational mechanisms. *Mol Endocrinol*; **2**: 1256-64.
- . EDWARDSON J.A., HOUGH CAM. 1975. The pituitary-adrenal system of the Genetically obese (Ob/Ob) mouse. *J. Endocrinol.*; **65**: 99- 107.
- . ERGIN K., AKTUĞ H., BASLOĞLU H., BASALOĞLU H.K., YILMAZ M.I., TURGUT M. 2007. The effect of Leptin on adrenal glands in rats with streptozotocin-induced diabetes: an experimental study. *Anal Quant Cytol Histol.*; **29**(5): 291-5.
- . FERNANDEZ-GALAZ C., FERNANDEZ-AGULLO T., CAMPOY F., ARRIBAS C., GALLARDO N., ANDRES A., ROS M., CARRASCOSA J.M. 2001. Decreased Leptin uptake in hypothalamic nuclei with ageing in Wistar rats. *J. Endocrinol.*; **171**: 23- 32.
- . FRASER C. M. 1989. Site-directed Mutagenesis of β -adrenergic receptors. Identification of conserved cysteine residues that independently affect ligand binding and receptor activation. *J. Biol. Chem.*; **264**(16): 9266–9270.
- . FRIEDMAN J., HALAAS D. 1998. Leptin and the Regulation of Body Composition. *Nature*; **395**: 763-770.
- . FRUHBECK G. 2006. Intracellular signalling pathways activated by leptin, *Biochem. J.*; **393** (Pt 1): 7-20.
- . FUNDER J.W. 2005. Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. *Heart Fail Rev.*; **10**: 15-22.
- . GALMAN C., ANGELIN B. RUDLING M. 2002. Prolonged Stimulation of the Adrenals by Corticotropin Suppresses Hepatic low-density Lipoprotein and high-density Lipoprotein Receptors and increases Plasma Cholesterol. *Endocrinology*; **143**: 1809-16.
- . GAMETCHU B., WATSON C.S., PASKO D. 1991a. Size and Steroid-binding Characterization of Membrane-associated Glucocorticoid Receptor in S-49 Lymphoma Cells. *Steroids*; **56** (8): 402–10.
- . GAMETCHU B., WATSON C.S., SHIH C.C., DASHEW B. 1991b. Studies on the Arrangement of Glucocorticoid Receptors in the Plasma Membrane of S-49 Lymphoma Cells. *Steroids*; **56** (8): 411–9.
- . GAROFALO C., SURMACZ E. 2006. Leptin and Cancer, *J. Cell. Physiol.*; **207**: 12-22.
- . GARTHWAITE T.L., MARTINSON D.R., TSENG L.F., MENAHAN L.A. 1980. A longitudinal hormonal profile of genetically obese mouse. *Endocrinology*; **107**: 671- 676.
- . GHILARDI N., SKODA R.C. 1997. The Leptin Receptor Activates Janus Kinase 2 and Signals for Proliferation in a Factor Dependent Cell line. *Mol. Endocrinol.* **11**: 393- 399.
- . GÖETHERT M. 1985. Role of Autoreceptors in the Function of the Peripheral and Central Nervous System. *Arzneimittelforschung Drug Res.*; **35**(II): 1909-1916.
- . HAFEZI-MOGHADAM A., SIMONCINI T., YANG Z., LIMBOURG F.P., PLUMIER J.C., REBSAMEN M.C., HSIEH C.M., CHUI D.S., THOMAS K.L., PROROCK A.J., LAUBACH V.E., MOSKOWITZ M.A., FRENCH B.A., LEY K., LIAO J.K. 2002. Acute Cardiovascular Protective Effects of Corticosteroids are mediated by Non-transcriptional Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Nat. Med.*; **8** (5): 473-9.

- . 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**(5223): 543-546.
- . HAN F., OZAWA H., MATSUDA K., NISHI M., KAWATA M. 2005. Colocalization of Mineralocorticoid Receptor and Glucocorticoid Receptor in the Hippocampus and Hypothalamus. *Neurosci. Res.*; **51**: 371-81.
- . HAUGUEL-DE MOUZON S., LEPERCQ J., CATALANO P. 2006. The Known and the Unknown of Leptin in pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*; **194**(6): 1537-45.
- . HAYASHI R., WADA H., ITO K., ADCOCK I.M. 2004. Effects of Glucocorticoids on Gene Transcription. *Eur. J Pharmacol* ; **500** (1-3): 51-62.
- . HE Y., CHEN H., QUON M.J., REITMAN M. 1995. The Mouse Obese Gene. *J. Biol. Chem.*; **270**(48): 28887- 91.
- . HEEMERS H.V., TINDALL D.J. 2007. Androgen Receptor (AR) Coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr. Rev.* **28** (7): 778- 808.
- . 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**(9): 3859-3863.
- . HEINLEIN C.A., CHANG C. 2002. The Roles of Androgen Receptors and Androgen-binding Proteins in Nongenomic Androgen Actions. *Mol. Endocrinol*; **16** (10): 2181-7.
- . HENNIGE A.M., STEFAN N., KAPP K., LEHMANN R., WEIGERT C., BECK A., MOESCHEL K., MUSHACK J., SCHLEICHER E., HARING H.U.2006. Leptin down regulates Insulin Action through Phosphorylation of Serine-318 IN Insulin Receptor Substrate 1. *FASEBJ. Fj.*; **5**: 4635 fje.
- . 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.
- . HILEMAN S.M., TORNOE J., FLIER J.S., BJORBACK C. 2000. Transcellular Transport of Leptin by the short Leptin Receptor Isoform ObRa in Madin-darby canine kidney cells. *Endocrinology*; **141**(6): 1955-61.
- . HILEMAN S.M., PIERROZ D.D., MASUZAKI H., BJORBACK C., EL-HASCHIMI K., BANKS W.A., FLIER J.S. 2002. Characterisation of short Isoforms of the Leptin Receptor in Rat Cerebral Microvessels and Brain Uptake of Leptin in Mouse models of Obesity. *Endocrinology*.**143**(3): 775-83.
- . HIMMERICH H., ZIMMERMANN P., ISING M., KLOIBER S., LUCAE S., KUNZEL H.E., BINDER E.B., HOLSBOER F., UHR M. 2007. Changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and Leptin levels during antidepressant treatment. *Epub*; **55**(1): 28-35.
- . 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.
- . HOLLENBERG S.M., WEINBERGER C., ONG E.S., CERELLI G., ORO A., LEBO R., THOMPSON E.B.,ROSENFELD M.G., EVANS R.M. 1985. Primary Structure and Expression of a Functional Human Glucocorticoid Receptor cDNA. *Nature (Lond.)*; **318**: 635-641.
- . HOWARD J.K., CAVE B.J., OKSANER L.J., TZAMELI I., BJORBAEK C., FLIER J.S. 2004. Enhanced Leptin sensitivity and attenuation of diet induced obesity in mice with haploinsufficiency of SOCS3. *Nat. Med.*; **10**: 734- 738.
- . HUANG Q., TIMOFEEVA E., RICHARD D. 2006. Regulation of Corticotropin-releasing factor and its types 1 and 2 receptors by Leptin in rats subjected to treadmill running-induced stress, *J. Endocrinol.*; **191**(1): 179-188.

- . IHLE J.N., KERR I.M. 1995. JAKs and STATs Signalling by the Cytokine Receptor Superfamily. *Trends in Genetics*; **11**: 69- 74.
- . IOSSA S., LIONETTI L., MOLLICA M.P., BARLETTA A., LIVERINI G. 1999. Energy intake and utilization vary during development. *J. Nutr.*; **129**: 1593- 1596.
- . ISHIOKA K., SOLIMAN M.M., SHIBATA H., HONJOH T., KIMURA K., SAITO M. 2002. Dexamethasone Increases Serum Leptin Concentration in dogs, *Vet. J.*; **164**(3), 295-297.
- . ISSE N., OGAWA Y., TAMURA N., MASUZAKI H., MORI K., OKAZAKI T., SATOH N., SHIGEMOTO M., YOSHIMASA Y., NISHI S., HOSODA K., INAZAWA J., NAKAO K. 1995. Structural Organisation and Chromosomal Assignment of the Human Obese Gene. *J. Biol. Chem.*; **270**(46): 27728-33.
- . JALAGUIER S., MORNET D., MESNIER D., LEGER J.J., AUZOU G. 1996. Human Mineralocorticoid Receptor Interacts with Actin under Mineralocorticoid Ligand Modulation. *FEBS Lett.*; **384**:112-6.
- . JANTZEN H.M., STRAHLE U., GLOSS B., *et al.* 1987. Cooperativity of Glucocorticoid Response Elements located far upstream of the Tyrosine Aminotransferase gene. *Cell*; **49**: 29-38.
- . JEUSETTE I.C., DETILLEUX J., SHIBATA H., SAITO M., HONJOH T., DELOBEL A., ISTASSE L., DIEZ M. 2005. Effects of chronic Obesity and Weight Loss on Plasma Ghrelin and Leptin Concentrations in dogs, *Res. Vet. Sci.*; **79**(2): 169-175.
- . JOCKENHOVEL F., BLUM W. F., VOGEL E., ENGLARO P., MULLERWIELAND 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.
- . KARIN M. 1998. New Twists in Gene Regulation by Glucocorticoid Receptor: is DNA binding dispensable? *Cell*; **93**: 487-90.
- . KELLER-WOOD M.E., DALLMAN M.F.1984. Corticosteroid Inhibition of ACTH Secretion. *Endocr. Rev.*; **5**: 1-24.
- . KENNEDY G. 1953. The Role of Depot Fat in the Hypothalamic Control of Food Intake in the Rat. *Proc R Soc London*; **140**: 578-592.
- . KENYON C.J., PANARELLI M., HOLLOWAY C.D., DUNLOP D., MORTON J.J., CONNELL J.M., FRASER R.1993. The role of glucocorticoid activity in the inheritance of hypertension: studies in the rat. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.*; **45**: 7-11.
- . KIERSZENBAUM A.L. 2002. Histologie et biologie cellulaire; une introduction à l'anatomie pathologique. Traduction de la 1ère édition américaine par VALIDIRE P. et VALIDIRE - CHARPY P.2006. 515-518.
- . KIMURA K., TSUDA K., BABA A., KAWABE T., BOH-OKA S.I., IBATA M., MORIWAKI C., HANO T., NISHIO I. 2000. Involvement of Nitric oxide in Endothelium Dependent Arterial relaxation by Leptin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **273**: 745- 749.
- . KIM Y-B., UOTANI S., PIERROZ D.D., FLIER J.S., KAHN B.B. 2000. In vivo Administration of Leptin Activates Signal transduction directly in Insulin6sensitive tissues: Overlapping but distinct pathways from insulin. *Endocrinology*; **141**(7): 2328- 39.
- . KISHIMOTO T., TAGA T., AKIRA S. 1994. Cytokine Signal Transduction. *Cell*; **76**(2): 253-62.
- . KLINGE C.M. 2000. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors. *Steroids*; **65** (5): 227- 51.

- . KNUDSON J.D., DINCER U.D., ZHANG C., SWAFFORD A.N., KOSHIDA R., PICCHI A., FOCARDI M., DICK G.M., TUNE J.D. 2005. Leptin Receptors are Expressed in Coronary Arteries, and Hyperleptinemia causes significant Coronary Endothelial Dysfunction, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physio.*; **289**(1): H48-56.
- . KOBILKA B. K., DIXON R. A. F., FRIELLE T., DOHLMAN H. G., BOLANOWSKI M. A., SIGAL I. S., YANG-FENG T. L., FRANCKE U., CARON M. G., LEFKOWITZ R. J. 1987. cDNA for the Human β_2 -adrenergic Receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; **84**: 46-50.
- . KOBILKA B. K., MATSUI H., KOBILKA T. S., YANG-FENG T. L., FRANCKE U., LARON M. G., LEFKOWITZ R. J., REGAN J. W. 1987. Cloning Sequencing and Expression of the Gene Coding for the Human Platelet α_2 -adrenergic Receptor. *Science*; **238**(4827): 650-656.
- . KORBONITS M., KALTSAS G., EDWARDS R., GROSSMAN A.B. 2001. Are Leptin and ACTH released together from pituitary corticotrophs into the circulation? *The Endocrine Society's 83rd Annual meeting.*; 3-238.
- . KUMAR R., THOMPSON E.B., 1999. The Structure of the Nuclear Hormone Receptors. *Steroids*; **64** (5): 310-9.
- . LAFONTAN M., BERLAN M. 1993. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res.*; **34**: 1057 - 1091.
- . 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.
- . LA PAGLIA N., STEINER J., KIRSTEINS L., EMANUELE M., EMANUELE N.1998. Leptin Alters the Response of the Growth Hormone Releasing Factor–Growth Hormone–Insulin-like Growth Factor-I Axis to Fasting. *J. Endocrinol.*; **159**(1): 79-83.
- . LEFKOWITZ R. J., CARON M. G. 1988. Minireview: Adrenergic receptors – Models for the Study of Receptors coupled to Guanine Nucleotide Regulatory Proteins. *J. Biol. Chem.*, **263**(11):4993 - 4996.
- . LEVY D.E., DARNELLJ.E. 2002. Transcriptional control and biological impact. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*; **3**: 651- 662.
- . LICINIO J., CAGLAVAN S., OZATA M., YILDIZ B.O., DE MIRANDA P.B., O'KIRWAN F., WHITBY R., LIANG L., COHEN P., BHASIN S., KRAUSS R.M., VELDHUIS J.D., WAGNER A.J., DEPAOLI A.M., McCANN S.M., WONG M.L.2004. Phenotypic Effects of Leptin Replacement on Morbid Obesity, Diabetes Mellitus, Hypogonadism, and Behaviour in Leptin deficient Adults, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; **101**(3): 4531-4536.
- . LI C., FRIEDMAN J.M. 1999. Leptin Receptor Activation of SH2 Domain containing Protein Tyrosine Phosphatase 2 modulates Ob receptor signal Transduction. *PNAS.*; **96**: 9677-82.
- . LI C., IOFFE E., FIDAHUSEIN N., CANNOLLY E., FREIDMAN J.M. 1998. Absence of Soluble Leptin Receptor in Plasma from db Pas/ db Pas and other db/db mice. *J. Biol. Chem.*; **273**(16): 100078-82.
- . LI H., MATHENY M., NICOLSON M., TUMER N., SCARPACE P.J. 1997. Leptin Gene Expression Increases with Age Independent of Increasing Adiposity in Rats, *Diabetes*; **46**(12): 2035-2039.
- . LINJA M.J., PORKKA K.P., KANG Z., *et al.* 2004. Expression of Androgen Receptor Coregulators in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*; **10** (3): 1032-40.

- . 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.
- . LOMASNEY J.W., LORENZ W., ALLEN L.F., KING K., REGAN J.W., YANG-FENG T.L., CARON M.G., LEFKOWITZ R.J. 1990. Expansion of the α_2 -adrenergic Receptor Family: Cloning and characterization of a human α_2 -adrenergic receptor subtype, the gene of which is located on chromosome 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**(13): 5094-5098.
- . LUISI B.F., XU W.X., OTWINOWSKI Z., FREEDMAN L.P., YAMAMOTO K.R., SIGLER P.B. 1991. Crystallographic Analysis of the Interaction of the Glucocorticoid Receptor with DNA. *Nature*; **352**: 497-505.
- . LUPIEN S.J., MAHEU F., TU M., FIOCCO A., SCHRAMEK T.E. 2007. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*; **65**: 209- 237.
- . LUPIEN J.S., et al. 2009. Effects of Stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition". *Nature Reviews Neuroscience*; **10**: 434- 445.
- . MALENDOWICZ L.K., MACCHI C., NUSSDORFER G.G., NOWAK K.W. 1998. Acute effects of recombinant murine Leptin on rat pituitaryadrenocortical function. *Endocr Res*; **24**: 235–246.
- . MALENDOWICZ L.K., TORTORELLA C., NOWAK K.W., NUSSDORFER G.G., HOCHOL A., MAJCHRZAK M. 2000. Leptin prolonged administration inhibits the growth and glucocorticoid secretion of rat adrenal cortex. *Endocr Res*; **26**:141–152.
- . MALENDOWICZ L.K., RUCINSKI M., BELLONI A.S., ZIOLKOWSKA A., NUSSDORFER G.G., 2007. Leptin and the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *In Rev Cytol*; **263**: 63- 102.
- . MANGELSDORF D.J., THUMMEL C., BEATO M., HERRLICH P., SCHUTZ G., UMESONO K., BLUMBERG B., KASTNER P., MARK M., CHAMBON P. 1995. The Nuclear Receptor Superfamily: the second decade. *Cell* ; **83**: 835-839.
- . MARTIN G., MYERS J. R. 2004. Leptin Receptor Signaling and the Regulation of Mammalian Physiology. *Recent Progress in Hormone Research*; **59**: 287-304.
- . MESSERLI F.H., NOWACZYNSKI W., HONDA M., et al. 1977. Effects of Angiotensin II on Steroid Metabolism and Hepatic Blood Flow in Man. *Circulation Research*; **40** (2): 204-7.
- . Mc EWEN B.S., LAMBDIN L.T., RAINBOW T.C., De NICOLA A.F. 1986. Aldosterone Effects on Salt Appetite in Adrenalectomized Rats. *Neuroendocrinology*; **43**: 38-43.
- . MINOKOSHI Y., ALQUIER T., FURUKAWA N., KIM Y-B., LEE A., XUE B., MU J., FOUFELLE F., FERRE P., BIRNBAUM M.J., STUCK B.J., KAHN B.B. 2004. AMP Kinase regulates Food intake by responding to Hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*; **428**: 569- 74.
- . MISRAHI M., ATGER M., d'AURIOL L., LOOSFELT H., MERIEL C., FRIDLANSKY F., GUIOCHON-MANTEL A., GALIBERT F., MILGROM E. 1987. Complete Amino Acid Sequence of the Human Progesterone Receptor deduced from Cloned cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun*; **143**: 740-748.
- . MIYATA Y., YAHARA I. 1991. Cytoplasmic 8 S Glucocorticoid Receptor Binds to actin Filaments through the 90-kDa Heat Shock Protein Moiety. *J. Biol. Chem.*; **266**: 8779-83.
- . MOORADIAN A.D., MORLEY J.E., KORENMAN S.G. 1987. Biological Actions of Androgens. *Endocr. Rev.*; **8** (1): 1-28.
- . MORTON N.M., EMILSSON V., De GROOT P., PALLETT A.L., CAWTHORNE M.A. 1999. Leptin signalling in Pancreatic islets and clonal insulin- secreting cells. *J. Mol. Endocrinol.*; **22**: 173- 184.

- . MURAKAMI T., YAMASHITA T., IIDA M., KUWAJIMA M., SHIMA K. 1997. A Short form of Leptin Receptor Performs Signal Transduction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; **231**(1): 26- 9.
- . MURPHY E.P., CONNEELY O.M.1997. Neuroendocrine Regulation of the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis by the nurr1/nur77 subfamily of nuclear receptors. *Mol Endocrinol.*; **11**: 39-47.
- . NEWTON R. 2000. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid Action: what is important?. *Thorax*; **55** (7): 603-13.
- . 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.
- . NISHI M., KAWATA M. 2000. Corticosteroid Receptor and Stress. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*; **20**: 181-8.
- . OTERO M., LAGO R., GOMEZ R., DIEGUEZ C., LAGO F., GOMEZ-REINO J., GUALILLO O. 2006. Towards a Proinflammatory and Immunomodulatory Role of Leptin. *Rheumatology*; **45**(8): 944-950.
- . PEELMAN F, VAN BENEDEN K, ZABEAU L, ISERENTANT H, ULRICHTS P, DEFEAU D, VERHEE A, CATTEEUW D, ELEWAUT D, TAVERNIER J. 2004: Mapping of the Leptin Binding sites and design of a Leptin antagonist, *J. Biol. Chem.*; **279**(39), 41038-41046.
- . 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.
- . PIROLI G.G., GRILLO C.A., REZNIKOV L.R., ADAMS S., McEWEN B.S., CHARRON M.J., REAGAN L.P. 2007. Corticosterone Impairs Insulin-Stimulated Translocation of GLUT4 in the Rat Hippocampus. *Neuroendocrinology*; **85** (2): 71.
- . POPOVIC V., DUNTAS L.H. 2005. Leptin, TRH and Ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise, *Horm. Metab. Res.*; **37**(9): 533-537.
- . PRALONG F.P., RODUIT R., WAEBER G., CASTILLO E., MOSIMANN F., THORENS B., GAILLARD R.C. 1998. Leptin Inhibits Directly Glucocorticoid Secretion by Normal Human and Rat Adrenal Gland. *Endocrinology*; **139**: 4264-4268.
- . PRATT W.B., MORISHIMA Y., MURPHY M., HARRELL M. 2006. Chaperoning of Glucocorticoid Receptors. *Handb Exp. Pharmacol*; **172**: 111-38.
- . RAHMOUNI K., HAYNES W.G. 2004. Leptin and the Cardiovascular System, *Recent. Progr. Horm. Res.*; **59**: 225-244.
- . RECTOR-FLOYD C.; BRENNER-BARRY M. 2004. Brenner & Rector's the kidney. Philadelphia: Saunders.
- . REIDY P. S., WEBER J. M. 2000. Leptin: an essential regulator of lipid metabolism. *Comparative Biochemistry and Physiology*; **125**: 285-297.
- . REICHARDT H.M., SCHUTZ G. 1998. Glucocorticoid Signalling: multiple variations of a common theme. *Mol Cell Endocrinol.*; **146**: 1-6.
- . RIEGEL A.T., LU Y., REMENICK J., *et al.* 1991. Proopiomelanocortin Gene Promoter Elements Required for Constitutive and Glucocorticoid-repressed Transcription. *Mol. Endocrinol.*; **5**: 1973-82.

- . ROBBINS S.L., COTRAN R.S., KUMAR V. 1994. Robbins Pathologic Basis of Disease, W.B. Saunders Company, Philadelphia; **5**.
- . ROGERSON F.M., BRENNAN F.E. FULLER P.J. 2004. Mineralocorticoid Receptor Binding Structure and Function. *Mol. Cell Endocrinol.*; **217**: 203-12.
- . ROMSOS D. R., VANDER TUIG J. G., KERNER J., GROGAN C. K. 1987. Energy balance in rats with obesity-producing hypothalamic knife cuts: effects of adrenalectomy. *J. Nutr.*; **117**: 1121- 1128.
- . ROMSOS D. R. 1991. Interactions Between Diet Composition and Adrenal Secretions in Energy Balance in ob/ob mice. In: *Obesity: Dietary Factors and Control*, edited by D. Romsos. Basel, Switzerland: Karger; 39- 44.
- . SAAD M.F., DAMANI S., GINGERICH R.L., RIAD-GABRIEL M.G., KHAN A., BOYADJIAN R., JINAGOUDA S.D., EL-TAWIL K., RUDE R.K., KAMDAR V. 1997. Sexual 1-5 1- Dimorphism in Plasma Leptin Concentration, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; **82**(2): 579-584.
- . SAGAWA M.M., NAKAMODO F., HONJOH T., ISHIOKA K., SAITO M. 2002. Correlation between Plasma Leptin Concentration and Body Fat content in Dogs, *Am. J. Vet. Res.*; **63**(1): 7-10.
- . SAHU A. 2004. Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on Leptin, *Endocrinology*; **145**(6): 2613-2620.
- . SANDLE G.I., KEIR M.J., RECORD C.O. 1981. The effect of hydrocortisone on the transport of water, sodium, and glucose in the jejunum. Perfusion studies in normal subjects and patients with coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.*; **16** (5): 667- 71.
- . SANNA V., DI GIACOMO A., LA CAVA A., LECHLER R.I., FONTANA S., ZAPPACOSTA S., MATERESE G. 2003. Leptin Surge precedes onset of Autoimmune Encephalomyelitis and Correlates with Development of Pathogenic T cell responses, *J. Clin. Invest.*; **111**(2): 241- 250.
- . SCARPACE P.J., MATHENY M., TUMER N. 2001. Hypothalamic Leptin Resistance is associated with impaired Leptin signal Transduction in Aged obese rats. *Neuroscience*; **104**: 1111- 1117.
- . SCHLZE P.C., KRATZSCH J. 2005. Leptin as a New Diagnostic tool in Chronic Heart Failure. *Clin. Chim. Acta.*; **362**(1-2): 1- 11.
- . SCHMIDT T.J., MEYER A.S. 1994. Autoregulation of Corticosteroid Receptors. How, when, where, and why? *Receptor*; **4**: 229-57.
- . SENARD J. M., LANGIN D., ESTAN L., PARIS H. 1990. Identification of α_2 -Adrenoceptors and non-Adrenergic Idazoxan Binding Sites in Rabbit Colon Epithelial Cells. *Eur. J. Pharmacol.*; **191**(1): 59- 68.
- . SHEK E.W., SCARPACE P.J. 2000. Resistance to the Anorexic and Thermogenic Effects of Centrally Administrated Leptin in obese Aged rats. *Regul. Pept.*; **9**: 65 - 71
- . SHEN H. 2008. Illustrated Pharmacology Memory Cards: PharMnemonics. *Minireview.*; P 4.
- . SHERWOOD L. 2001. Human physiology: from cells to systems. *Pacific*
- . SHULL G.E., GREEB J., LINGREL J.B. 1986. Molecular Cloning of Three distinct Forms of the Na⁺/K⁺-ATPase α -subunit from rat brain. *Biochem.*; **25**(25): 8125- 8132.
- . SHULTZ T.D., BOLLMAN S., KUMAR R. 1982. Decreased intestinal calcium absorption in vivo and normal brush border membrane vesicle calcium uptake in cortisol-treated chickens: evidence for dissociation of calcium absorption from brush border vesicle uptake. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; **79** (11): 3542- 6.

- . 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.
- . SOLOMON J., MAYER J. 1973. The Effect of Adrenalectomy on the Development of the Obese hyperglycemic Syndrome in ob/ob mice. *Endocrinology*; **93**: 510- 512.
- . SOLTANI N., SOULEIMANE A. 2006. Effet de la leptine sur la structure testiculaire du rat Wistar adulte mâle. Mémoire de DES en biologie et physiologie animale, FSB, USTHB.
- . SRICHARORNVEJ S., BOONPRASOP S., LANLUA P., PIYAWINIWONG S., NIYOMCHAN A. 2009 Jan-Mar. Morphological and microvascular changes of the adrenal glands in streptozotocin-induced long-term diabetic rats. *Ital J Anat Embryol.*; **114**(1):1-10.
- . STOCCO D.M. CLARK B.J. 1996. Regulation of the Acute Production of Steroids in Steroidogenic Cells. *Endocr. Rev.*; **17**: 221- 44.
- . STRASSER R. H., IHL-VAL R., MARQUETANT R. 1992. Molecular Review: Molecular biology of adrenergic receptors. *J. Hypertens.*; **10**: 501- 506.
- . SZANTO I., KAHN C.R. 2000. Selective interaction between Leptin and Insulin signalling pathways in a hepatic cell line. *PNAS*; **97**: 2355- 60.
- . TACHIBANA T., SATO M., OIKAWA D. FURUSE M. 2006. Involvement of CRF on the anorexic effect of GLP-1 in layer chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.*; **143**:112-7.
- . 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., MORIARTY A., MOORE K.J., SMUTKO J.S., MAYS G.G., WOOL E.A., MONROE C.A., TEPPER R.I. 1995. Identification and Expression cloning of a Leptin Receptor Ob-R. *Cell*; **83**(7): 1263- 71.
- . TARTAGLIA L. A. 1997. The Leptin Receptor. *J. Biol. Chem.*; **272**: 6093- 6096.. TEMPEL D.L. LEIBOWITZ S.F. 1994. Adrenal Steroid Receptors: interactions with brain Neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. *J Neuroendocrinol*; **6**: 479-501.
- . TOKUYAMA K., HIMMS-HAGEN J. 1989. Adrenalectomy Prevents Obesity in Glutamate-treated Mice. *Am. J. Physiol.*; **257** (*Endocrinol. Metab.* 20): E139–144.
- . TOKUNAGA K., FUKUSHIMA M., LUPIEN J.R., BRAY G.A., KEMNITZ J.W., SCHEMMELE R. 1989. Effects of Food Restriction and Adrenalectomy in Rats with VMH or PVH lesions. *Physiol. Behav.*; **45**: 1131- 1137.
- . TRAYHURN P., DUNCAN J.S., RAYNER D.V. 1995. Acute cold-induced Suppression of Ob (obese) Gene Expression in White Adipose Tissue of Mice: mediation by the sympathetic system, *Biochem. J.*; **311**: 729- 733.
- . TREVENZOLI I. H., VALLE M. M. R., MACHADO F. B., GARCIA R. M. G., PASSOS M. C. F., LISBOA P. C., MOURA E. G. 2007. Neonatal hyperleptinaemia programmes adrenal medullary function in adult rats: effects on cardiovascular parameters. *J Physiol.*, **580** (2) : 629 - 637.
- . TSUCHUJA T., SHIMIZU H., HORIE T., MORI M. 1999. Expression of Leptin Receptor in lunge: Leptin as a growth factor. *European Journal of Pharmacology*; **365**(2-3): 273- 279.
- . VAISSE C., HALAAS J.L., HORVATH C.M., DARNELL J.E., STOFFEL M., FRIEDMAN J.M. 1996. Leptin Activation of STAT3 in hypothalamus of wild type and Ob/Ob mice but not db/db mice. *Nat. Genet.*; **14**: 95- 97.
- . VALET P : Communication personnelle, Unité de recherche sur les obésités, INSERM - UPS U586

- . VLAHOPOULOS S., ZIMMER W.E., JENSTER G., BELAGULI N.S., BALK S.P., BRINKMANN A.O., LANZ R.B., ZOUMPOURLIS V.C., SCHWARTZ R.J. 2005. Recruitment of the Androgen Receptor via serum response Factor facilitates Expression of a Myogenic Gene. *J. Biol. Chem.* **280** (9): 7786- 92.
- . 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.
- . 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.
- . WÄRNMARCK A., TREUTER E., WRIGHT A.P., GUSTAFSSON J-A. 2003. Activation functions 1 and 2 of Nuclear Receptors: molecular strategies for transcriptional activation. *Mol. Endocrinol.*; **17** (10): 1901-9.
- . WATANOBE H., HABU S. 2002. Leptin regulates Growth hormone-releasing factor, somatostatin, and α -melanocyte-stimulating hormone but not neuropeptide Y release in rat hypothalamus in vivo: relation with growth hormone secretion, *J. Neurosci.*; **22**(14): 6265- 6271.
- . WEBER C.E. 1998. Cortisol's purpose. *Medical Hypotheses*; **51**: 289-292.
- . WETTSCHURECK N., OFFERMANN S. 2005. Mammalian G Proteins and Their Cell Type Specific Functions. *Institute of Pharmacology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; Physiol Rev*; **85**: 1159- 1204.
- . WETZLER S., JEAN-JOSEPH G., EVEN P., TOME D. LARUE-ACHAGIOTIS C. 2005. Acute third Ventricular administration of Leptin decreases Protein and fat in self-selecting rats. *Behav Brain Res.*; **159**: 119- 25.
- . WILLIAMS G.H., DLUHY R.G. 1972. Aldosterone Biosynthesis: Interrelationship of regulatory factors. *Am J Med* **53** (5): 595- 605.
- . WILSON C.M., McPHAUL M.J. 1994. A and B forms of the Androgen Receptor are present in human Genital skin Fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91** (4): 1234- 8.
- . YAMASHIMA T. 2003. Jokichi Takamine (1854–1922), the samurai chemist, and his work on adrenalin". *J. Med. Biogr.*; **11** (2): 95- 102.
- . YORK D. A., GODBOLE V. 1979. Effect of Adrenalectomy on Obese “fatty” rats. *Horm. Metab. Res.*; **11**: 646.
- . YORK D. A. 1992. Central Regulation of appetite and autonomic activity by CRH, Glucocorticoids and stress. *Prog. Neuroendocrinimmunol.*; **5**: 153- 165.
- . 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.
- . 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.
- . 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.

- . 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**(6505): 425-431.
- . ZHANG Y., SCARPACE P.J., 2006. The role of Leptin in Leptin resistance and obesity, *Physiol.Behav.*, **88**(3): 249 - 256.
- . ZHAO A.Z., HUAN J-N., GUPTA S., PAL R., SAHU A. 2002. A Phosphatidylinositol 3-Kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of Leptin on feeding. *Nat. Neurosci.*; **5**: 727-728.
- . ZHOU S., SHOELSON S.E., CHAUDHURI M., GISH G., POWSON T., HASER W.G., KING F., ROBEERTS T., RATNOFSKY S., LECHLEIDER R.J.1993. SH2 domains recognize specific phosphopeptide sequences. *Cell*; **72**: 767- 778.

- . ALLAIN P., 2004. Les médicaments, 3^{ème} édition. ([www. Pharmacorama. Com/rubriques/output/catécholamine.php](http://www.Pharmacorama.Com/rubriques/output/catécholamine.php))
- . BOWEN R. 2006. [www. vivo. Colostate. edu/ hbooks/ pathphys/ endocrine/ hypopit/ acth.html](http://www.vivo.Colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/hypopit/acth.html)
- . GOODWIN P.J., ENNIS M., FANTUS I.G., PRITCHARD K.I., TRUDEAU M.E., KOO J., GROVE C.A. 2005. Brooks/Cole.
- . KING M.W. *Lange Q&A USMLE Step 1* (Sixth Edition ed.). P: 82.

INDEX

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure tridimensionnelle de la leptine E100.....	2
Figure 2: Régulation de la sécrétion de la leptine.....	4
Figure 3: Les différentes isoformes du récepteur à la leptine.....	5
Figure 4: Cascade réactionnelle JAK/STAT.....	6
Figure 5: Cascade réactionnelle MAPK/ERK.....	7
Figure 6: Localisation des glandes surrénales.....	11
Figure 7: Schéma de la biosynthèse des stéroïdes surrénaux.....	13
Figure 8: Régulation de l'axe corticotrope en relation avec le tissu adipeux.....	14
Figure 9: Organisation structurale des récepteurs nucléaires.....	16
Figure 10: Schéma de la biosynthèse des catécholamines.....	18
Figure 11: L'auto-facilitation de l'A et l'auto-inhibition de la NE.....	19
Figure 12: Modèle de l'insertion du récepteur β_2 au niveau de la membrane plasmique.....	20
Figure 13: Modèle de mécanisme d'action du récepteur adrénergique au niveau du myocarde..	22
Figure 14: Représentation graphique des variations moyennes du poids corporel des rats témoins (T6J : NACL 0,9%) et des rats traités à la leptine (E6J :12 μ g/100g de PC).....	28
Figure 15: Représentation graphique des poids absolus (A) et relatifs (B) des glandes surrénales des rats traités à la leptine (E6J :12 μ g/100g de PC) et des rats témoins.....	30
Figure 16: Représentation graphique des diamètres des cellules et des noyaux (A) et des rapports nucléo-cytoplasmiques (B) de chaque zone de la glande surrénale des rats traités à la leptine (E6J :12 μ g/100g de PC) et des rats témoins.....	33
Figure 17: Représentation graphique des valeurs moyennes absolues (A) et relatives (B) des concentrations plasmatiques de l'ACTH des rats traités à la leptine (E6J :12 μ g/100g de PC) et des rats témoins	37

Histologie des glandes surrénales :

FIGURE 1 : Histologie de la glande surrénale d'un rat témoin et des rats traités par la leptine à raison de 12 μ g/100g de poids corporel pendant 06 jours coloré au Trichrome de Masson (G=400*z4).....	34
FIGURE 2 : Histologie des différentes zone de la glande surrénale d'un rat témoin et d'un rat traité par la leptine à raison de 12 μ g/100g de poids corporel pendant 6 jours (G= 1000*z 4).....	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les différents récepteurs adrénergiques	21
Tableau II: Répartition des animaux durant l'expérimentation	23
Tableau III: Variation moyenne et pourcentage de variation du poids corporel des rats témoins (NACL, 0,9%) et traités par la leptine (E6J :12µg/100g e PC)	28
Tableau IV: Valeurs du poids absolu et du poids relatif à 100g de PC des glandes surrénales des rats traités à la leptine (E6J :12µg/100g de PC) et des rats témoins (NACL, 0,9%).....	29
Tableau V: Diamètres des cellules, des noyaux et rapports nucléo-cytoplasmiques de chaque zone de la glande surrénale des rats témoins (E6J :12µg/100g e PC) et traités par la leptine (E6J :12µg/100g de PC).....	32
Tableau VI: Récapitulatif de la morphométrie cellulaire entre les rats témoins et traités.....	32
Tableau VII: Valeurs moyennes des concentrations plasmatiques absolues et relatives de l'ACTH des rats traités à la leptine (E6J :12µg/100g de PC) et des rats témoins (E6J :12µg/100g e PC)	37

ANNEXE

FICHE TECHNIQUE N°1 :

FIXATEUR BOUIN HOLLANDE :

Préparation:

Broyer à froid dans un mortier :

_Acétate de cuivre 2,5 g
_Eau distillée 100 ml

Agiter puis ajouter peu à peu :

_Acide picrique 75 ml

Filtrer après complète dissolution et ajouter :

_Formaldéhyde 36- 40% (en solution saturée) 10 ml
_Acide acétique cristallisable 1ml

Le liquide se conserve indéfiniment.

Mode d'emploi:

Mettre les organes à fixer durant 7– 8 jours, laver à l'eau courante pendant 24h (le lavage est nécessaire)

FICHE TECHNIQUE N° 2 :

DESHYDRATATION DES PIECES APRES FIXATION :

- _1 bain d'alcool 70° pendant 15mn.
- _2 bains d'alcool 90° pendant 15mn chacun.
- _1 bain d'alcool 96° pendant 15mn.
- _2 bains d'alcool 100° pendant 15mn chacun.
- _1 bain de butanol (bain de latence).

DEPARAFFINAGE ET HYDRATATION DES COUPES :

- _sur une plaque chauffante à température de fusion de la paraffine, on passe les lames.
- _1 bain de toluène (trempé la lame 1à2mn).
- _1 bain toluène (trempé la lame 1à2mn).
- _1 bain d'alcool 100° (trempé la lame 1à2mn).
- _1 bain d'alcool 90° (trempé la lame 1à2mn).
- _1 bain d'alcool 70° (trempé la lame 1à2mn).
- _1 bain d'eau distillée.

FICHE TECHNIQUE N°3 :

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

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

FICHE TECHNIQUE N°4 :

Eau gélatinée de Masson :

- 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.

FICHE TECHNIQUE N°5 :

COLORATION TOPOGRAPHIQUE « *Trichrome de MASSON* » :

Les réactifs :

1_ *hématoxyline de Groat* :

Solution 1 :_ Alun de fer	1g
_ Acide sulfurique concentré	0.8ml
_ Eau distillée	50ml
Solution 2 :_ Hématoxyline de Groat	0.5ml
_ Alcool 95°	50ml

La préparation des 2 solutions à froid en suite elles sont mélangées, laisser reposer pendant 1h, puis filtrer.

2_ *fuchsine-ponceau* : préparé à froid, on fait dissoudre :

_ Ponceau	0.2g
_ Fuchsine acide	0.1g
_ Eau distillée	300ml

On ajoute après dissolution 0.6ml d'acide acétique

3_ *orange G- molybdique* : On dissout à froid :

_ Orange G	2g
_ Acide phosphomolybdique	1g
_ Eau distillée	100ml

Conservation illimitée

4_ *Vert lumière* :

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

Conservation illimitée

Mode opératoire :

_déparaffinage et hydratation	
_traitement par l'hématoxyline	2mn
_lavage à l'eau courante	5mn
_coloration à la fuchsine ponceau	30sec
_rinçage à l'eau acétifiée	qlq sec
_coloration à l'orange G	30sec
_rinçage à l'eau acétifiée	qlq sec
_coloration au vert lumière	30 sec
_rinçage à l'eau acétifiée	qlq sec

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

Résultat :

Les cytoplasmes sont colorés en rose par la fuchsine, les noyaux en brun noir par l'hématoxyline et les fibres de collagènes en vert par le vert lumière.

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

DOSAGE IRMA :

Constituants de la trousse :

- des tubes revêtus d'anticorps monoclonaux anti-sACTH: 2*50 tube.
- Traceur anticorps monoclonal anti-sACTH marqué à l'iode 125: un flacon de 11 ml.
- Calibrateurs sACTH: 5 flacons de 2 ml et un flacon zéro de 4 ml. ce sont des sérums humains traités par l'anhydride succinique contenant de 0 et 1450 pg/ml de sACTH de synthèse et de l'azide de sodium < 0,1% (**S0**: 0, **S1**: 12, **S2**: 33, **S3**: 110, **S4**: 500, **S5**: 1450, pg/ml).
- Deux tubes contenant le sérum contrôle, 1ml.
- Un flacon de la solution alcaline (15ml).
- Un flacon de la solution d'acylation qui contient 600mg d'anhydride succinique, mélanger et conserver 2-8°C jusqu'à la péremption.
- Un flacon de Diméthylsulfoxyde DMSO (3 ml).
- Un flacon de solution de lavage (50ml), 20 fois concentrée.
-

Matériel nécessaire:

Micropipette (de 500µl, de 250µl, de 50µl et de 1ml) ; Multipipette ; Bain-marie thermostaté, 37 ± 2 °C, et Portoirs pour tubes de 5 ml en polystyrène; Vortex ; Trompe à vide ; Compteur Gamma

Mode opératoire:

- reprendre le contenu du flacon de la solution d'acylation par 2,5 ml de DMSO
- verser le contenu du flacon de la solution de lavage dans 950 ml d'eau distillée
- Dans les tubes polypropylène: mettez (ces volumes pour un dosage en double)
 - 500 µl d'échantillon
 - 250 µl de solution alcaline
 - 50µl de solution d'acylation
- vortexer immédiatement et incubons les tubes 5 minutes
- l'efficacité de la réaction est témoinnée par une couleur jaune
- Dans les tubes revêtus d'anticorps monoclonaux anti-sACTH, ajouter 300µl de contrôle, calibrateur, d'échantillon acylé puis les incubons pendant 1h avec agitation à 18-25°C (350 rpm)
- aspirer le contenu soigneusement et distribuer 100µl de traceur, pour chaque tube puis les incuber pendant 2h avec agitation, 350 rpm à 18 - 25°C
- Aspirer le contenu de chaque tube soigneusement, sauf les tubes totaux
- laver les tubes par la solution de lavage (2*2 ml)
- lire les cpm liés et les cpm totaux
- l'expression de la courbe étalon : $B/T = f(C)$ pg/ml

Tableau I : Variation moyenne du poids corporel des rats Wistar témoins (T) recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 6 jours

g	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6
T1	299	291	295	295	298	301	299
T2	227	225	227	229	231	231	230
T3	289	280	283	287	289	290	290
T4	265	262	261	260	263	262	261
T5	311	305	306	304	309	311	311
T6	298	299	305	305	307	304	302
T7	311	309	310	311	309	312	313
T8	284	287	290	290	288	288	288
T9	306	300	308	312	315	320	321
T10	278	279	282	283	283	285	284
T11	244,2	242,2	246,2	247,9	250,8	256,8	257
T12	245,8	246,8	250,4	253,6	253	254	255
T13	252,2	256,6	262,9	261	262	263	264
T14	266,5	270,2	271,5	270,7	271	272	274
T15	269,3	266,4	279,3	278,2	279	280	280
M	276,40	274,61	278,49	279,16	280,52	281,99	281,93
ET	26,38	24,89	25,13	24,98	25,05	25,39	25,36
ESM	7,05	6,65	6,72	6,68	6,70	6,79	6,78

Tableau II : Variation moyenne du poids corporel des rats expérimentaux (E) traités par la leptine pendant 6jours à raison de 12µg/100g de PC

g	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6
E1	306	300	308	312	316	322	325
E2	235	232	237	238	240	250	245
E3	276	270	275	276	279	289	289
E4	315	310	315	318	318	325	326
E5	303	299	301	299	307	310	315
E6	250	251,3	256,7	257	265,1	268,2	269
E7	260,7	259	264,8	278	276	279,2	278
E8	267	266,4	270,1	279	280,2	290,1	293
E9	254	253,7	260	260	259,2	265,2	270
E10	282	280	280	276	279	296	299
E11	315	314	318	321	321	326	329
E12	363	362	362	365	364	370	374
E13	290	290	296	293	296	298	300
E14	244	244	245	244	240	247	249
E15	244,1	244	245,7	240,5	242	253,5	254
E16	299	300	310	307	309	320	327
E17	274	273	274	277	274	277	300
E18	281	282	281	281	280	289	288
M	281,04	279,47	283,29	284,53	285,86	293,07	296,11
ET	32,33	31,83	31,77	32,41	32,57	31,93	33,17
ESM	7,84	7,72	7,71	7,86	7,90	7,74	8,04

Tableau III : Valeur du poids absolu et du poids relatif à 100g de poids corporel des glandes surrénales des rats Wistar témoins (T6J)

T	sur G (mg)	sur D (mg)	surG R (mg/100g PC)	surD R (mg/100g PC)
T1	23,0	27,2	80,0	09,0
T2	23,6	20,2	10,0	09,0
T3	33,7	24,3	12,0	08,0
T4	35,5	36,9	13,0	14,0
T5	35,3	38,7	11,0	12,0
T6	37,7	35,3	13,0	12,0
T7	18,5	22,0	06,0	07,0
T8	2,51	26,0	08,0	09,0
T9	29,2	29,2	09,0	08,0
T10	24,4	35,1	09,0	09,0
T11	28,1	03,0	11,0	13,0
T12	25,1	28,0	10,0	14,0
T13	29,2	25,3	11,0	10,0
M	28,3385	29,0923	10,0769	10,3077
ET	5,7873	5,8437	2,06	2,3939
ESM	1,6706	1,6869	0,5947	0,6911

Tableau IV : Valeur du poids absolu et du poids relatif à 100g de poids corporel des glandes surrénales des rats Wistar traités (E) par leptine à raison de 12 μ g/100g de poids corporel pendant 6jours

E (mg)	sur G (mg)	sur D (mg)	surG R (mg/100g PC)	surD R (mg/100g PC)
E1	13,7	20,9	04,0	07,0
E2	24,4	21,0	01,0	09,0
E3	33,9	30,2	12,0	11,0
E4	43,8	42,3	14,0	13,0
E5	40, 0	29,5	13,0	09,0
E6	39,7	32,0	16,0	13,0
E7	75,0	79,4	29,0	30,0
E8	32,9	46,8	12,0	17,0
E9	31,1	31,4	12,0	12,0
E10	27,5	28,2	10,0	10,0
E11	34,7	27,7	11,0	09,0
E12	32,2	29,3	09,0	08,0
E13	31,1	39,0	11,0	13,0
E14	35,1	32,2	14,0	13,0
E15	32,1	32,2	13,0	13,0
E16	38,2	53,1	13,0	18,0
E17	32,3	29,0	12,0	16,0
M	35,1588	35,5412	12,1176	13,0
ET	12,289	14,0452	5,6776	5,3735
ESM	3,0723	3,5113	1,4194	1,3434

Tableau V : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations plasmatiques de l'ACTH des rats témoins recevant une solution saline (NaCl 0.9%) pendant 6 jours.

	cc absolue (pm)	cc relative (pm/100g PC)
T1	23,59	7,89
T2	17,078	7,52
T3	22,763	7,88
T4	21,199	8,21
T5	15,05	4,84
T6	15,484	5,19
T8	15,937	5,61
T10	16,826	6,05
moyenne	18,490875	6,64875
écart type	3,459093376	1,3674945
ESM	1,307414405	0,5168643

Tableau VI : Valeurs absolues et relatives à 100g de poids corporels des concentrations Plasmatiques de l'ACTH des rats expérimentaux traités pendant 6 jours par la leptine (12µg/100g de poids corporel).

	cc absolue (pm)	cc relative (pm/100g PC)
E1	24,49	8
E5	24,104	7,95
E9	16,893	6,65
E13	16,826	5,8
E14	14,118	5,79
E15	17,28	7,08
E17	19,29	7,04
E18	19,037	6,77
moyenne	19,00475	6,885
écart type	3,629920375	0,83531
ESM	1,371980942	0,3157175

Tableau VII : Paramètres morphométriques de la surrénale des rats témoins recevant le NACL (0,9%) pendant 6 jours.

(C : hauteur des cellules, N* : diamètre des noyaux, R : rapport nucléo-cytoplasmique)

Témoins (μm)	Zone glomérulée			Zone fasciculée			Zone réticulée			médullaire		
	N*	C	R	N*	C	R	N*	C	R	N*	C	R
1	12	36	0,33	12	33	0,36	9	24	0,37	9	33	0,27
2	12	33	0,36	15	30	0,5	9	36	0,25	15	33	0,45
3	12	33	0,36	12	33	0,36	6	27	0,22	12	30	0,4
4	12	33	0,36	12	30	0,4	12	27	0,44	12	36	0,33
5	12	39	0,31	15	36	0,42	12	27	0,44	12	39	0,31
6	15	39	0,38	12	36	0,33	9	27	0,33	12	33	0,36
7	12	33	0,36	12	36	0,33	12	30	0,4	15	51	0,29
8	9	33	0,27	15	36	0,42	12	33	0,36	12	27	0,44
9	12	33	0,36	12	42	0,28	12	27	0,44	12	24	0,5
10	9	27	0,33	12	27	0,44	12	30	0,4	15	30	0,5
11	12	33	0,36	12	42	0,28	12	27	0,44	12	30	0,4
12	12	30	0,4	6	27	0,22	9	30	0,3	12	33	0,36
13	12	33	0,36	12	36	0,33	12	30	0,4	12	30	0,4
14	12	30	0,4	12	33	0,36	12	27	0,44	15	33	0,45
15	12	33	0,36	12	45	0,26	12	33	0,36	12	33	0,36
16	9	30	0,3	12	39	0,31	9	24	0,37	12	27	0,44
17	12	27	0,44	12	30	0,4	12	30	0,4	12	27	0,44
18	12	30	0,4	12	33	0,36	12	33	0,36	9	36	0,25
19	12	30	0,4	12	42	0,28	6	27	0,22	9	30	0,3
20	12	30	0,4	12	48	0,25	12	27	0,44	18	30	0,6
21	12	33	0,36	9	30	0,3	12	27	0,44	12	33	0,36
22	12	30	0,4	12	42	0,28	12	30	0,4	12	30	0,4
23	12	27	0,44	12	30	0,4	12	33	0,36	12	30	0,4
24	12	33	0,36	12	33	0,36	12	36	0,33	12	36	0,33
25	9	30	0,3	12	30	0,4	9	27	0,33	9	33	0,27
26	12	24	0,5	6	33	0,18	12	24	0,5	12	27	0,44
27	12	24	0,5	12	30	0,4	9	24	0,37	12	33	0,36
28	12	27	0,44	9	27	0,33	12	30	0,4	12	27	0,44
29	12	27	0,44	12	39	0,31	12	27	0,44	12	30	0,4
30	6	24	0,25	12	36	0,33	12	21	0,57	9	27	0,33
Moyenne	11,5	30,8	0,374333333	11,7	34,8	0,3393333	10,9	28,5	0,384	12,1	31,7	0,386
ET	1,592005892	3,854240835	0,058820788	1,985290737	5,548531959	0,0697746	1,8448437	3,588775605	0,0754572	2,006025406	4,962966299	0,0779743
ESM	0,295628072	0,715714555	0,010922746	0,368659235	1,030336518	0,0129568	0,342578875	0,6664189	0,0140120	0,372509566	0,921599705	0,0144794

Tableau VIII : Paramètres morphométriques de la surrénale des rats Expérimentaux traités par la leptine (12µg/100g de PC) pendant 6jours.
(C : hauteur des cellules, N* : diamètre des noyaux, R : rapport nucléo-cytoplasmique)

Traité (µm)	Zone glomérulée			Zone fasciculée			Zone réticulée			médullaire		
	N*	C	R	N*	C	R	N*	C	R	N*	C	R
1	6	30	0,2	12	45	0,26	12	24	0,5	21	36	0,5
2	18	33	0,54	12	30	0,4	12	27	0,44	12	30	0,4
3	12	27	0,44	12	36	0,33	12	27	0,44	15	27	0,55
4	12	30	0,4	12	36	0,33	12	30	0,4	18	27	0,66
5	12	27	0,44	12	33	0,36	12	24	0,5	12	39	0,31
6	9	27	0,33	12	30	0,4	12	30	0,4	18	27	0,66
7	12	33	0,36	9	33	0,27	12	33	0,36	12	38,4	0,31
8	12	27	0,44	12	36	0,33	15	33	0,45	12	48	0,25
9	12	33	0,36	15	30	0,5	12	30	0,4	15	30	0,5
10	12	30	0,4	9	30	0,3	9	24	0,37	18	39	0,46
11	12	33	0,36	12	51	0,23	12	27	0,44	12	33	0,36
12	12	39	0,31	12	45	0,26	6	27	0,22	12	51	0,23
13	12	27	0,44	12	39	0,31	6	33	0,18	15	42	0,36
14	12	30	0,4	12	54	0,22	9	21	0,43	15	30	0,5
15	12	33	0,36	12	42	0,28	6	21	0,28	12	42	0,28
16	9	39	0,23	18	39	0,46	9	24	0,37	12	27	0,44
17	12	33	0,36	6	48	0,12	9	30	0,3	15	39	0,38
18	12	36	0,33	12	45	0,26	6	33	0,18	12	27	0,44
19	12	27	0,44	9	36	0,25	9	27	0,33	12	30	0,4
20	12	30	0,4	12	48	0,25	12	27	0,44	9	27	0,33
21	9	30	0,3	12	36	0,33	12	24	0,5	12	33	0,36
22	12	30	0,4	12	36	0,33	12	33	0,36	15	33	0,45
23	12	27	0,44	12	42	0,28	12	30	0,4	15	33	0,45
24	12	33	0,36	12	30	0,4	12	27	0,44	15	27	0,55
25	12	27	0,44	12	33	0,36	12	33	0,36	12	30	0,4
26	12	33	0,36	12	36	0,33	9	27	0,33	18	36	0,5
27	12	27	0,44	12	33	0,36	12	21	0,57	12	30	0,4
28	12	24	0,5	12	42	0,28	12	24	0,5	12	42	0,28
29	12	33	0,36	12	36	0,33	12	24	0,5	15	33	0,45
30	12	36	0,33	9	33	0,27	12	27	0,44	15	30	0,5
Moyenne	11,7	30,8	0,382333	11,7	38,1	0,313	10,7	27,4	0,394333	14	33,88	0,422
ET	1,822275955	3,772861349	0,071327	1,985290737	6,691992126	0,075254	2,321563088	3,83810298	0,094857	2,652259934	6,536180473	0,1077161
ESM	0,33838815	0,700602764	0,013245	0,368659235	1,242671741	0,013974	0,431103443	0,712717831	0,017614	0,492512305	1,213738243	0,0200024

