

# **Leptine, Adipokines, Hormones digestives et Métabolisme énergétique**

**Carole Delavaud** ([carole.delavaud@clermont.inra.fr](mailto:carole.delavaud@clermont.inra.fr))  
*Equipe Alimentation Génomique Lactation,  
Unité Mixte de Recherche sur les Herbivores  
INRA – Theix*

*(diaporama préparé avec l'aide précieuse d' Yves Chilliard, DR1,  
UMRH, INRA-Theix, ainsi que Michèle Guerre-Millo, INSERM  
U465, Paris)*

# PLAN

- 1. Le Tissu Adipeux, organe de stockage et glande endocrine*
- 2. Obésité, Leptine et Prise alimentaire*
- 3. Hormones digestives et Prise alimentaire*
- 4. Niveau alimentaire, Lactation et Leptine (ruminants domestiques)*

***1. Le Tissu Adipeux,***

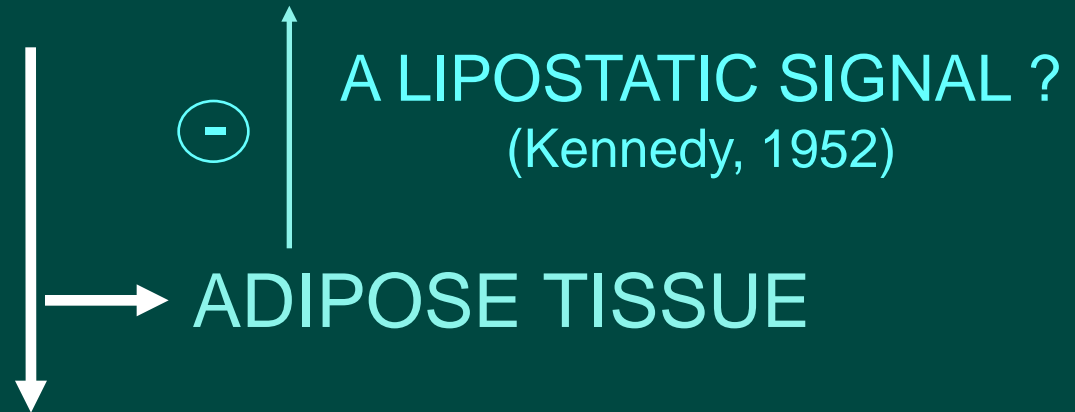
**un organe de stockage énergétique,**

**mais aussi *une glande endocrine* et**

**un (dys)régulateur physiologique puissant**

# THE ENERGY BALANCE REGULATION

ENERGY INTAKE



ENERGY EXPENDITURE

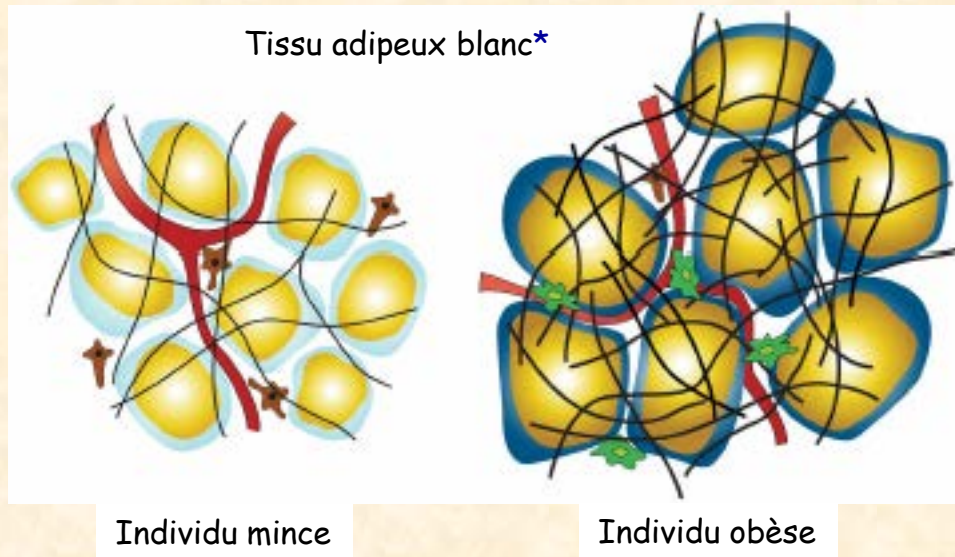
(maintenance, pregnancy, lactation)

# *Adipokines and physiological regulations*

*(review Trayhurn, 2005)*

- **Appetite & energy balance**
- Lipid metabolism
- Insulin sensitivity & glucose homeostasis
- Haemostasis
- Blood pressure regulation
- Angiogenesis
- Inflammation, immunity & acute phase response
- Reproduction

# Les adipocytes sécrètent des **Adipokines**\*\*



## **Métabolisme**

Adipsine  
Adiponectine  
Angiotensin II  
Apeline  
GHRL  
IGF-1  
aP2

LPL  
Leptine  
PAI-1 (+tôt MEC)  
Résistine  
RBP4  
SFRP-5  
Visfatine  
Vaspine ...

## **Système immunitaire**

TNF $\alpha$  (aussi produit par macrophages)  
MCP-1  
Complément (C1, 2, 3, 4, 7)  
Lipocalin 2  
IL 4, 6, 7, 8, 10, 12, ...

## **Autres**

Chemerin  
FGF  
NGF  
PEDF  
TGF $\beta$  ...

**aP2**: Adipocyte fatty acid binding protein 4; **FGF**: Fibroblast Growth Factor; **GHRL**: Appetite-Regulating Hormone; **IL** : Interleukin; **MCP-1**: Monocyte Chemoattractant protein 1; **NGF**: Nerve Growth Factor; **PAI-1**: Plasminogen activated inhibitor; **PEDF**: Pigment Epithelium-Derived Factor; **RBP4**: Retinol Binding Protein 4; **SFRP-5**: Secreted Frizzled-Related Protein 5; **TGF $\beta$** : Transforming Growth Factor  $\beta$ ; **TNF $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ .

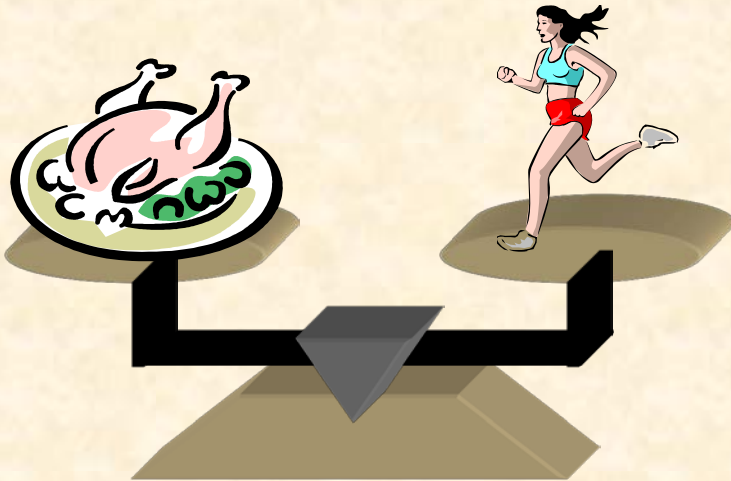
D'après \*Halberg N *et al*, *The adipocyte as an endocrine cell*, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 September ; 37(3): 753-68

\*\*Raucci R *et al*, *Functional and structural features of adipokine family*, *Cytokine* 2013, 61:1-14

***2. Obésité,  
Leptine et  
Prise Alimentaire***

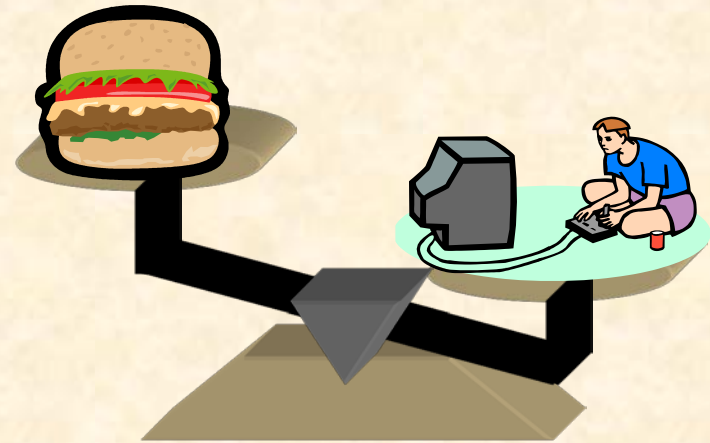
# Homéostasie énergétique

Apports caloriques = Dépenses énergétiques



Poids corporel normal

Apports caloriques > Dépenses énergétiques



Obésité



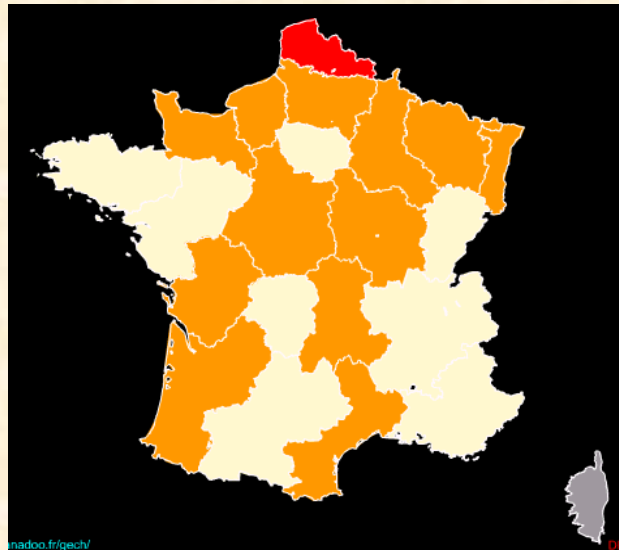
# L'obésité

- **L'obésité se caractérise par une augmentation excessive de la masse de tissu adipeux, qui est due essentiellement à une augmentation de la taille des cellules adipeuses**
- **L'obésité se mesure par l'indice de masse corporelle:**
  - IMC ( kg / m<sup>2</sup> ) > 25 = sur-poids**
  - > 30 = obésité**
  - > 40 = obésité morbide**
- **La prévalence de l'obésité est en constante augmentation**
- L'obésité s'accompagne de pathologies graves et invalidantes: dyslipidémies, diabète de type II, maladies cardiovasculaires, etc..
- Chez l'homme, l'obésité résulte de la conjonction de divers facteurs, sociaux, environnementaux et génétiques

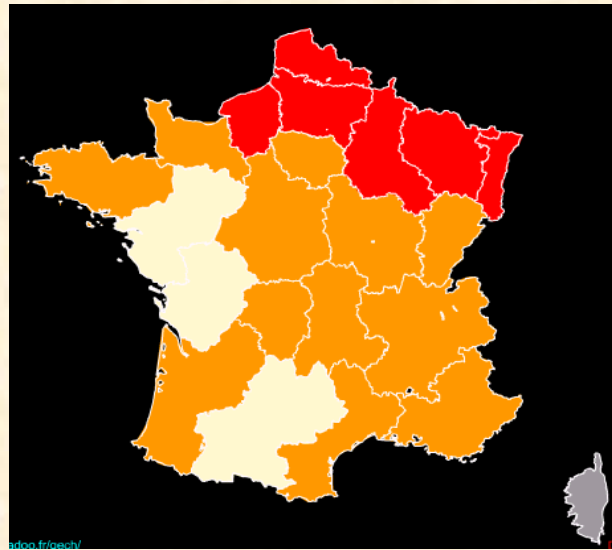
# Prévalence de l'Obésité en France

## Adultes (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>)

**1997** (8.57%)

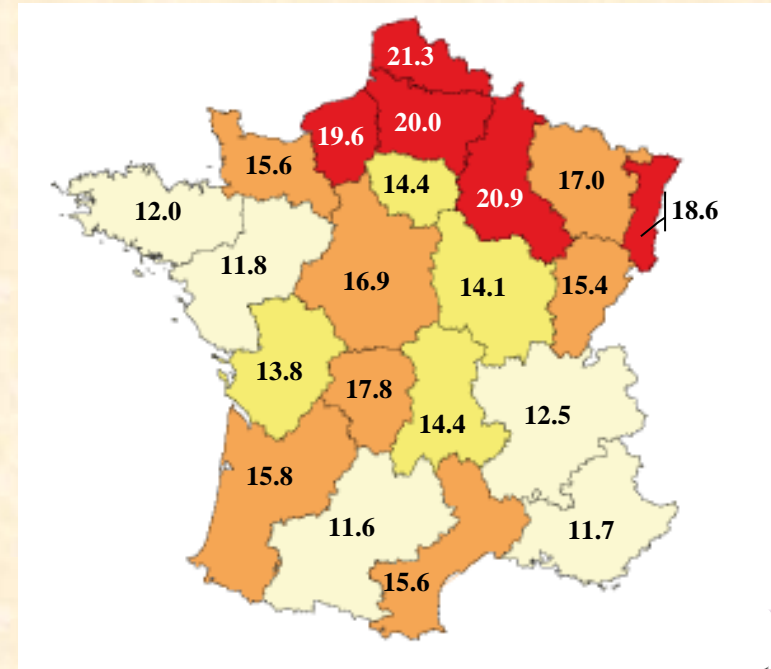


**2000** (10.2%)



< 8 %
  8-12 %
  > 12 %

**2012** (15%)



11 - 13 %
  13 - 15 %
  15 - 18 %
  > 18 %

# L'obésité

- L'obésité se caractérise par une augmentation excessive de la masse de tissu adipeux, qui est due essentiellement à une augmentation de la taille des cellules adipeuses
- L'obésité se mesure par l'indice de masse corporelle:  

IMC ( kg / m <sup>2</sup> )	> 25 = sur-poids
	> 30 = obésité
	> 40 = obésité morbide
- La prévalence de l'obésité est en constante augmentation
- **L'obésité s'accompagne de pathologies graves et invalidantes: dyslipidémies, diabète de type II, maladies cardiovasculaires, etc..**
- **Chez l'homme, l'obésité résulte de la conjonction de divers facteurs, sociaux, environnementaux et génétiques**

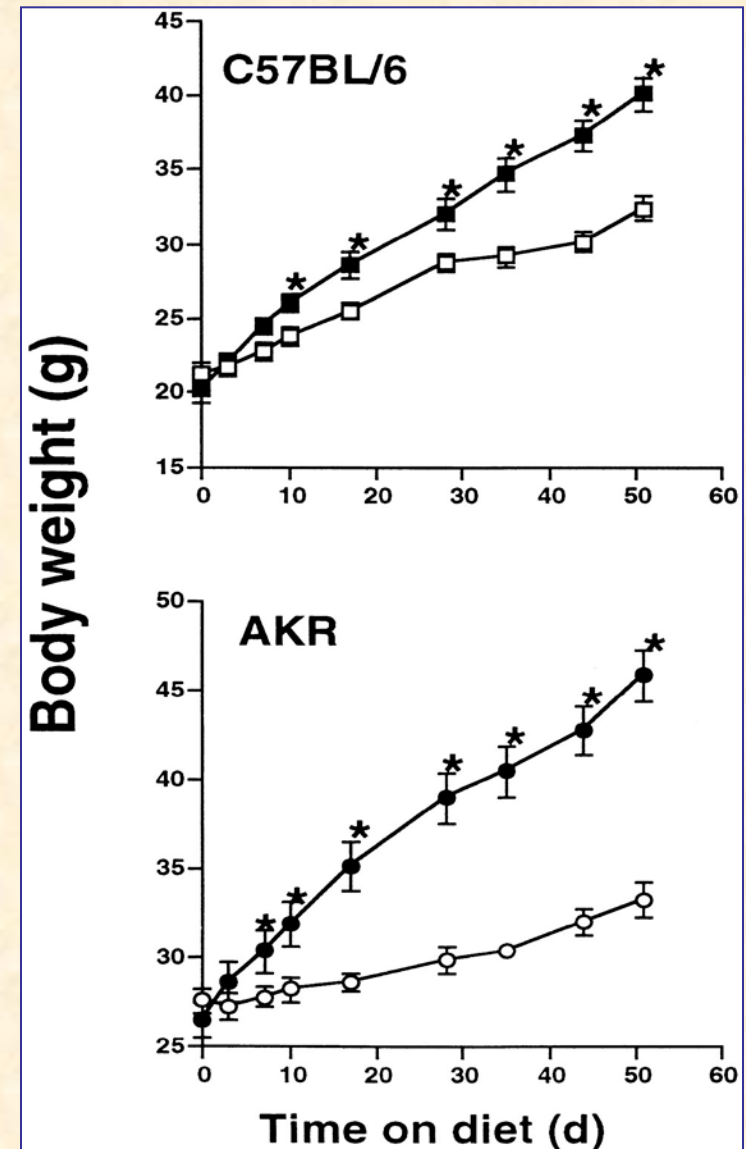
# Modèles animaux d'obésité

- **Obésités nutritionnelles (régime hyperlipidique, cafétéria, sucrose...)**
- *Obésités d'origine hypothalamique (lésions stéréotaxiques)*
- **Obésités génétiques**
  - **Obésités polygéniques (QTL)**
  - **Obésités monogéniques (*fat, tub, agouti, ob, db*)**
- *Obésités induites par manipulation génétique (transgénèse, KO....)*

# Interaction nutrition-génétique

C57BL/6: souche « - sensible »

AKR: souche « + sensible »



# Obésités monogéniques

## Souris

ob 

leptine

Zhang, *Nature*, 1994

db

récepteur de la leptine

Tartaglia, *Cell*, 1995

Chen, *Cell*, 1996

Lee, *Nature*, 1996

fat

carboxypeptidase E

Naggert, *Nature Genetics*, 1995

tubby

facteur de transcription ?

Noben-Trauth, *Nature*, 1996

Kleyn, *Cell*, 1996

Yellow (A<sup>y</sup>, A<sup>vy</sup>)

agouti

Bultman, *Cell*, 1992

Miltenberger, *J. Nutrition*, 1997

## Rat

fa

récepteur de la leptine

Phillips, *Nature Genetics*, 1996

Chua, *Diabetes*, 1996

Iida, *BBRC*, 1996

fa<sup>k</sup>

récepteur de la leptine

Takaya, *Nature Genetics*, 1996

Wu-Peng, *Diabetes*, 1997

# Obésités monogéniques chez l'homme

<b>OB</b>	<b>2 cousins 2 cousins et leur tante</b>	<b>Montague, Nature, 1997; Strobel, Nature Genetics, 1998</b>
<b>DB</b>	<b>3 sœurs</b>	<b>Clément, Nature, 1998</b>
<b>PC1</b>	<b>1 patiente</b>	<b>Jackson, Nature Genetics, 1997</b>
<b>POMC</b>	<b>2 patients</b>	<b>Krude, Nature Genetics, 1998</b>
<b>MC4-R</b>	<b>1 patient 1 patient 3-5 % des obésités</b>	<b>Vaisse, Nature Genetics, 1998 Yeo, Nature Genetics, 1998</b>

# Expériences de parabiose

## Circulation croisée

## Résultats

**Souris ob** + **Souris normale**

**Souris ob** : diminution prise alimentaire

**Souris normale** : rien

**Souris ob** + **Souris db**

**Souris ob** : diminution prise alimentaire +++ ⇒ mort

**Souris db** : rien

**Souris db** + **Souris normale**

**Souris db** : rien

**Souris normale** : diminution prise alimentaire ⇒ mort

## Conclusions

Les **souris ob** manquent d'un facteur circulant satiétogène

Les **souris db** possèdent ce facteur en grande quantité mais y sont insensibles



# La leptine....

**Adipokine de 16 kDa**

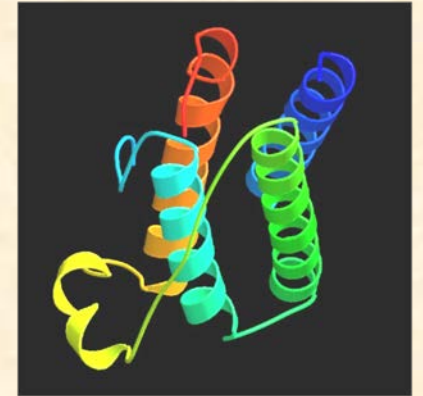
**Synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux blanc  
(+ tissu adipeux brun, estomac, placenta, ....)**

**Pharmacocinétique:**

**Dosable dans le sang et liquide céphalo-rachidien  
Circule liée à des protéines de transport (?)**

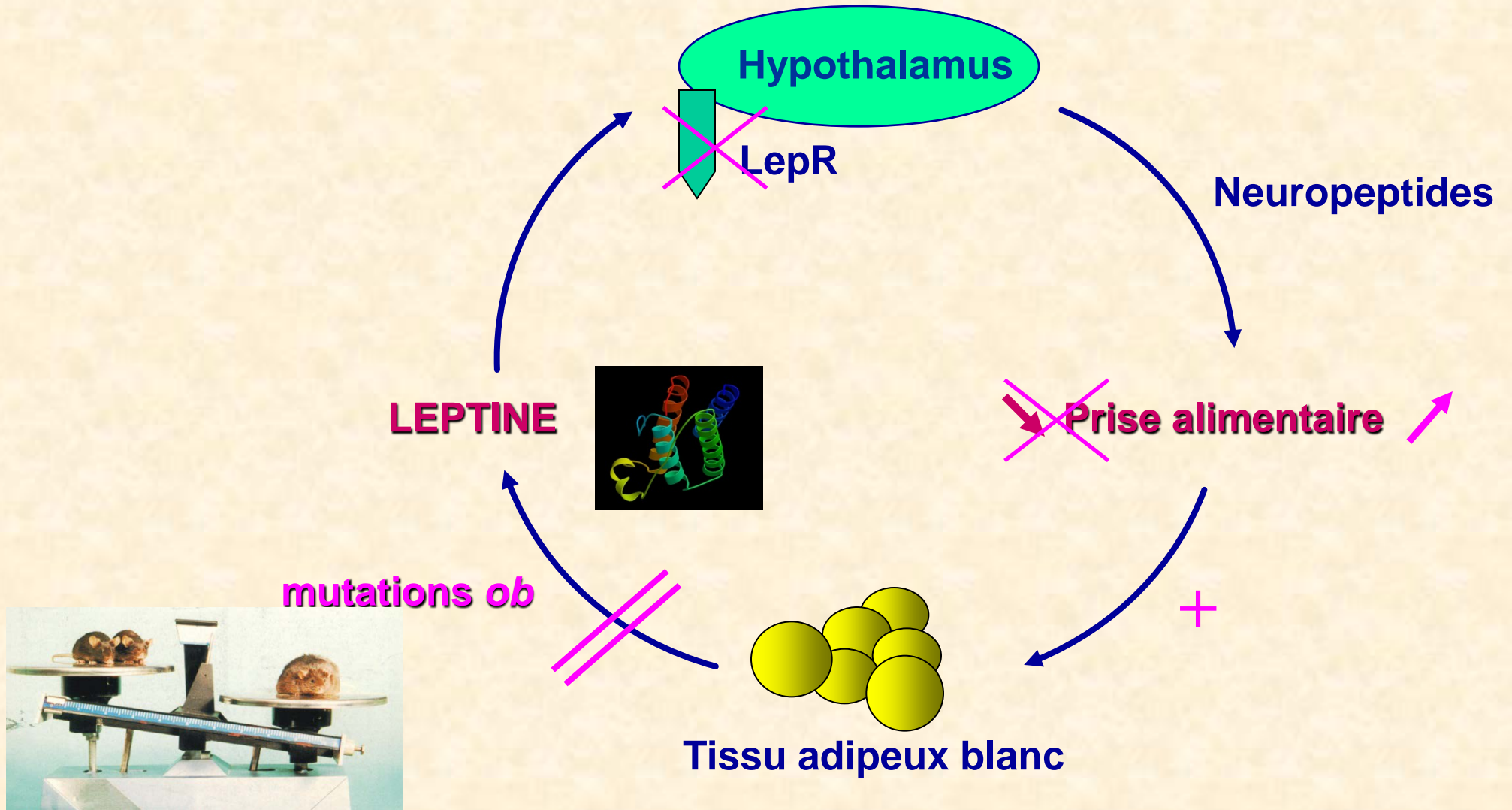
**Tissus cibles: Hypothalamus (+ tissu périphériques)**

**Récepteurs spécifiques (OB-R)**



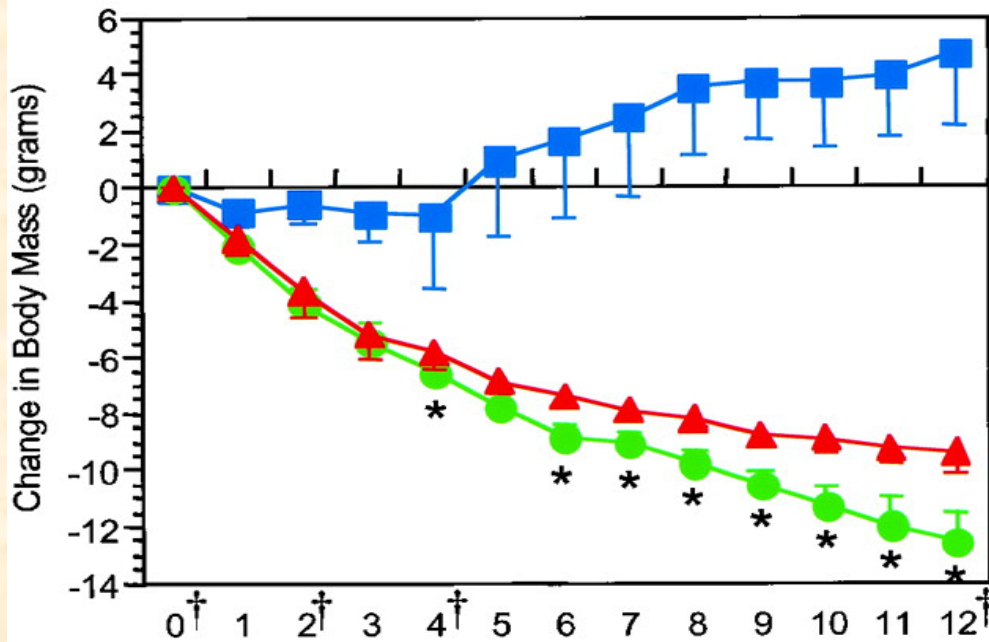
**...est une hormone adipocytaire**

# La leptine

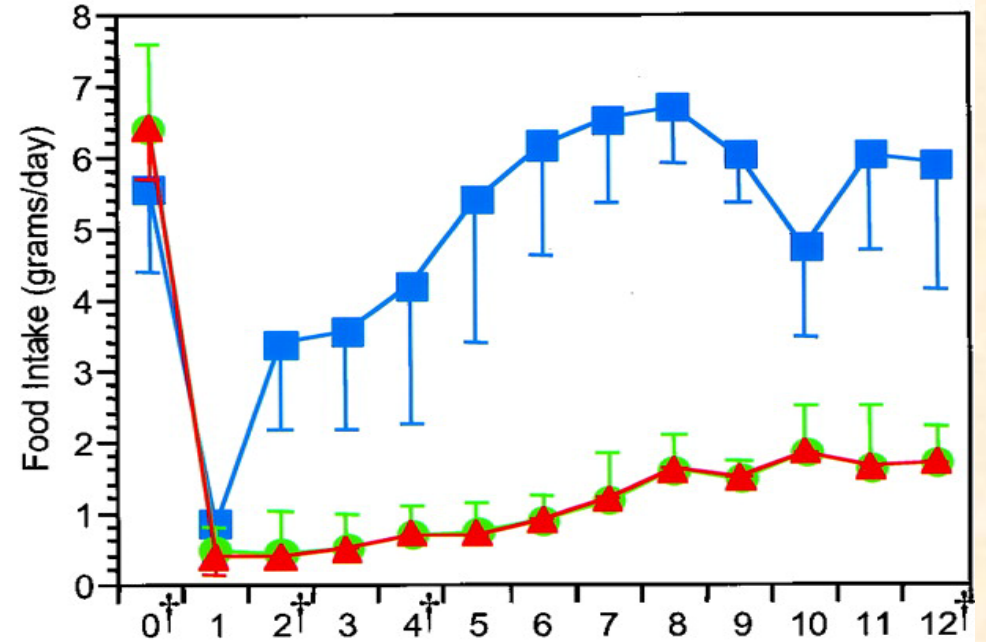


# Effet d'un traitement à la leptine chez la souris *ob/ob*

$\Delta$  poids corporel  
(g)



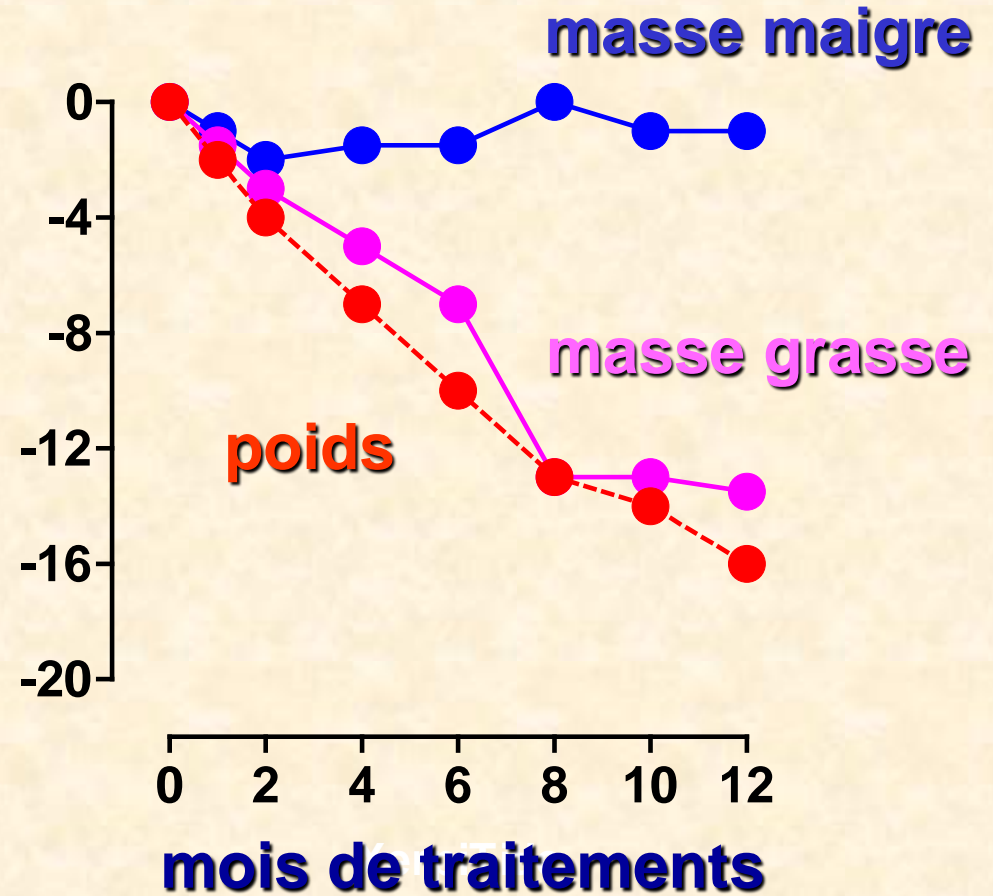
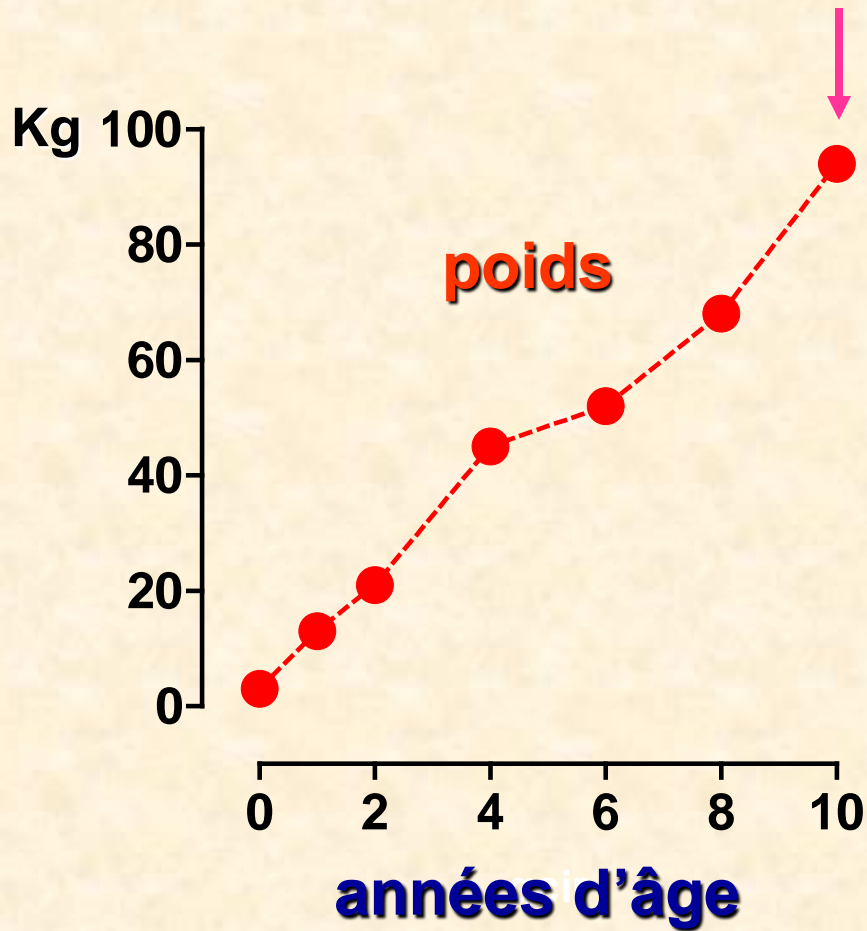
Prise alimentaire  
(g / jour)



— Contrôles  
— « Pair-fed »  
— Leptine

*Soukas et al*  
*Gene & Dev, 2000*

# Effet d'un traitement de 12 mois par la leptine chez une patiente déficiente

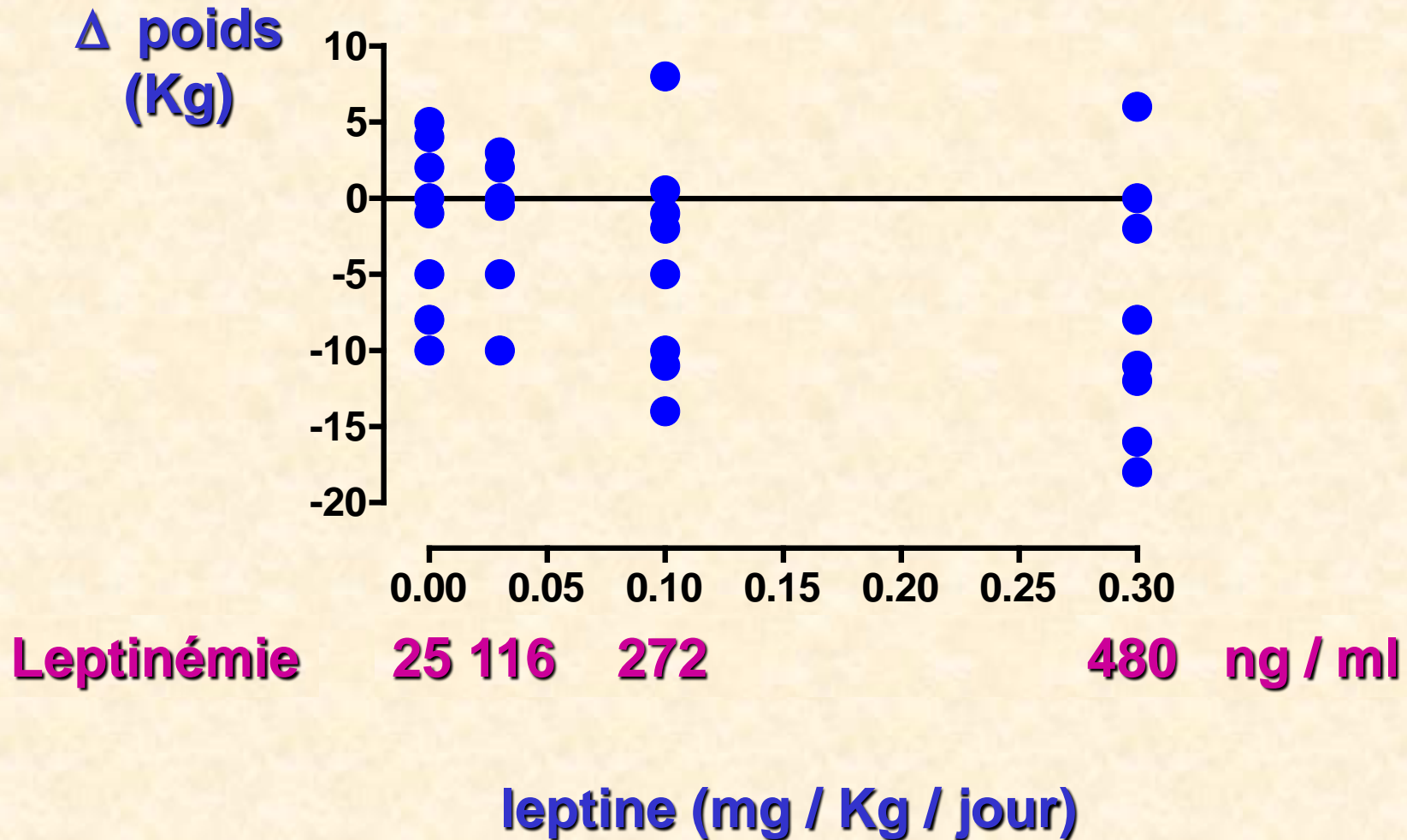


# La leptine: du gène à la thérapeutique

- 1950** - Description d'un phénotype d'obésité génétique chez la souris.
- 1953** - Hypothèse du mécanisme homéostatique de contrôle du poids corporel.
- 1958** - Hypothèse de l'existence d'un facteur satiétogène circulant.
  
- 1994** (Décembre) - Clonage du gène de la leptine.
- 1995** (Juillet) - Succès du traitement à la leptine des souris déficientes.
- 1995** (Décembre) - Clonage du gène du récepteur de la leptine.
  
- 1997** - Première mutation dans le gène humain de la leptine. (2 patients)
- 1998** - Deuxième mutation dans le gène humain de la leptine. (3 patients)
- 1998** - Mutation dans le gène humain du récepteur de la leptine. (3 patients)
  
- 1999-2000** - Succès du traitement à la leptine des patients déficients.
- 1999-2000** - Echec du traitement à la leptine dans les autres obésités.

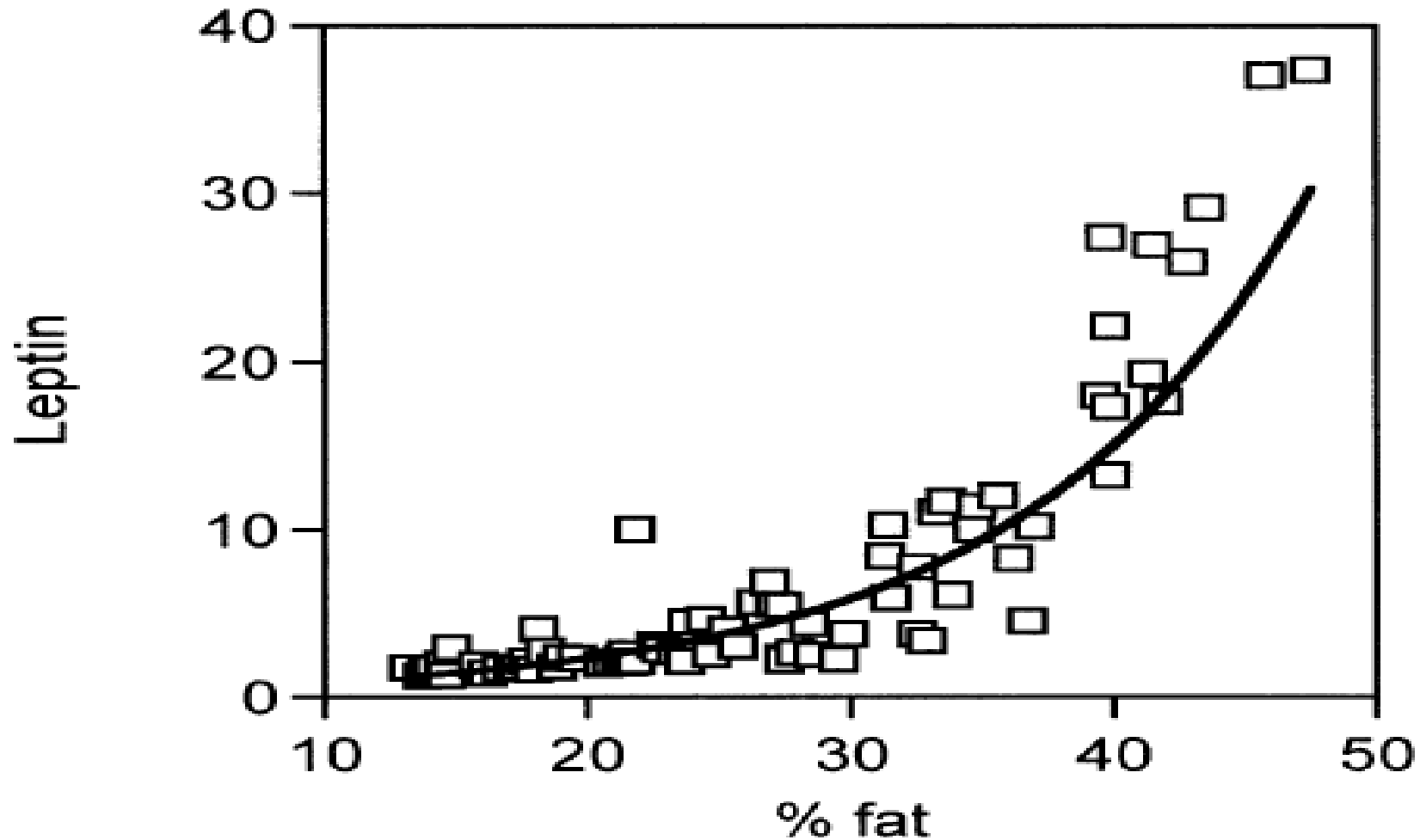
# Effet d'un traitement de 24 semaines par la leptine

## Sujets obèses



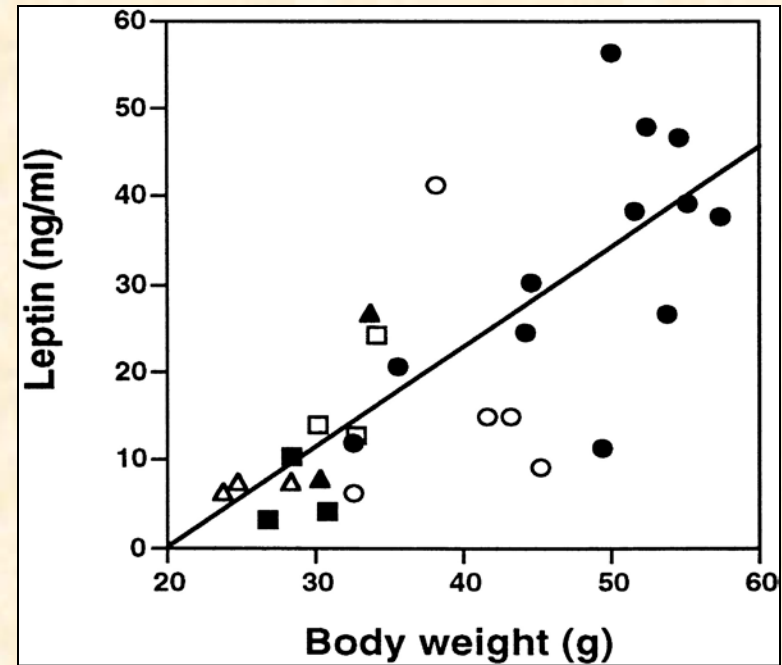
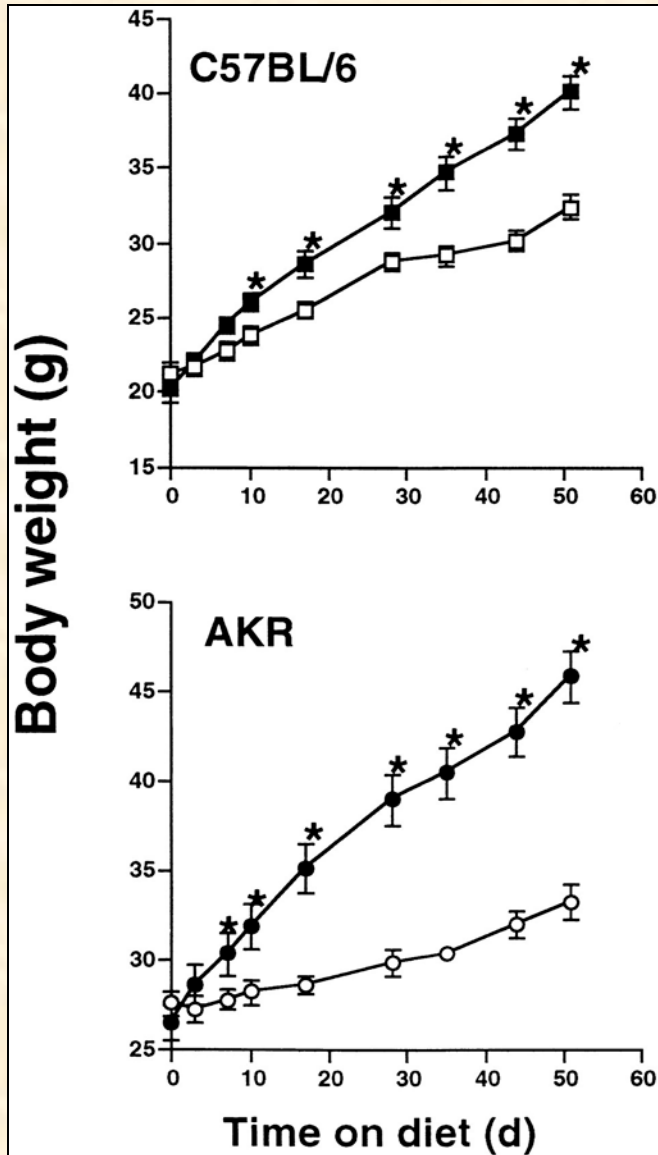
*Heymsfield et al*  
*JAMA, Octobre 1999*

# *Les obèses sont résistants à la leptine.....*



*Morio et al, 1999*

# Augmentation du poids corporel et de la leptinémie en réponse au régime gras



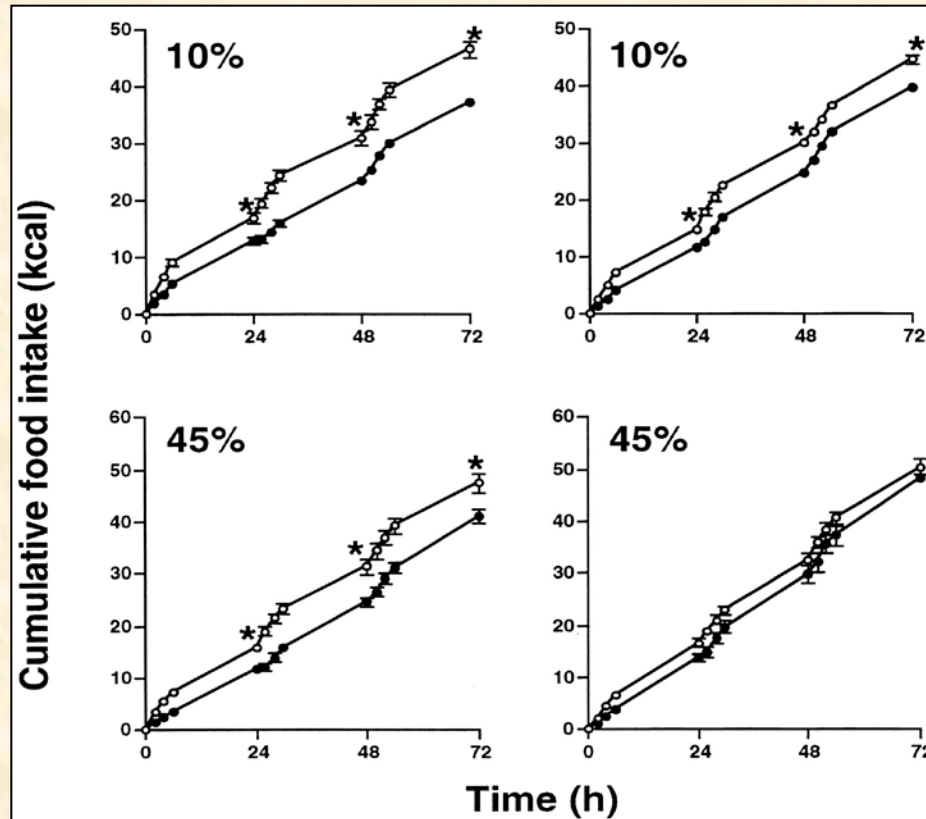
**Résistance à la leptine?**



# Résistance à la leptine en réponse au régime gras

+ leptine ip

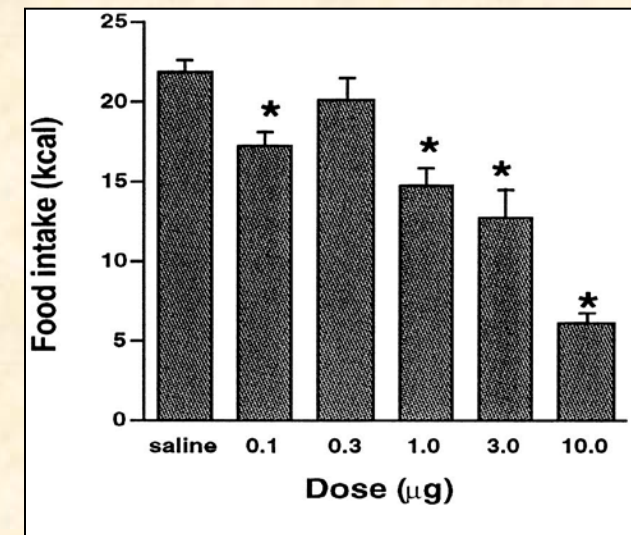
+ leptine icv



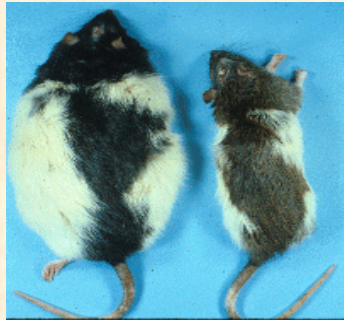
4 jours

16 jours

de régime gras



# Contrôle de la prise alimentaire par la leptine



mutations db  
mutations fa

Hypothalamus

LepR

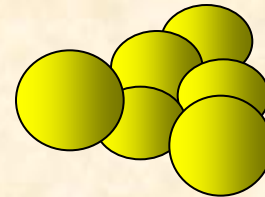
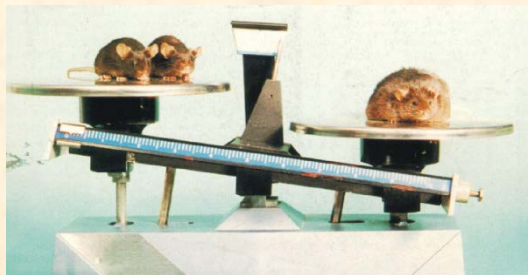
Neuropeptides

LEPTINE

Prise alimentaire

mutations ob

Tissu adipeux blanc



# Résistance à la leptine

## Totale

### *Absence de signal leptinique*

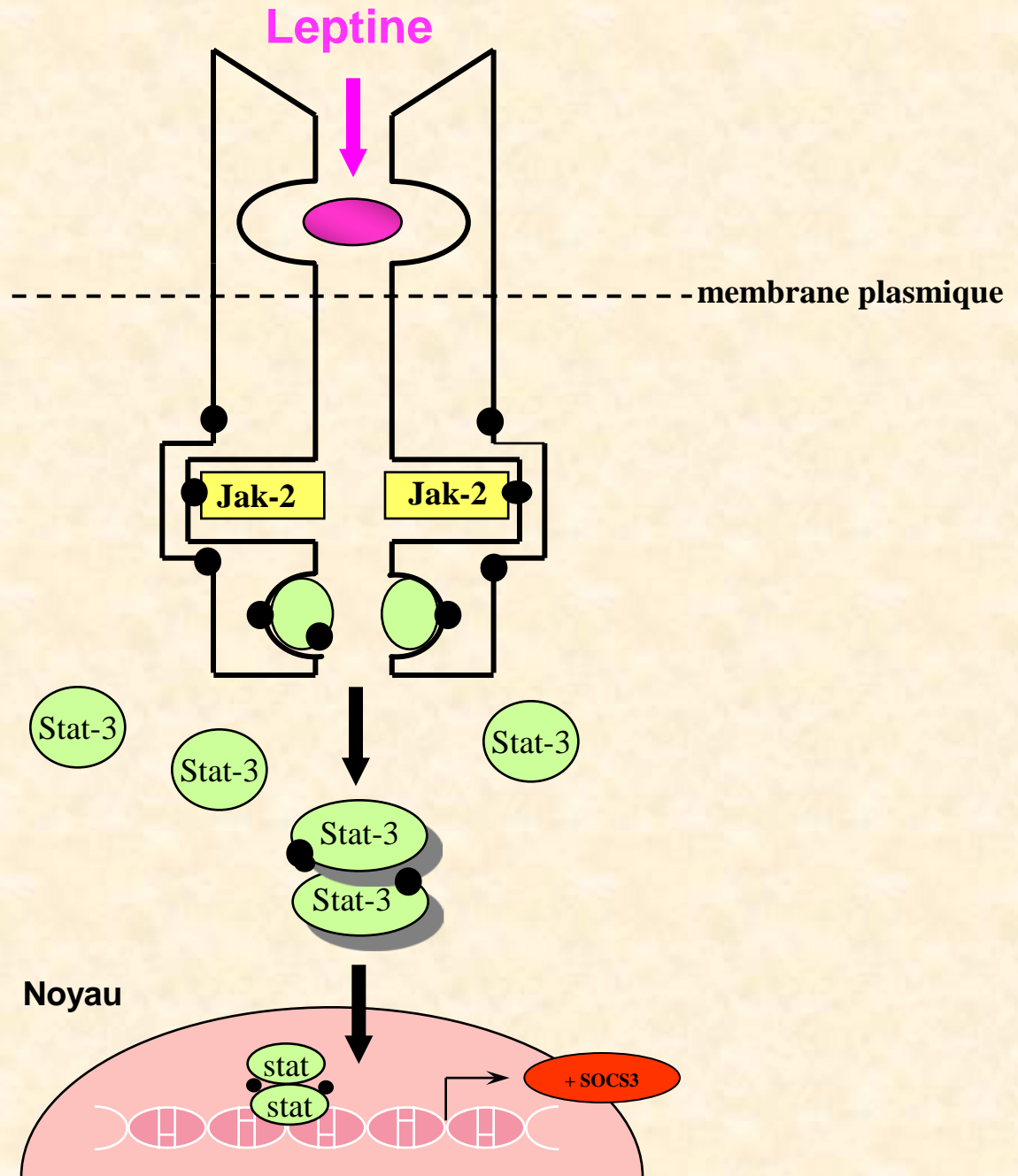
- **Mutation dans le récepteur**  
*(exceptionnel)*

## Partielle et progressive

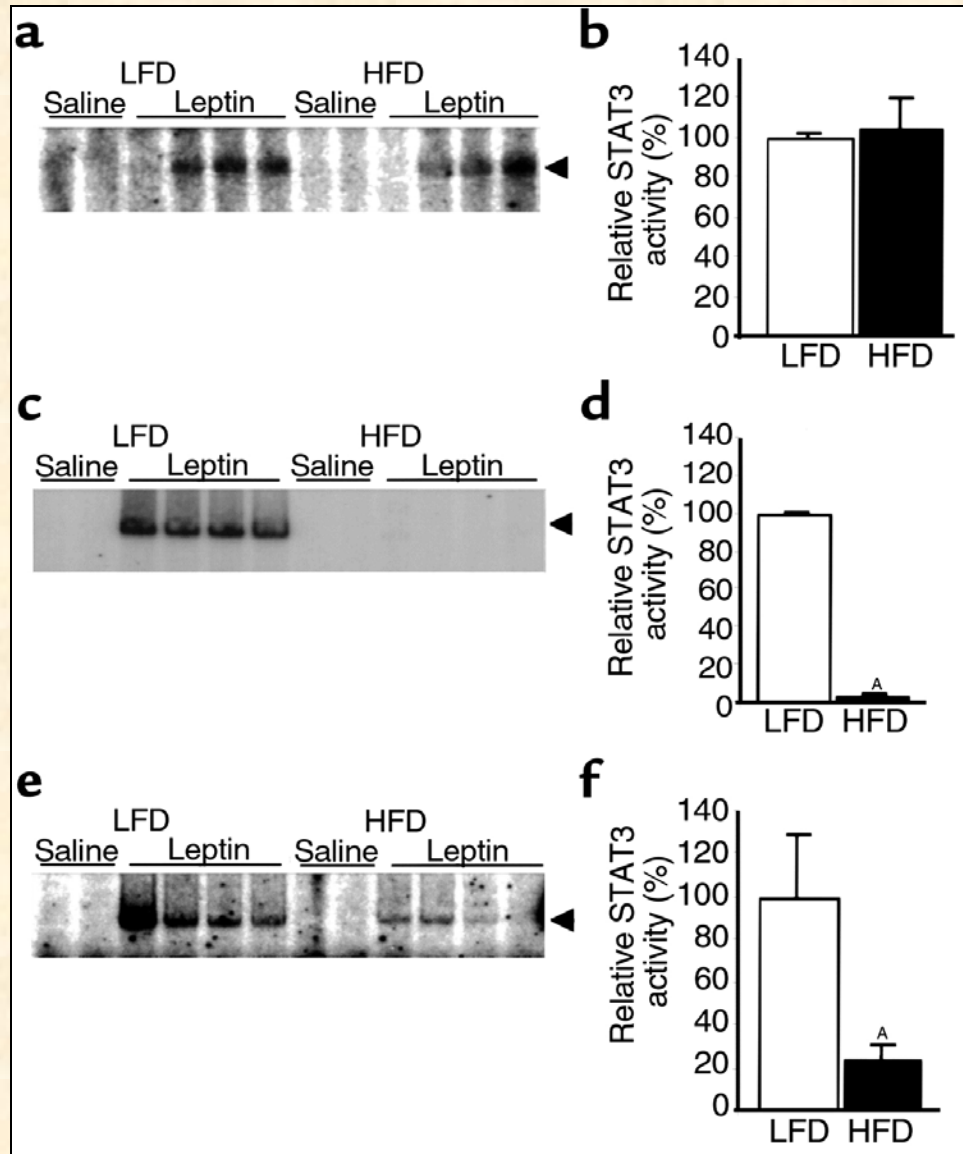
### *Diminution du signal leptinique (régime gras)*

- **Altération du passage de la barrière hémato-méningée**
- **Perte d'activité du récepteur:**
  - **Maturation**
  - **Apparition sur la membrane plasmique**
  - **Liaison du ligand**
  - **Signalisation (SOCS-3)**
  - **Niveau relatif des différentes isoformes**

# Signalisation leptinique



# Diminution de l'activité de STAT3 dans l'hypothalamus en réponse au régime gras

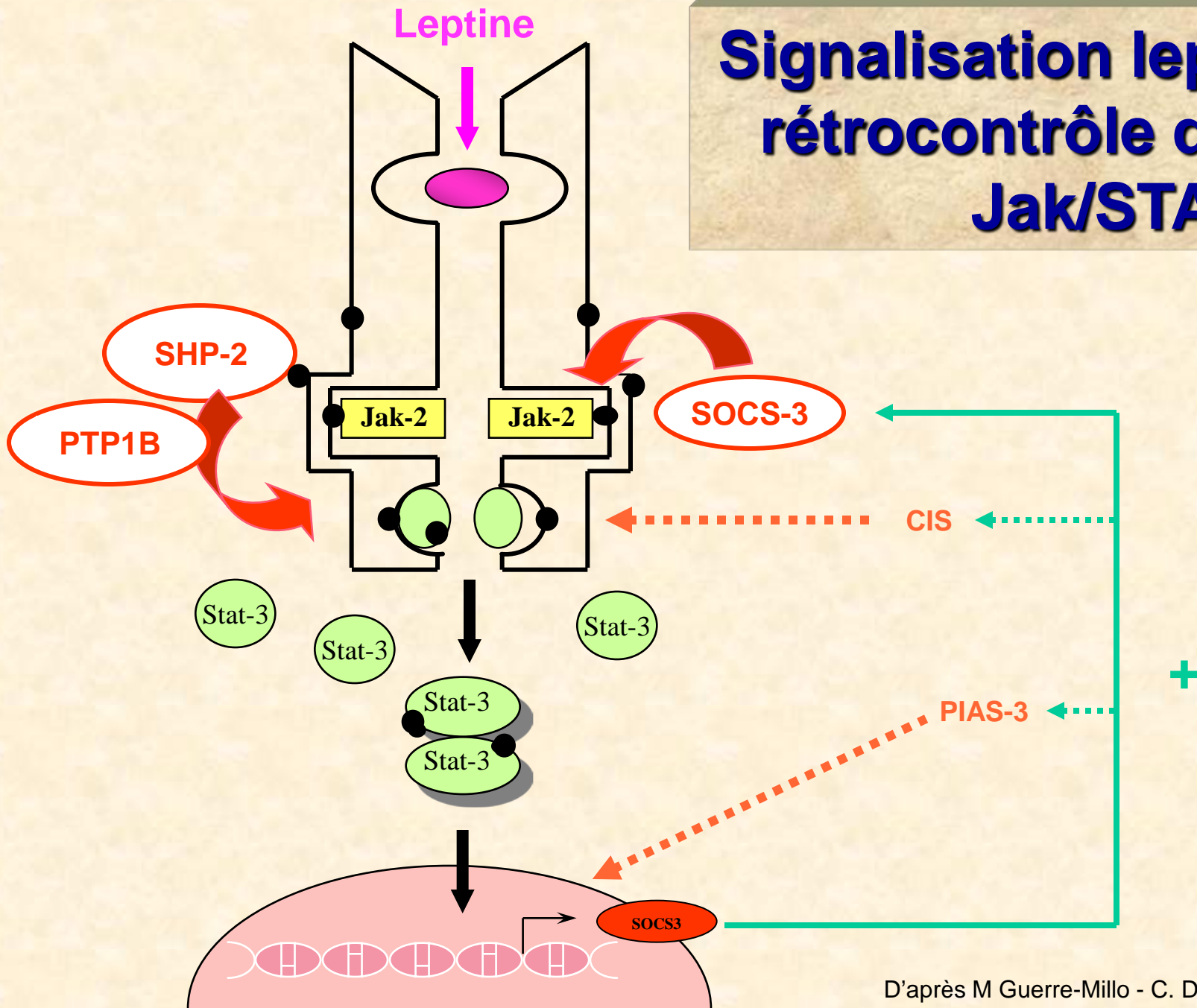


Régime gras 4 semaines  
(leptine 100 µg ip)

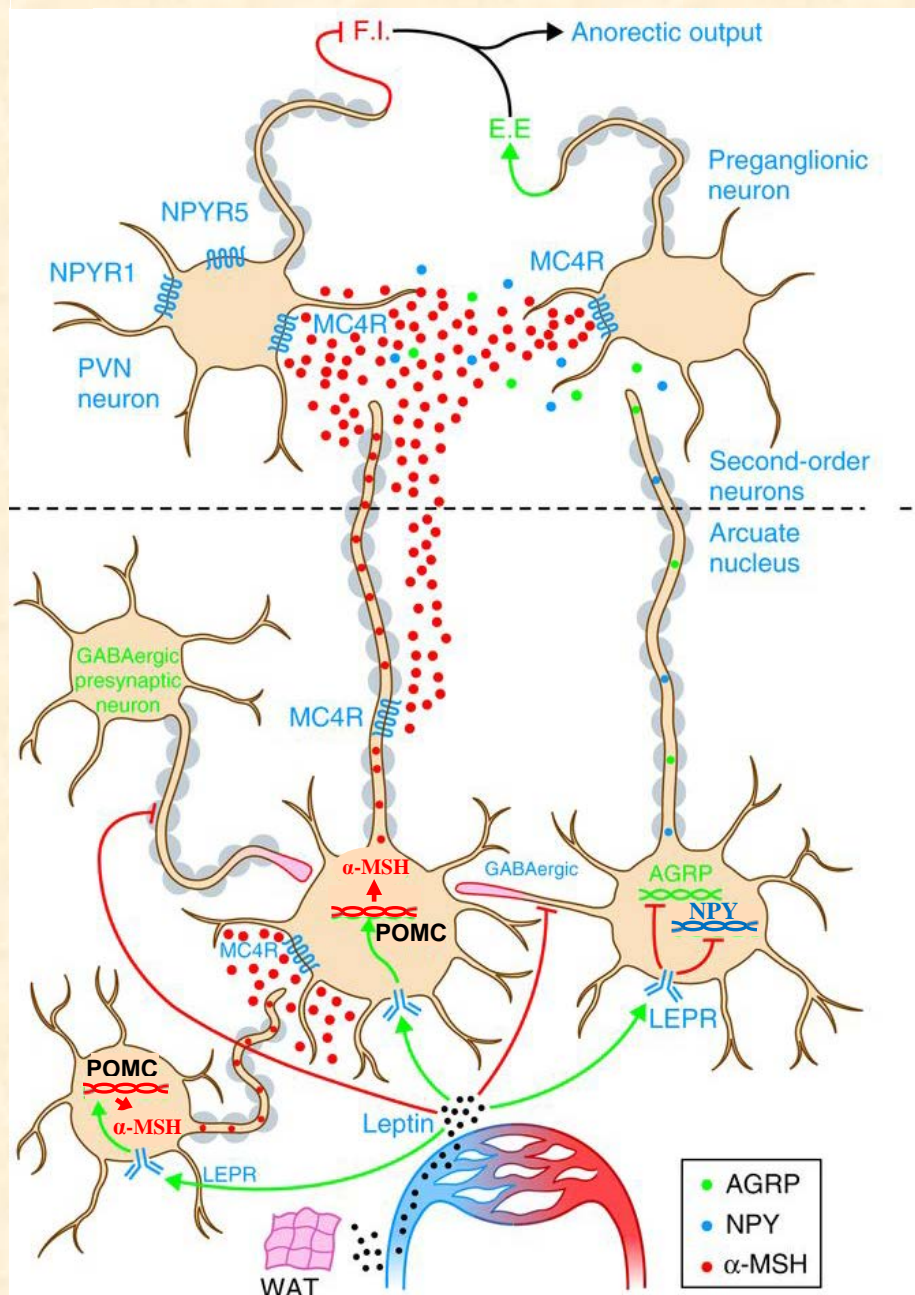
Régime gras 15 semaines  
(leptine 100 µg ip)

Régime gras 15 semaines  
(leptine 0.5µg icv)

# Signalisation leptinique et rétrocontrôle de la voie Jak/STAT



# Représentation schématique des circuits neuronaux engagés par la leptine



## Abréviations

- WAT = white adipose tissue
- POMC = pro-opiomelanocortine
- $\alpha$ -MSH =  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone
- NPY = neuropeptide Y
- AgRP = Agouti-related peptide
- MC4-R = récepteur à la melanocortine
- GABA: acide  $\gamma$ -aminobutyrique

# Quelles cibles contre l'obésité ?

## Contrôle central de la prise alimentaire

Leptine  
Neuropeptides (NPY, POMC/ $\alpha$ MSH, CART...)  
Récepteurs (OB-R, MC4-R,...)

## Thermogénèse

Agonistes  $\beta$ 3 adrénergiques  
UCPs

## Absorption des graisses

Lipase pancréatique  
Transporteurs d'acides gras

**Obésité**

## Métabolisme et développement du tissu adipeux

Synthèse des triglycérides (DGAT)  
Prolifération des pré-adipocytes (HMG1-C)  
Facteurs « anti-adipogéniques » (Wnt-10b,  $\Delta$ FosB, GATA-2, -3)

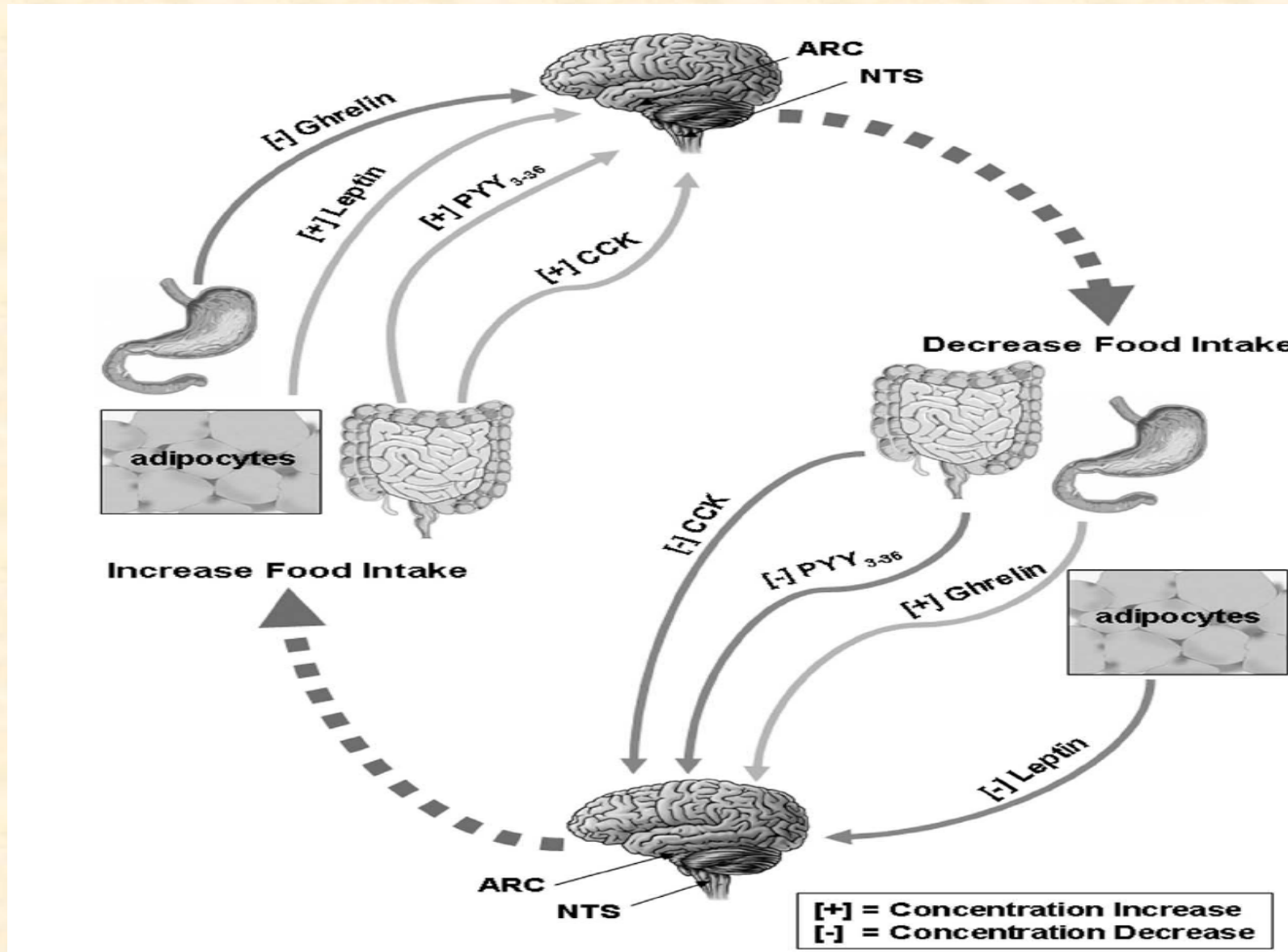


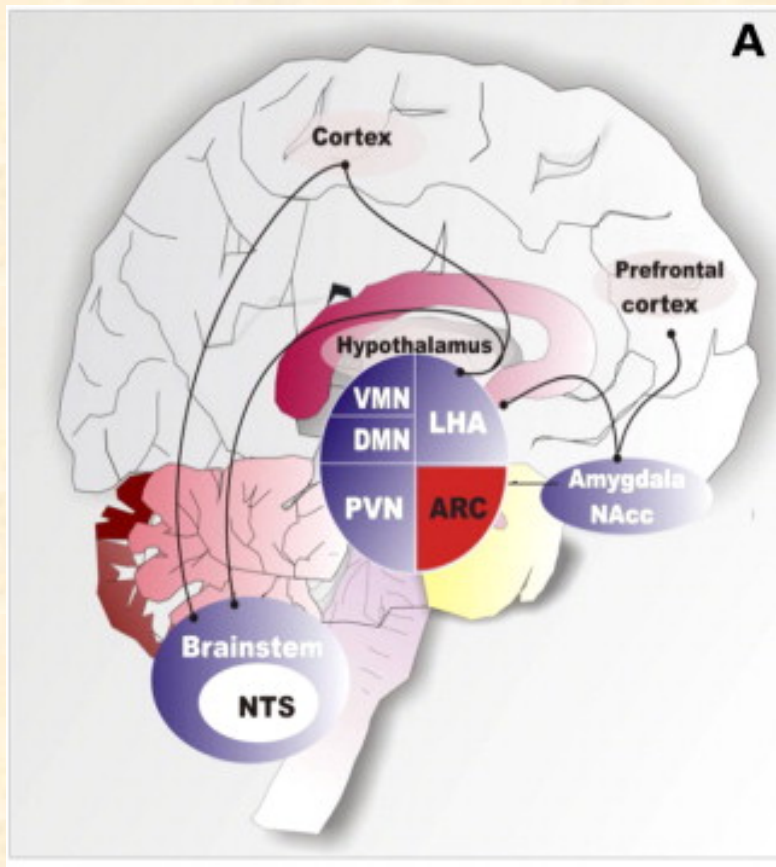
# Aspects socio-économico-culturels

- Offre et publicité pour produits abondants et peu chers (*caloriques, sucrés, AG sat., trans ou oméga-6*)
- Sédentarisation (*bureau, TV, internet, automobile,...*)
- Marché des amaigrissants, coupe-faim, médicaments (*diabète, MCV, inflammation, ...*)  
+ chirurgies diverses.....vs. ... Cotisations SS
- Catégories socio-prof. les plus vulnérables

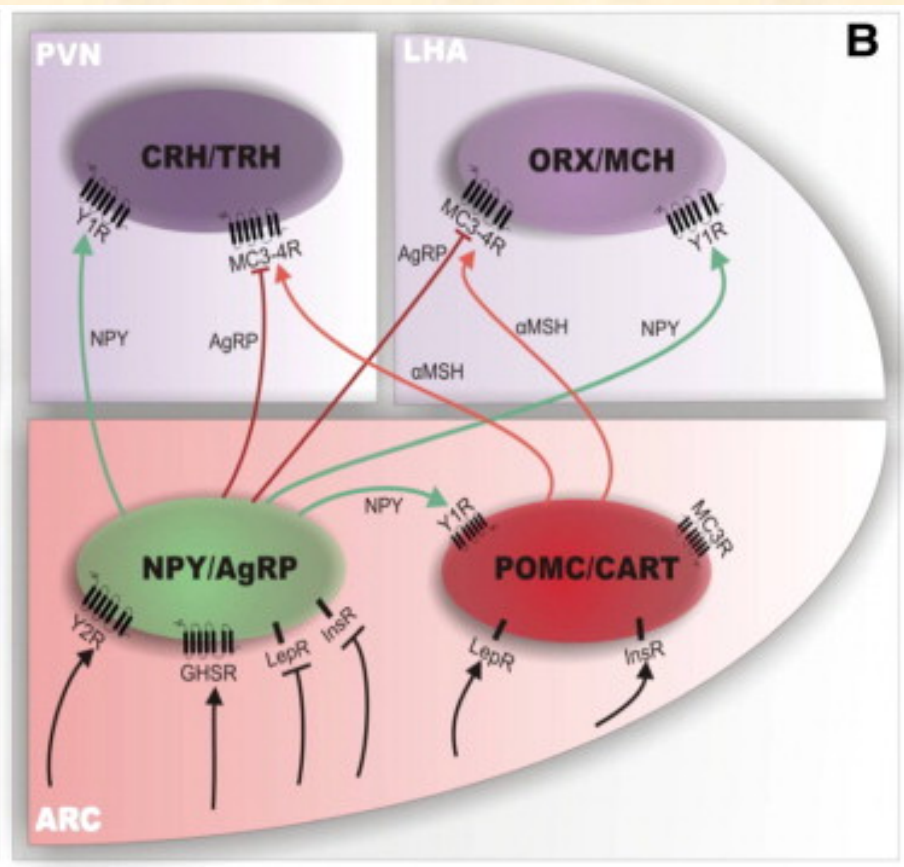
# ***3. Hormones digestives et Prise alimentaire***

# Brain-gut axis and food intake regulation



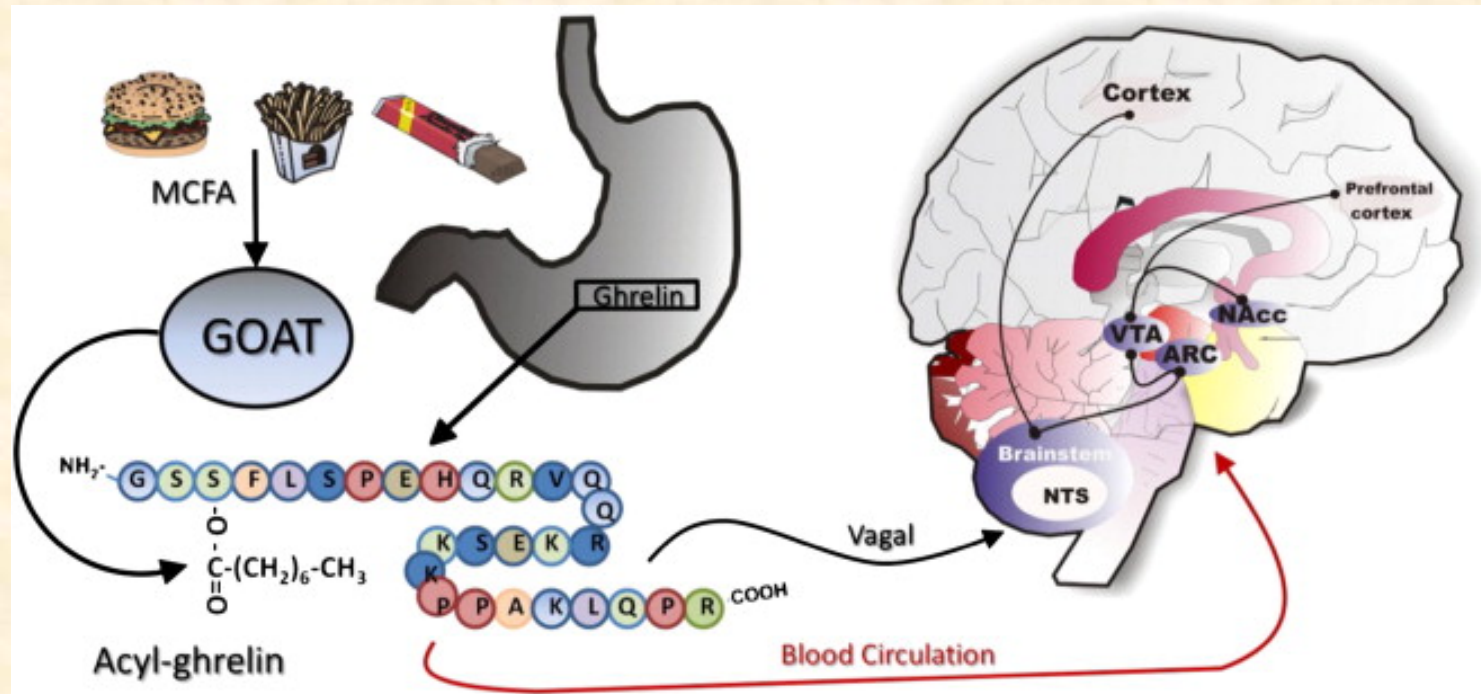


**A - Le noyau arqué, contenant les neurones orexigéniques (AgRP/NPY) et anorexigéniques (POMC/CART) est l'aire principale de contrôle de la prise alimentaire**



**B- Les signaux périphériques (leptine, ghréline, insuline) modulent directement les récepteurs exprimés par ces neurones pour générer une excitation ou inhibition neuronale au niveau de neurones situés dans d'autres aires hypothalamiques (PVN/LHA)**

# Représentation schématique de la signalisation orexigénique de la **Ghréline**



- L'octanoylation de la ghréline est réalisée par la **GOAT** et dépend des lipides alimentaires et des acides gras à chaîne moyenne comme substrats d'acylation.
- L'activité de la GOAT diminue pendant le jeûne mais augmente après ingestion d'acides gras à chaîne moyenne.
- La signalisation de l'acyl-ghréline au niveau central se fait via l'expression des récepteurs **GHS-R1a** (*growth hormone secretagogue receptor*) sur les terminaux afférents du nerf vague et elle **traverse la barrière hémato-méningée** pour interagir avec ses récepteurs (GHSRs) localisés dans plusieurs aires du cerveau, et notamment sur les **neurones orexigéniques (AgRP/NPY) du noyau arqué**.

# RÉGULATION DU BILAN ÉNERGÉTIQUE

Modulation des facteurs  
endocriniens, comportementaux,  
et du SN autonome

Centres de régulation  
hédonique, émotionnel,..

LHA, VTA, NAc

Centres de régulation homéostatique

Hypothalamus

Cerveau

Hormone circulante  
sécritée en proportion  
de la masse adipeuse  
(Leptine)

Régulation à long-terme

Hormones circulantes  
modulées par  
alimentation, stade  
physio,.. (Leptine,  
insuline,..)

Régulation à moyen terme

Hormones sécrétées  
par l'intestin  
(Ghréline, GLP1,  
PYY, ...)

Prise alimentaire  
Régulation à court terme

Signal vagal  
afférent du tractus  
gastro-intestinal

***4. Niveau alimentaire,  
Lactation et  
Leptine  
(ruminants domestiques)***

**Respective effects of BODY LIPIDS and FEEDING LEVEL on plasma leptin in FAT EWES (n = 28) (*Delavaud et al, 2000*)**

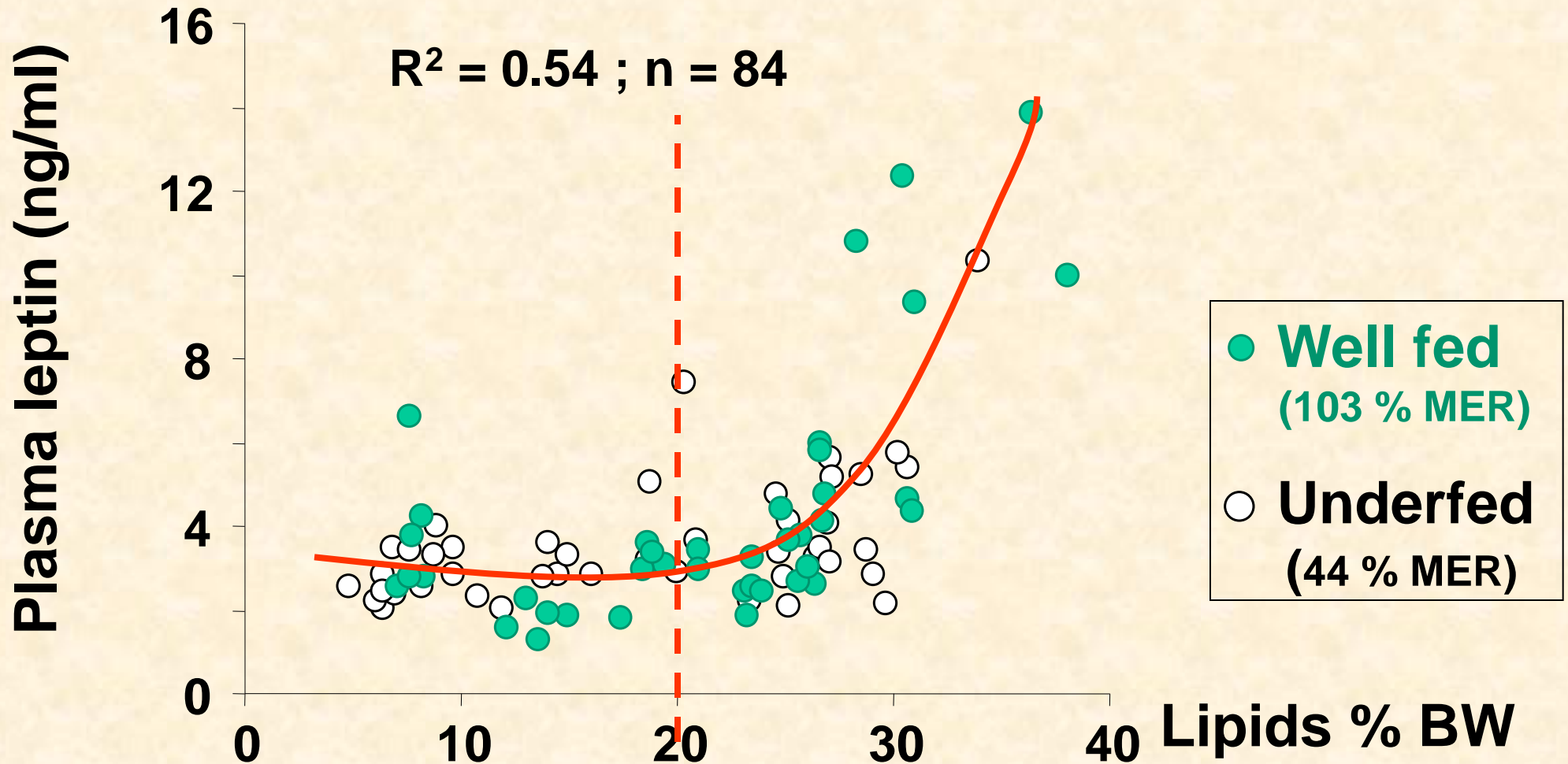
**Plasma LEPTIN = 0.33 Lipids % BW - 2.6 (0.9 M)  
(ovine RIA, ng/ml) - 5.2 (0.4 M)**

**The model explains 52 % of the variance :**

- 35 % by body fatness**
- 17 % by feeding level**



# Body fatness and plasma leptin (adjusted for effect of energy balance) in NP-NL ewes (*Delavaud et al, 2005*)



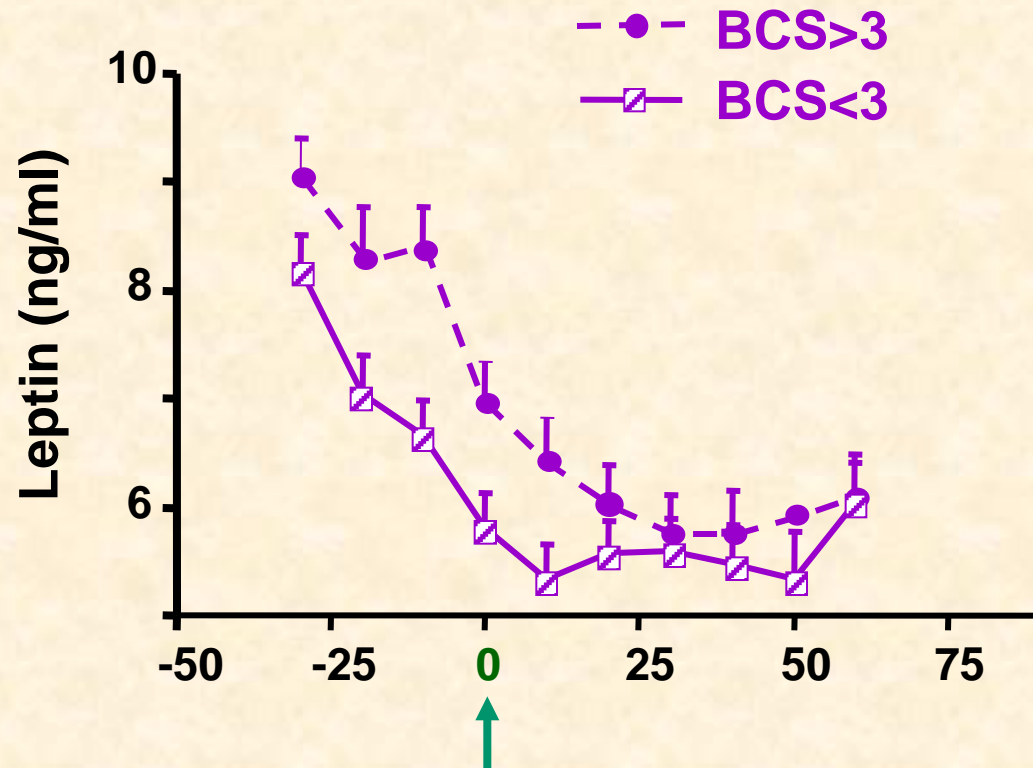
# Effect of Feeding Level is Strongly Dependent on Body Fatness in Adult Sheep (*Chilliard et al, 2005*)

- Leptin ↗↗ when lipids > 20% BW
- Effect of underfeeding less marked in lean ewes
- Effect of overfeeding less marked in lean ewes, or in "fat previously underfed" ewes

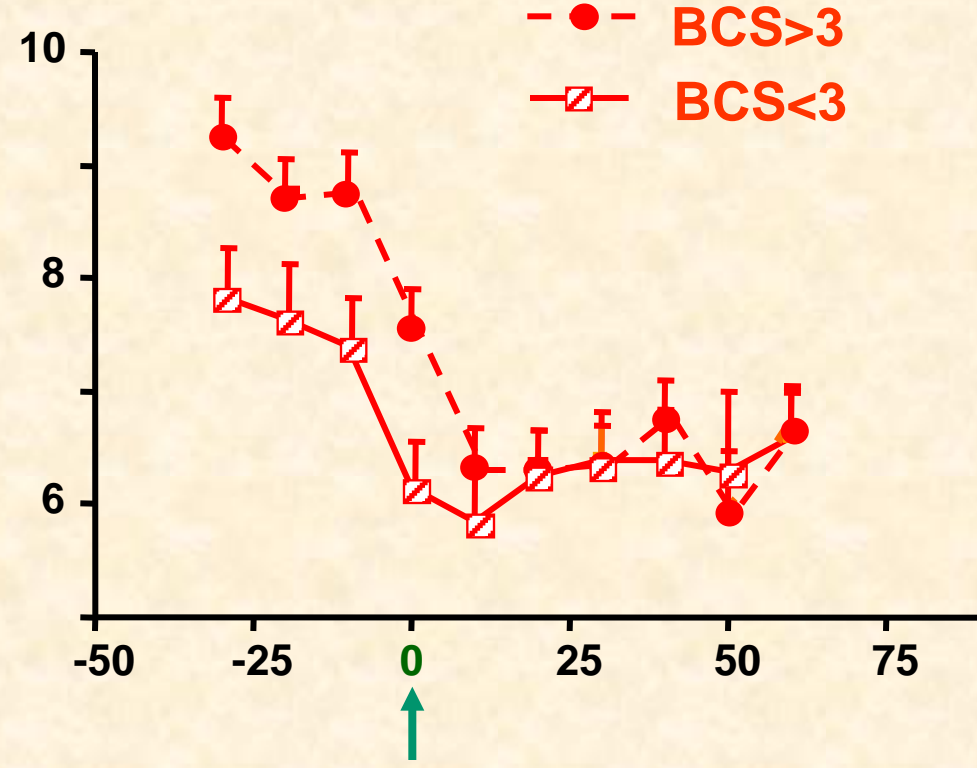
# Body Condition Score and Peripartum Leptin in Cows

(Meikle et al, 2004)

Primiparous (n = 21)



Multiparous (n = 21)

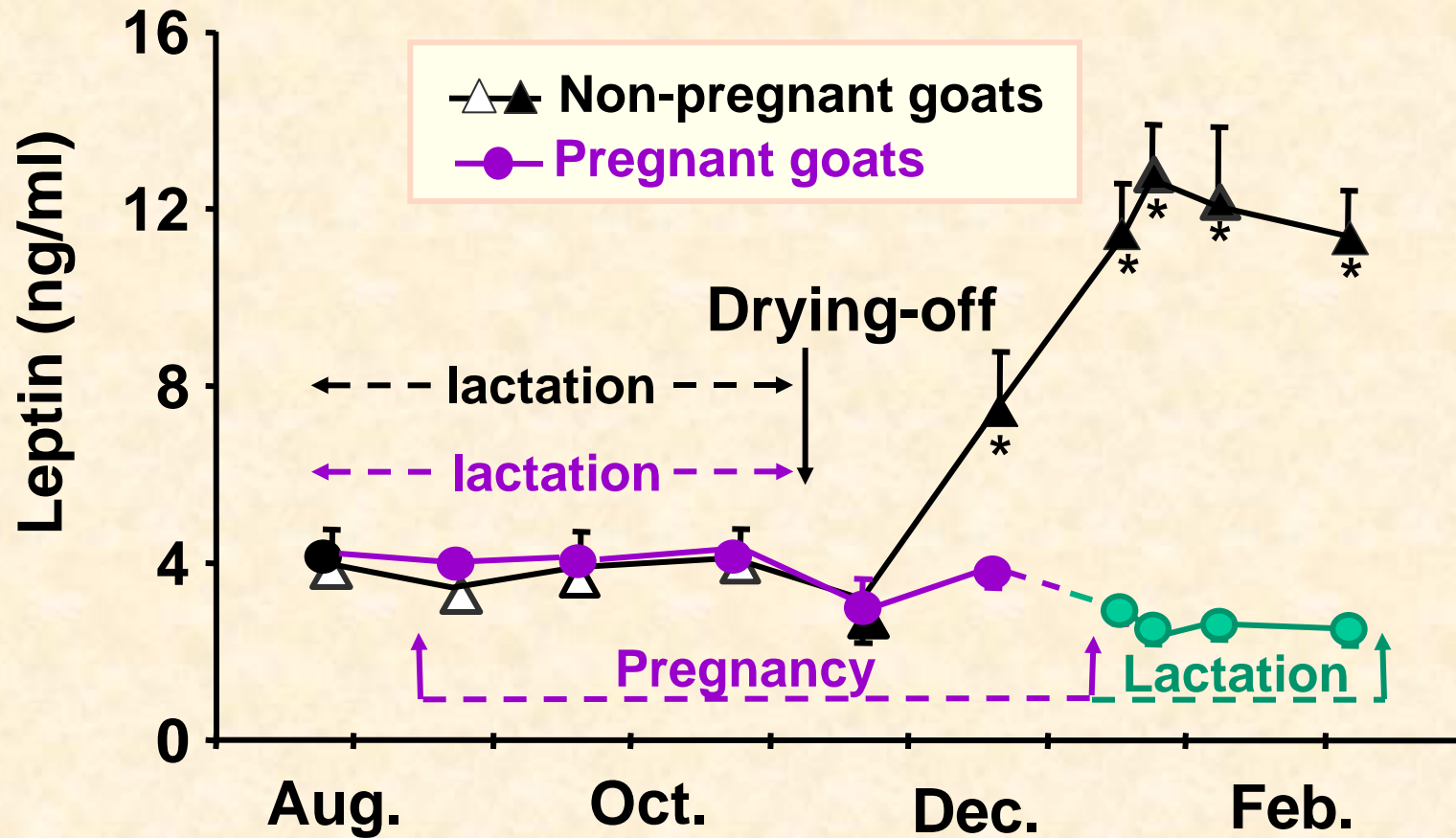


Days (0=parturition)

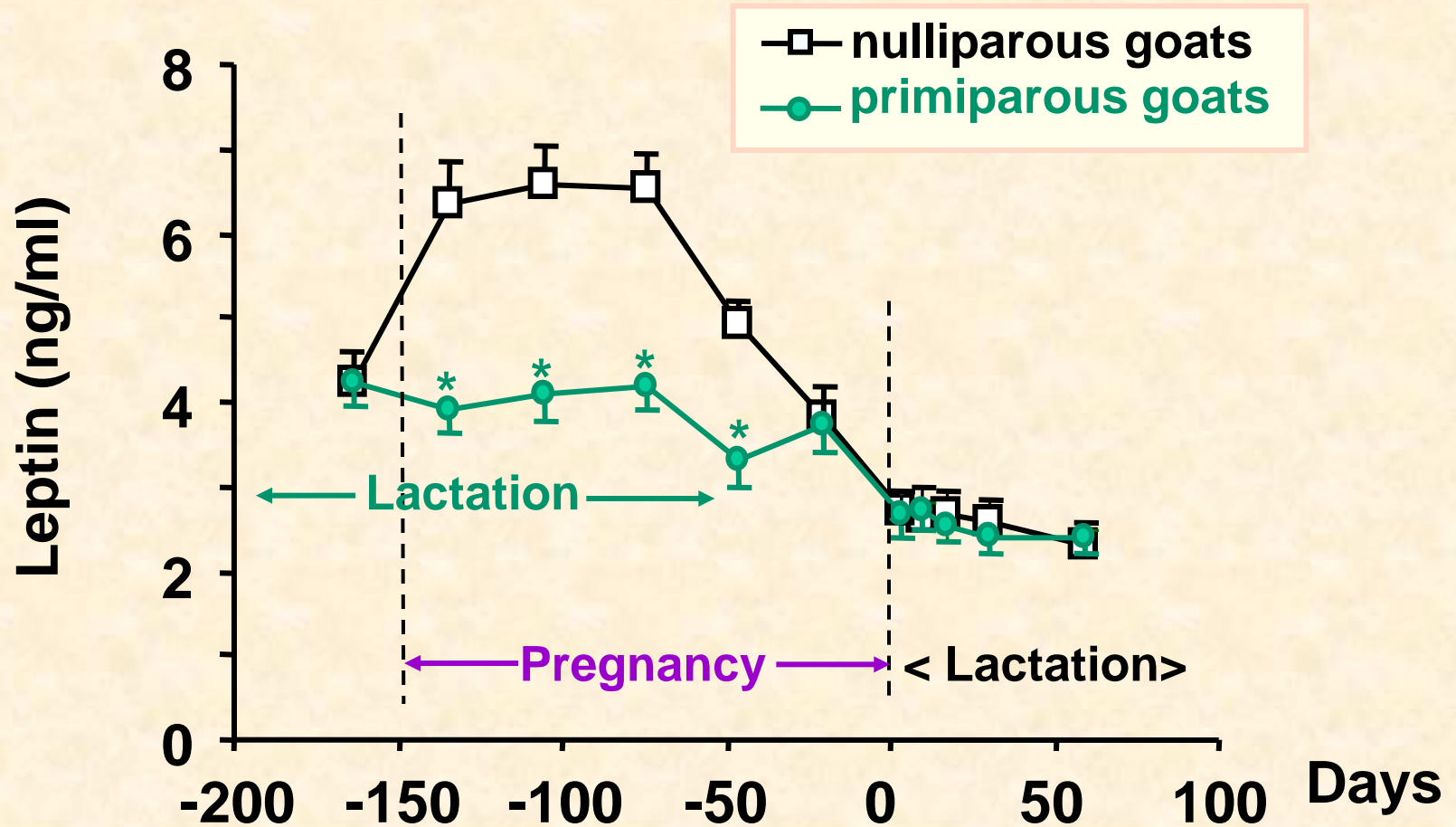
## **Summary (*Meikle et al, 2004*)**

- **Cows and heifers with BCS  $\geq 3$  at parturition presented higher IGF-I and leptin levels**
- **Peripartum leptin decrease occurred later in fat animals, and was more pronounced in heifers**
- **Multiparous cows, and fat heifers, restored ovarian cyclicity earlier (permissive effect of leptin ?)**

# Pregnancy – Drying-off interaction on goat leptinemia (Bonnet et al, 2004a)



# Pregnancy – Lactation interaction on goat leptinemia (Bonnet et al, 2004a)



# Goat leptinemia (*Bonnet et al, 2004a*) :

1- in non-lactating goats :

↗ during early pregnancy

↘ during late pregnancy

2- ↗↗ after drying-off, in non-pregnant goats

3- is strongly repressed by lactation, whatever :

- lactation stage

- energy balance or food intake

- milk production level

- pregnant status

4- ↗ with body fatness in mid-lactation goats

# Goat data are challenging current concepts

- *Lactation hypoleptinemia* is not simply related to energy deficit, or mammary clearance, and *could increase energetic efficiency*
- Hyperleptinemia does not necessarily occur during pregnancy, in dairy animals

(review Chilliard et al, 2005)



# Conclusions (1)

Time-scales of LEPTIN YIELD regulation :

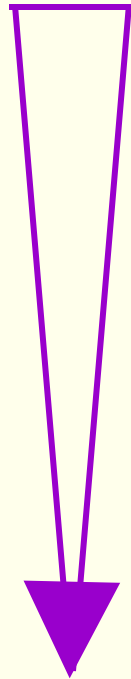
Years

Months

Weeks

Days

Hours



body fatness

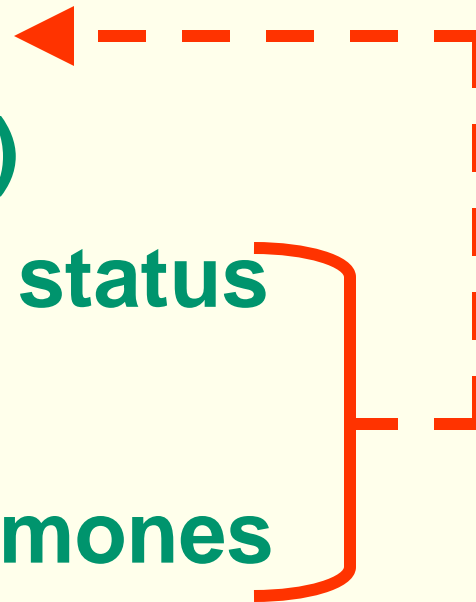
(environment)

physiological status

feeding level

nutrients, hormones

pulsatility (??)

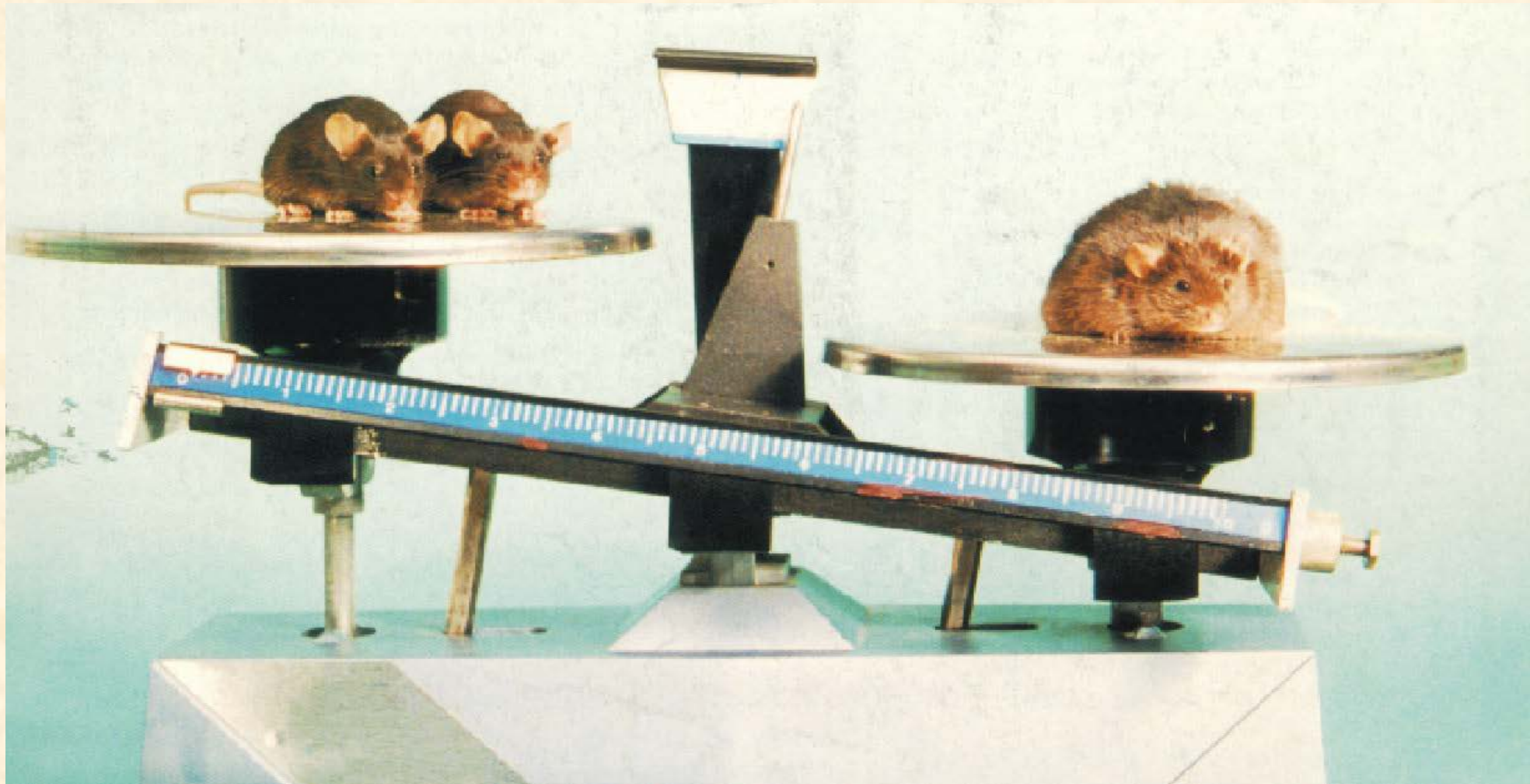


# Conclusions (2)

- Strong nutritional – physiological interactions
- Importance of nutritional history  
(*fatness, insulin, nutrients,...*)
- Thresholds for fatness and/or nutrient feedback  
(*via leptin*) on physiological functions ?

**Souris normales**

**Souris ob/ob**



*Zhang et al, Nature, Décembre 1994*

