



HAL
open science

La leptine : lien entre réserves énergétiques et puberté chez la jeune fille

Anaëlle Collin

► **To cite this version:**

Anaëlle Collin. La leptine : lien entre réserves énergétiques et puberté chez la jeune fille. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892070

HAL Id: dumas-02892070

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892070v1>

Submitted on 7 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Anaëlle Collin

**La leptine : lien entre
réserves énergétiques
et puberté chez la jeune
fille**

**Thèse soutenue à Rennes le
11/06/19**

devant le jury composé de :

Corinne MARTIN-CHOULY

Maitre de conférence HDR à l'UFR de Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de
Rennes 1

Présidente de thèse

Valérie LECUREUR

Maitre de conférence HDR à l'UFR de Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de
Rennes 1

Directrice de thèse

Eric LE FERREC

Pharmacien Maître de conférence à l'UFR de
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de
l'Université de Rennes 1

Juge

Michelle DUVAL

Pharmacien d'officine à la Pharmacie de Villejean

Juge

Liste des enseignants de la faculté pour l'année universitaire de la soutenance

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELALANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR X
16	GICQUEL	Thomas	X	X
17	GILOT	David		HDR
18	GOUAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LEUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CHEDIK	Lisa	X	

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

Remerciements

Au Professeur Corinne MARTIN-CHOULY,

Merci d'avoir accepté la présidence de cette thèse et de juger mon travail.

Au Professeur Valérie LECUREUR,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'encadrer mon travail. Je lui suis très reconnaissante pour sa réactivité et sa disponibilité.

Au Professeur Eric LE FERREC,

Merci de votre présence et du temps accordé à la lecture de mon travail.

Au Pharmacien Michelle DUVAL,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir accompagné tout au long de mon stage officinal. Avec une pensée affectueuse pour toute l'équipe.

Un Grand merci à ma famille, à mes parents qui m'ont accompagné tout au long de mes études.

À mes amis de la faculté, pour tous les goûters et fous rires partagés.

À Mélanie et Alexandre, un grand merci pour les encouragements, l'accompagnement et tout simplement votre amitié.

À Cécile, pour tes relectures et ton grand coeur.

A Thomas, qui ne m'oublie pas malgré ses innombrables voyages.

À Yann, pour ta présence à mes côtés depuis le début, pour tout ton amour (et tes capacités de graphiste qui m'ont bien aidées).

Table des matières

Liste des enseignants de la faculté pour l'année universitaire de la soutenance	2
Remerciements	4
Table des abréviations	7
Table des Figures	9
I) Introduction	11
II) La Leptine	13
De la séquence à la structure	13
Synthèse et sécrétion	14
Régulation	15
Pharmacocinétique	17
Les récepteurs de la leptine	18
Transduction du message	18
Les différents rôles de la leptine	19
7.1 Régulation de la balance énergétique	19
7.2 Protection cardiaque et vasculaire	21
7.3 Immunomodulation	21
7.4 Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire	25
7.5 Modulation de la formation osseuse	27
III) La puberté et son rapport à la leptine	31
Mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire	33
1.1 L'axe hypothalamo-hypophysaire	33
1.2 L'axe hypothalamo-hypophysaire et son lien avec la leptine	34
Les cycles ovarien, utérin et de l'endomètre	36
2.1 Le cycle ovarien :	37
2.2 Le cycle menstruel :	37
Le développement mammaire	38
La croissance osseuse	40
IV) Les répercussions des réserves énergétiques sur la puberté	43
1) Obésité : avance séculaire et puberté précoce	43
1.1 Définitions : Obésité et syndrome métabolique	43
1.2 Epidémiologie	46
1.3 Impact sur la puberté	48
1.3.1 Âge de la puberté	48
1.3.2 Taux de leptine	52
1.3.3 Sur le cycle	53
1.3.4 Sur la croissance osseuse	55
1.4 Prise en charge éventuelle	59

1.4.1	Prise en charge du surpoids	59
1.4.2	Traitement médicamenteux de la puberté précoce	59
1.4.3	Prise en charge psychologique - puberté précoce	61
1.5	Conclusion	62
2)	Anorexie : interruption de la puberté	62
2.1	Définitions : troubles du comportement alimentaire et anorexie	62
2.2	Prévalence	63
2.3	Impacts sur la puberté	65
2.3.1	Âge pubertaire	65
2.3.2	Taux de leptine	67
2.3.3	Impact sur le cycle	69
2.3.4	Impact sur la croissance	71
2.4	Prise en charge	75
2.4.1	Nutritionnelle et diététique	76
2.4.2	Somatique	76
2.5	Conclusion	76
V)	La leptine en thérapeutique	78
Annexes		81
	Méthodes de mesure de la leptine circulante	81
Bibliographie		85
Serment de Galien		92
Déclaration de non plagiat		93
Permis d'imprimer		94

Table des abréviations

A	: Adénine
Ac	: Anticorps
ACTH	: Adreno CorticoTrophic Hormone
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénosine diphosphate
Ag	: Antigène
AGRP	: Agouti related peptid
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ATP	: Adénosine triphosphate
BCL2	: B-cell lymphoma 2
BHE	: Barrière Hémato-encéphalique
C	: Cytosine
CD(4+/8+)	: Cluster de différenciation
C/EBP	: CCAAT enhancer-binding protein
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CRH	: Corticotropin releasing hormon
Db	: Diabete (gène)
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ENNS	: Etude nationale nutrition santé
EROS	: Espèces réactives à l'oxygène
ESTEBAN	: étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
FID	: Fédération internationale du diabète
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
GABA	: gamma- aminobutyrique acid
GH	: Growth hormon
GH-BP	: Growth Hormon Binding Protein
GHRH	: Growth Hormon Releasing Factor
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GNRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
HCG	: Gonadotrophine chorionique humaine
HH (axe)	: axe hypothalamo-hypophysaire
IFN	: Interféron
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IGF-BP	: Insulin-like Growth Factor Binding Protein
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JAK	: Janus Kinase
Kp	: Kisspeptine
LB	: Lymphocyte B
LH	: Hormone lutéinisante
LH-RH	: hormone de libération de la lutéinostimuline
LT	: Lymphocyte T

L Th1/Th2 : Lymphocyte T helper type 1/2
MAPK : Mitogen activated protein kinase
MCH : Melanocyte concentrating hormon
MSH : Melanocyte stimulating hormone
NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NCEPATPIII : US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
NKB : NeuroKinine B
NPY : Neuropeptide Y
OB : Obese (gène)
OB-R : Obese receptor (gène)
OMS : Organisation mondiale de la santé
PN : Polynucléaire neutrophile
POMC : Pro-opiomélanocortine
RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RIA : RadiolImmunoAssay
Ser : Sérine
SHBG : Sexe Hormon Binding Protein
SNS : Système Nerveux Sympathique
SOCS3 : Suppressor of cytokine signaling 3
SRIF : Somatotropin Release-Inhibiting Factor
STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription
T : Thymine
TNF : Tumor necrosis factor
TRH : Thyrotropin releasing hormon
Trp : Tryptophane
TSH : Thyroid Stimulating hormon

Table des Figures

Figure 1 : Structure secondaire de la leptine.....	13
Figure 2 : Structure secondaire du GM-CSF.....	13
Figure 3 : Régulation de la sécrétion de leptine.....	16
Figure 4 : Influence de la leptine sur la sécrétion de TRH.....	17
Figure 5 : Transduction du signal émis par la leptine.....	19
Figure 6 : La leptine et son action anorexigène centrale.....	20
Figure 7 : Tableau récapitulatif des effets de la leptine sur les effecteurs du système immunitaire.....	23
Figure 8 : Régulation du signal de la leptine par SOCS3.....	24
Figure 9 : L'implication du système nerveux sympathique dans la modulation osseuse médiée par la leptine.....	28
Figure 10 : La balance RANKL/Ostéoprotégérine et équilibre osseux.....	29
Figure 11 : Schéma récapitulatif des effets centraux et périphériques de la leptine sur le système osseux.....	30
Figure 12 : Caractéristiques des trousse dans le dosage de la leptine.....	83
Figure 13 : Principe du RadioimmunoAssay.....	84
Figure 14 : Taux de leptine en fonction de l'indice de masse corporelle.....	85
Figure 15 : Le principe de la méthode "sandwich".....	85
Figure 16 : Âges moyens d'apparition des caractères sexuels secondaires.....	31
Figure 17 : Développement mammaire selon Tanner.....	32
Figure 18 : Axe hypothalamo-hypophysaire.....	33
Figure 19 : Relation entre GnRH et Kisspeptin au cours du temps.....	35
Figure 20 : Régulation centrale de GnRH.....	36
Figure 21 : Le cycle menstruel.....	38
Figure 22 : Anatomie du sein à la naissance.....	39
Figure 23 : Hormones et développement mammaire.....	40

Figure 24 : Contrôle hormonal de la croissance.....	41
Figure 25 : Syndrome métabolique, définition selon le NCEPIII.....	45
Figure 26 : Comparaison ENNS 2006 / Esteban 2015.....	47
Figure 27 : Avancée du signal hypothalamique.....	48
Figure 28 : Evolution de l'âge des premières règles.....	49
Figure 29 : Les limites de la puberté normale.....	50
Figure 30 : Récapitulatif des connaissances liant l'obésité, la leptine et l'âge pubertaire.....	51
Figure 31 : Références des taux de leptine chez les enfants.....	52
Figure 32 : Récapitulatif des connaissances liant l'obésité, la leptine et l'âge pubertaire.....	54
Figure 33 : Pics pubertaires et tailles.....	56
Figure 34 : Puberté rapidement évolutive et taille.....	57
Figure 35 : Récapitulatif des connaissances liant l'obésité, la leptine et la croissance osseuse.....	58
Figure 36 : Radiographie de la main.....	60
Figure 37 : Schéma synthétisant les connaissances actuelles des liens entre l'anorexie, la leptine et le retard pubertaire.....	66
Figure 38 : Taux de leptine et fonction de la sédentarité.....	67
Figure 39 : Voies métaboliques en fonction de l'activité.....	68
Figure 40 : Schéma récapitulatif des connaissances liant l'anorexie, la leptine et le cycle...	71
Figure 41 : Courbe de croissance chez une patiente anorexique.....	72
Figure 42 : Conséquences osseuses de l'anorexie.....	74
Figure 43 : Schéma récapitulatif des connaissances liant l'anorexie, la leptine et la croissance osseuse.....	75

I) Introduction

Dans notre société actuelle, les modes de consommation alimentaire se transforment progressivement : la surconsommation, la préférence aux produits ultra-transformés, la restauration rapide, laissent lentement la place à une alimentation biologique, fraîche, à prédominance de fruits et légumes. Cette modification peut être expliquée par plusieurs raisons. Premièrement, l'information est plus facilement accessible, des applications pour smartphones permettent de connaître le nutri-score des aliments et leur composition potentielle en additifs, colorants, etc. Deuxièmement, plusieurs scandales sanitaires ont éclaté dans les médias : des tromperies sur l'origine de viandes dans les produits transformés, des perturbateurs endocriniens et des pesticides dans les légumes. La population a donc perdu confiance dans les grands groupes de l'industrie agro-alimentaire et exige des garanties de traçabilité. Les gens ont besoin de savoir ce qu'ils mangent et d'être rassurés sur la qualité de leurs produits. Les circuits courts sont à la mode : aller directement à la ferme ou aux coopératives d'agriculteurs chercher ses fruits et légumes permet d'une part d'être sûr de la provenance des produits et d'autre part de permettre une rémunération plus juste des exploitants agricoles.

Parfois cette envie de manger sainement est poussée un peu plus loin. Des rayons vegans, végétariens ou encore sans gluten prennent place dans les supermarchés.

Cependant, cette prise de conscience est récente. Beaucoup d'enfants nés dans les années 1950 à 2000 n'ont connu que les produits ultra-transformés et certains ont bien du mal à s'en passer. En effet, ces produits sont tout prêts, la préparation est rapide et facile, la conservation est longue. La facilité d'usage est devenue prioritaire sur la qualité. Or, ces produits sont caractérisés par une forte valeur énergétique, des acides gras saturés en excès et une forte dose de sel. Associé à un manque d'exercice physique, ces générations ont beaucoup souffert de surpoids ou d'obésité. Maintenant, ils sont adolescents ou adultes et des études ont montrées une avancée de l'âge de leur puberté par rapport aux générations précédentes. L'âge des premières règles est passé en moyenne de 15 ans en 1850 à 12 ans en 2000. C'est ce qu'on appelle l'avancée séculaire de la puberté. Plusieurs explications ont été proposées, notamment l'amélioration de l'hygiène de vie, l'alimentation, l'exposition à la lumière via l'électricité, la pollution grandissante dans les villes, les pesticides ou encore les perturbateurs endocriniens.

En parallèle les pathologies alimentaires telle que l'anorexie, où les réserves énergétiques sont faibles, entraînent un arrêt de la puberté lorsque la maladie se déclenche

au début de l'adolescence. Etant donné qu'aucune modification organique n'est présente dans cette maladie, il a été supposé qu'un élément avertissait le système nerveux de l'état des réserves énergétiques et s'opposait à l'apparition de la puberté.

Un lien entre réserve énergétique et apparition de la puberté a donc été proposé. Physiologiquement, c'est la réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui est le point clé de la puberté. Sans ce déclenchement, il n'y a pas de sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus, pas d'hormones gonadotrophines par l'hypophyse et donc pas d'hormones sexuelles par les gonades.

Cette liaison se manifeste en partie par une hormone sécrétée par le tissu adipeux : la leptine. Son taux varie en fonction de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) et reflète les réserves énergétiques de l'organisme : elle est haute en cas de surpoids et basse en cas de maigreur. Les données sur cette protéine sont récentes puisque son gène n'a été identifié qu'en 1994. Une de ses fonctions les plus connues est son activité anorexigène : c'est elle qui prévient l'hypothalamus de l'état des réserves énergétiques et entraîne un effet satiétogène. Cependant elle apparaît désormais dans beaucoup d'autres fonctions de l'organisme. **Le présent document est une synthèse des connaissances à ce jour sur le lien que peut avoir la leptine dans la survenue de la puberté et la mise en place des caractères sexuels secondaires chez la jeune fille.**

II) La Leptine

La Leptine (du grec “leptos” signifiant “mince”) a d’abord été identifiée comme une protéine de régulation de l’appétit et de la balance énergétique. C’est grâce à sa fonction anorexigène qu’elle a acquis sa célèbre appellation “hormone de satiété”. Sa découverte est relativement récente puisque l’identification de son gène remonte à 1994 par l’équipe de Jeffrey Friedman, généticien américain basé à New-York. Depuis, on lui attribue de nombreuses autres fonctions et personne ne doute que d’autres restent encore à découvrir.

1. De la séquence à la structure

La leptine est codée par le gène *ob* (pour l’anglais “obese”) situé chez l’homme sur le chromosome 7 en position 7q31.3. Son promoteur possède plusieurs séquences de régulation. Le nombre conséquent de ces séquences montre que l’expression de la leptine est finement régulée. La séquence nucléotidique de la leptine est fortement conservée puisque 84% d’homologie a été décrite entre le gène de la leptine de l’homme et de la souris.

La leptine mature est un polypeptide composé de 146 acides aminés, non glycosylé, de 16 kDA possédant un pont disulfure intramoléculaire indispensable à sa stabilité. Elle est composée de 4 hélices α antiparallèles reliées par deux boucles courtes et une longue boucle. Cette structure a amené certains chercheurs à classer la leptine parmi la grande famille des cytokines hématopoïétiques (Figures 1 et 2).

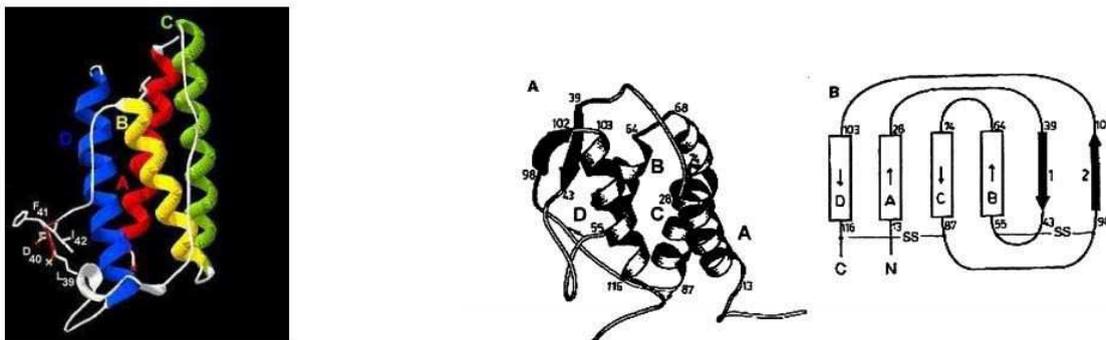


Figure 1 : Structure secondaire de la leptine et Figure 2 : Structure secondaire du GM-CSF. Les figures 1 et 2 représentent respectivement les structures secondaires de la leptine et du GM-CSF. Leur similitude a conduit les scientifiques à les classer dans la même famille des cytokines hématopoïétiques, bien qu’ils n’aient aucune homologie de séquence [1] [2].

Chez les souris ob/ob, des mutations homozygotes sur le gène de la leptine ont conduit à l'absence de sa synthèse, se traduisant entre autres par une obésité par hématophagie. Ce sont ces études sur la souris ob/ob qui ont permis dans un premier temps l'essor de sa réputation d'hormone anorexigène et qui permettent maintenant d'étudier l'impact de la leptine sur les différentes fonctions de l'organisme [3].

2. Synthèse et sécrétion

A l'origine, les recherches concernant la leptine ciblaient surtout le métabolisme énergétique si bien qu'on a longtemps cru qu'elle était sécrétée uniquement par le tissu adipeux. Désormais, on sait que les organes et tissus exprimant la leptine sont nombreux (notamment l'hypophyse, le muscle squelettique, l'estomac, les organes génitaux, les glandes mammaires). Les adipocytes retrouvés dans le tissu adipeux blanc restent cependant les cellules majoritairement sécrétrices puisque 95% de la leptine sécrétée sous forme endocrine provient de l'adipocyte. Cependant, tous les adipocytes ne produisent pas la leptine uniformément. En effet, le tissu adipeux sous-cutané synthétise plus de leptine que le tissu adipeux intra-abdominal [4]. Chez la femme, lors d'une grossesse, la leptine est aussi synthétisée au niveau du placenta et des cellules épithéliales mammaires. Récemment, des études ont montrées une sécrétion également au niveau de certaines cellules participants au système immunitaire.

La sécrétion de la leptine se fait principalement de manière endocrine mais aussi dans une moindre mesure de façon exocrine. C'est le cas dans les cellules principales de la muqueuse fundique de l'estomac. Le rôle exact de cette sécrétion locale n'est pas encore totalement déterminé. Néanmoins, elle pourrait moduler l'absorption des nutriments notamment des di- et tripeptides au niveau du jéjunum via l'augmentation du transporteur Pept1 [1].

La synthèse de la leptine n'est pas différente de celle des autres hormones endocrines. Le peptide signal en N-terminal envoie le polypeptide dans le réticulum endoplasmique. Il passe ensuite rapidement dans l'appareil de Golgi car il ne subit pas de glycosylation puis est dirigé à la membrane plasmique où il peut être excrété [1].

Cette synthèse n'est pas continue, elle est pulsatile et suit un rythme particulier. En effet, chez l'homme comme chez les rongeurs, la synthèse et la sécrétion apparaît le soir au début des heures sombres. Le rat possédant un rythme nocturne contrairement à l'homme,

cette synthèse ne serait donc pas liée aux heures d'activité. En revanche sa sécrétion est inversement corrélée à celle de l'ACTH et du cortisol.

Il existe des variations de concentration de leptine au cours de la vie et suivant les personnes. Les taux de leptine sont différents selon l'état nutritionnel des individus. On remarque qu'une personne obèse possède un taux de leptine plus élevé que quelqu'un de mince. Le taux de leptine serait corrélé au niveau de masse adipeuse de l'organisme [5]. Il apparaît donc normal que le taux de leptine soit diminué chez les personnes pratiquant un exercice physique intense et régulier. A adiposité équivalente, la concentration sanguine de leptine chez la femme est plus élevée que chez l'homme. Cela est possiblement en lien avec le statut hormonal de la femme qui possède des quantités d'oestrogènes supérieures à l'homme. Chez les personnes âgées, l'augmentation de leptine peut être expliquée par une augmentation de l'adiposité, une baisse de l'exercice physique, une baisse de la clairance rénale de leptine ainsi que par une leptino-résistance physiologique acquise avec l'âge [6].

3. Régulation

La régulation de la transcription du gène *ob* est finement régulée par des facteurs reconnaissant certaines séquences nucléotidiques du promoteur. On peut par exemple citer la séquence CCAAT (liant les facteurs de transcription C/EBP impliqués dans la régulation des métabolismes mais aussi de l'immunité et de l'inflammation), un élément de réponse aux glucocorticoïdes, un AMPc response element et d'autres encore (Figure 3).

Certains vont lorsqu'ils sont activés augmenter la synthèse de la leptine tandis que d'autres vont faire le contraire. Ci-dessous une liste non exhaustive des principaux facteurs régulateurs de la synthèse de leptine.

On a cité le site de liaison pour les facteurs de transcription CEBP. C'est un facteur qui est induit lors de la différenciation de l'adipocyte, il est donc présent en quantité importante dans l'adipocyte par rapport à d'autres cellules sécrétrices de leptine, ce qui peut expliquer la sécrétion majoritaire de leptine dans l'adipocyte. CEBP permet l'amplification de la sécrétion de leptine.

Ensuite, le promoteur possède un AMPc response element. L'augmentation de l'AMPc dans le cytosol va diminuer la synthèse de leptine. L'ATP est le principal substrat énergétique de l'organisme. Lorsque le rapport ATP/AMPc est faible, cela signifie qu'il y a peu de réserve énergétique. Il faut donc diminuer la synthèse de leptine qui augmente la dépense énergétique et qui diminue l'apport alimentaire. Ainsi, tout ce qui va augmenter le taux d'AMPc dans le cytosol va réguler négativement la sécrétion de leptine. C'est le cas par

exemple des β agonistes qui, via leur cascade de signalisation sur leur récepteur, vont activer l'adénylate cyclase et augmenter l'AMPc. Au contraire, tout ce qui va inhiber l'activation de l'adénylate cyclase va stimuler la synthèse de leptine (par exemple les acides gras à courtes chaînes ou encore l'A1 adenosine).

Après, les glucocorticoïdes vont aussi avoir un effet stimulateur. Les récepteurs cytosoliques des glucocorticoïdes vont subir une modification conformationnelle après fixation du ligand, ce qui va permettre le passage de ce complexe au niveau nucléaire, puis sa liaison aux éléments de réponses dans le promoteur du gène *Ob*.

D'autres éléments régulent positivement la sécrétion de leptine sans pour autant que l'on sache exactement le mécanisme de ces régulations. C'est le cas par exemple, de certaines cytokines, de l'insuline, de l'hormone de croissance, de l'oestradiol. La testostérone en revanche aurait plutôt un effet inhibiteur [1].

Hormones	Facteurs de transcription	Séquence promoteur	Expression du gène <i>Ob</i>
-	C/EBP α	C/EPB E	Constitutive
-	Facteurs tissulaires classe A classe B	E-Box	Constitutive
Facteurs de croissance	AP2	AP2 Box	Induction
Insuline - IGF1 - cytokines	NF- κ B	NRE	Induction
Cathécolamines	CREBP/CREM α	CRE	Répression
Glucocorticoïdes	Recepteur des glucocorticoïdes	GRE	Induction
Testostérone	?	?	Répression
Oestradiol	?	?	Induction

Figure 3 : Régulation de la sécrétion de leptine

Il existe de nombreuses séquences de régulation sur le promoteur de la leptine. Certains mécanismes de régulation ont été mis en évidence, c'est le cas par exemple pour les glucocorticoïdes. Pour d'autres, on sait qu'il existe une régulation soit négative soit positive sans pour autant connaître le processus exact [1].

De même, si la leptine est régulée par bon nombre de modulateurs, elle entraîne elle-même la régulation de plusieurs d'entre eux :

- La leptine exerce un rétrocontrôle négatif sur l'insuline en agissant directement sur les îlots de Langerhans qui possèdent le récepteur Ob-R ou bien indirectement par le système nerveux sympathique [7].

- Elle agit positivement cette fois-ci, sur la sécrétion de TRH soit directement soit indirectement via la stimulation de POMC et α MSH et l'inhibition de AgRP [8] (Figure 4).

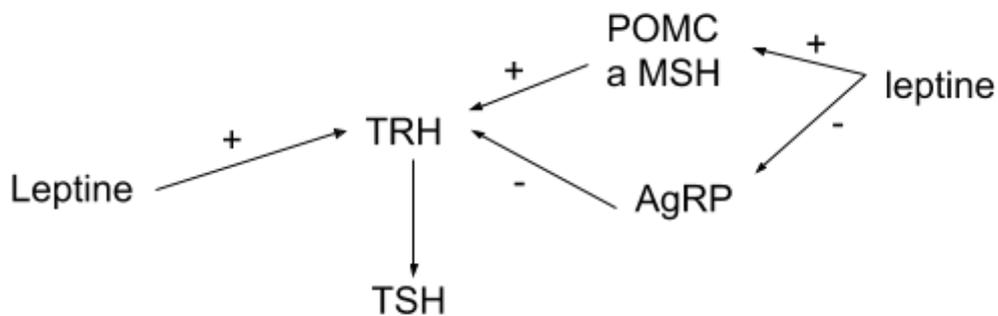


Figure 4 : Influence de la leptine sur la sécrétion de TRH

La leptine agit positivement sur la synthèse de TRH en stimulant les neurones à POMC et α MSH et en inhibant les neurones à AgRP. Elle peut aussi agir directement sur les neurones à TRH [8].

- La régulation qu'elle exerce sur l'axe corticotrope est plus controversée, cependant elle agirait en diminuant la synthèse de CRH et en inhibant les neurones NPY qui stimulent la synthèse des glucocorticoïdes [9].

4. Pharmacocinétique

La leptine circule dans le sang sous deux formes : la forme libre active et la forme liée. Les protéines liant la leptine ne sont pas toutes connues mais on peut citer l' α macroglobuline et la forme soluble du récepteur de la leptine. Le temps de demi-vie est d'environ 3 à 4 heures, le volume de distribution est de 150 ml/kg et la vitesse d'élimination est de 1,3 ml/kg/min. L'organe cible principal de la leptine est l'hypothalamus. La leptine doit donc passer la barrière hémato-encéphalique pour exercer son activité. Son passage se fait via un transporteur spécifique de haute affinité puisque la leptine ne passe à aucun autre endroit la BHE. La forte concentration du récepteur à leptine Ob-Ra à ce niveau permet d'envisager son rôle dans le transport de leptine.

L'élimination de la leptine se fait par le rein. Il y a passage dans les glomérules sans métabolisation en amont. En revanche l'absence de leptine dans les urines laisse à penser une dégradation de cette molécule par les tubules rénaux [1].

5. Les récepteurs de la leptine

Les récepteurs de la leptine sont appelés : OB-R. Ils ont été classés dans la famille des récepteurs de cytokines de classe 1 car ils possédaient le motif caractéristique : Trp-Ser-X-Trp-Ser.

Il existe différents isoformes, tous codés par le gène "diabetes" ou "dia". Ils sont majoritairement transmembranaires mais il existe aussi une forme soluble. C'est la partie intracellulaire des récepteurs qui définit les isoformes : OB-Rb est l'isoforme long à domaine intracellulaire long, OB-Ra, c, d et f sont les isoformes courts et OB-Re est l'isoforme soluble sans domaine membranaire ni intracytoplasmique.

On ne connaît pas encore avec précision la fonction de chacun, mais quelques hypothèses ont été formulées : c'est l'isoforme long OB-Rb qui serait impliqué dans la transduction du message impliquant la leptine. Une anomalie de ce récepteur implique la non réponse à la leptine et a pour conséquence une obésité. Ce récepteur est ubiquitaire mais est surtout exprimé au niveau de l'hypothalamus.

Les effets des isoformes courts sont peu connus. Cependant, leurs expressions importantes au niveau de la barrière hémato-encéphalique et cérébro-spinaux nous laissent penser qu'ils auraient un rôle dans le passage de la leptine du sang au cerveau.

Enfin, la forme soluble servirait de binding protein à la leptine dans le sang afin de la stabiliser [3].

6. Transduction du message

La leptine induit la dimérisation de ses récepteurs. Ceux-ci ne possèdent pas d'activité tyrosine kinase intrinsèque mais s'associent aux Janus kinases qui s'activent par autophosphorylation. Les Janus kinases activées vont ensuite phosphoryler les tyrosines de la chaîne intracellulaire du récepteur où vont ensuite pouvoir s'associer les STATs. Après leur phosphorylation, les STATs vont pouvoir s'associer en homo- ou hétérodimère et aller rejoindre le noyau où elles modifieront l'expression de certains gènes (Figure 5). Cette voie de transduction du message est la principale voie de réponse de la leptine mais ce n'est pas la seule. On a maintenant mis en évidence l'implication des voies MAP kinases ou encore de l'AMP kinase [10].

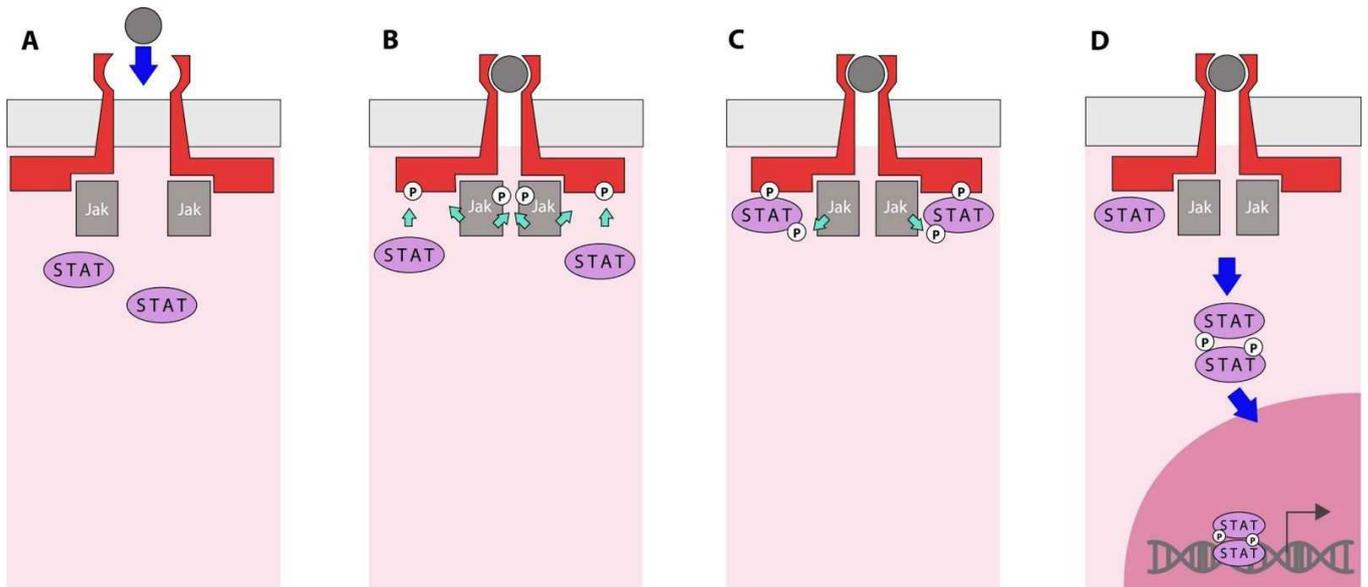


Figure 5 : Transduction du signal émis par la leptine

A, B, C et D représentent schématiquement les étapes successives de la transduction du message induit par la leptine. A : la leptine est reconnue par la partie extracellulaire de son récepteur, cela induit la dimérisation des récepteurs. B : la dimérisation permet l'autophosphorylation de JAK et la phosphorylation des tyrosines des chaînes intracytoplasmiques des récepteurs. C : recrutement des Stat sur les tyrosines phosphorylées. D : homo ou hétéro-dimérisation des Stats et migration dans noyau [10].

7. Les différents rôles de la leptine

A la découverte de la leptine, c'est son rôle dans la régulation de la prise alimentaire qui a intéressé les chercheurs. Ainsi, si ce rôle est maintenant bien établi, ce n'est pas le cas pour toutes les autres fonctions qu'on lui a attribuées depuis. Cette partie fait état des données actuelles, bien que de nombreux éléments soient encore à l'étude.

7.1 Régulation de la balance énergétique

Son rôle dans la régulation de l'appétit est le plus connu, c'est la principale fonction qu'on lui ait attribuée. Cette reconnaissance est partie de plusieurs constatations. En effet, une souris homozygote ob/ob possédant une mutation délétère pour la sécrétion de la leptine (se traduisant par une absence totale de leptine) possède un phénotype obèse par hématophagie. Ceci se vérifie avec une mutation délétère cette fois sur le gène codant pour le récepteur de la leptine. Une souris homozygote db/db possédera le même phénotype obèse qu'une souris ob/ob. Les chercheurs en ont déduit que le signal déclenché par la leptine sur son récepteur provoque un effet de satiété.

La leptine a un rôle rassasiant agissant via la voie centrale, au niveau de l'hypothalamus.

Après passage de la barrière hématoencéphalique, la leptine agit sur des neurones qu'on appelle des neurones de premier ordre. Ceux-ci transforment les signaux rendant compte de l'apport énergétique (exemple : insuline, leptine, ghréline) en signaux nerveux. Ce sont les neurones à POMC (pro-opiomélanocortine), les neurones à AgRP (Agouti related peptid) et NPY (neuropeptide Y).

Les neurones à POMC vont stimuler via des dérivés de POMC, comme l' α MSH, les neurones de deuxième ordre synthétisant les neuropeptides **anorexigènes** comme l'ocytocine, le TRH (thyrotropin releasing hormon) et le CRH (corticotropin releasing hormon).

Les neurones à AgRP et NPY vont stimuler les neurones synthétisant les neuropeptides **orexigènes** comme le MCH (melanin concentrating hormon) et orexines. La leptine va inhiber ces neurones à AgRP et NPY ce qui a pour effet de diminuer la synthèse des neuropeptides orexigènes (Figure 6).

En réalité la régulation de l'apport énergétique est bien plus complexe, faisant intervenir des rétrocontrôles par les neurones de deuxième ordre et de premier ordre entre eux [5].

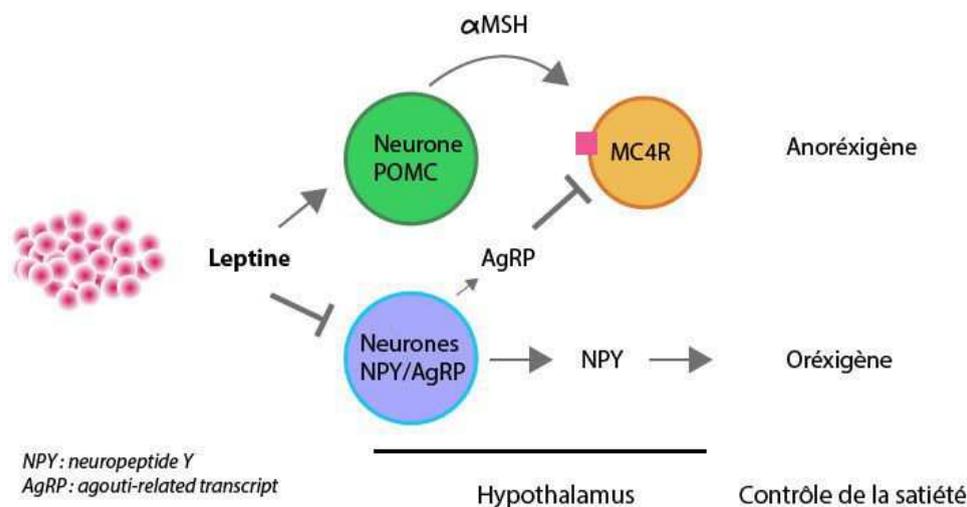


Figure 6 : La leptine et son action anorexigène centrale

La leptine agit sur des neurones de premier ordre : POMC, AgRP et NPY. Ces neurones stimulent ou inhibent des neurones de second ordre qui synthétisent des peptides orexigènes et anorexigènes. En réalité, le mécanisme de la leptine est bien plus complexe que ce que présente ce schéma car il y a aussi des rétrocontrôles entre les différents neurones [11].

Paradoxalement, chez les obèses le taux de leptine est supérieur aux personnes ayant un IMC compris entre 18 et 25. La leptine étant anorexigène, les obèses devraient plutôt avoir un taux bas. Chez ces personnes, bien que le taux de leptine soit élevé, elle est moins fonctionnelle, c'est ce qu'on appelle la leptino-résistance. Plusieurs hypothèses permettent de l'expliquer.

Premièrement, il est possible qu'un défaut de transport à travers la barrière hématoencéphalique rende l'activité de la leptine difficile.

Deuxièmement, la baisse de la réponse à la leptine peut être expliquée par une diminution de l'expression des récepteurs Ob-Rb aussi bien au niveau central que périphérique.

Enfin, un défaut des voies de transduction du signal induit par la leptine peut expliquer sa baisse d'activité.

Aucune de ces hypothèses n'a été prouvées, il se pourrait même que ce soit une combinaison de ces conjectures qui expliquerait la leptino-résistance [5].

7.2 Protection cardiaque et vasculaire

Récemment, des effets cardioprotecteurs de la leptine ont été rapportés. En effet, elle aurait une action anti-hypertrophique du coeur. L'hypertrophie cardiaque est responsable d'arythmie pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque. Aussi, elle est aussi liporégulatrice : elle facilite le stockage et l'oxydation des acides gras non utilisées en période post-prandiale afin d'éviter leur dépôt dans des tissus non adipocytaire, cela permet de limiter la progression des plaques athéromateuses dans les vaisseaux sanguins [5].

7.3 Immunomodulation

Le rôle de la leptine dans l'immunité reste sa fonction qui est la plus controversée. En résumé, ses propriétés sont décrites comme pro-inflammatoires, anti-apoptotiques et pro-angiogéniques [12].

Chez le rat, le taux de leptine est directement corrélé au degré d'inflammation. Cependant aucune étude n'a démontré ce fait chez l'homme (l'hypothèse d'un manque de sensibilité de la leptine aux endotoxines chez des mammifères de plus grande corpulence a été émise). Il a cependant été observé qu'en cas de sepsis grave chez l'homme, le taux de leptine augmentait significativement, ce qui pourrait expliquer que la cachexie soit souvent retrouvée chez des patients avec une inflammation importante.

Cette partie dresse l'état des lieux des connaissances acquises à ce jour permettant d'attribuer une fonction immunitaire à la leptine.

Pour commencer, la présence du récepteur OB-R sur la grande majorité des cellules du système immunitaire (Lymphocytes T et B, monocytes et macrophages, polynucléaires neutrophiles) nous laisse à penser que la leptine aurait un rôle dans la prolifération et dans la stimulation de l'activité des cellules immunitaires. L'expression de ce récepteur est augmentée en cas d'obésité.

Les cellules immunitaires sont produites via l'hématopoïèse. Elles dérivent de progéniteurs et de précurseurs pour ensuite se différencier. Chez les souris db/db et les souris ob/ob, un déficit en progéniteurs lymphopoïétiques a pu être mis en évidence ainsi que des taux basaux de lymphocytes B et lymphocytes T CD4+ abaissés. Cette observation peut être interprétée comme une mise en évidence du rôle de la leptine dans la stimulation de l'hématopoïèse. Cependant, en vue du faible nombre de mutation des gènes de la leptine et de son récepteur chez l'homme, la transposition de cette étude chez l'homme reste controversée.

Si le rôle de la leptine dans l'hématopoïèse reste discuté, son rôle dans la prolifération des cellules matures est moins remis en question. In vitro, la leptine potentialise les effets des lectines comme la phytohémataglutinine ou la concavaline A (utilisées in vitro pour induire une prolifération des cellules sanguines). Elle permet aussi d'amplifier l'expression de certains récepteurs sur la surface cellulaire permettant la prolifération. Ainsi, sur les lymphocytes T CD8+ et T CD4+, il y a surexpression des récepteurs : CD69, CD25 et CD71. Ce sont tous des récepteurs qui, lors de la

liaison à leur ligand, vont induire une prolifération ou activation cellulaire. CD69 est aussi appelé "l'antigène d'activation précoce" car il est présent dès les premiers stades de différenciation. CD25 est le récepteur à l'interleukine 2 connue pour son action proliférative sur les lymphocytes. CD71 est le récepteur de la transferrine.

Sur les monocytes, d'autres récepteurs présents à la surface cellulaire sont exprimés plus abondamment. C'est le cas de : CD25 (représente la chaîne α du récepteur à l'interleukine 2 de faible affinité), CD71, CD38 (récepteur au NADP et ADP, marqueur de l'activation) et le CD69.

Lors de la défense de l'organisme face à un stress de toute sorte, bon nombre de cytokines et chimiokines sont sécrétées à des fins de communication, de défense, de stimulation ou encore de facteurs de différenciation. Ainsi la leptine augmente ou diminue in vitro la sécrétion de différentes cytokines selon le type cellulaire.

Au niveau des lymphocytes, elle augmente la sécrétion de l'interleukine 2 (capacité à stimuler la prolifération des lymphocytes T) et de l'interféron γ (qui possède un rôle dans l'activation des macrophages et induit une surexpression des CMH de type I ou II à la surface cellulaire) et abaisse les sécrétions de l'interleukine 4 (active les LT naïfs et permet la différenciation en TH2).

En ce qui concerne les monocytes et les macrophages, des variations de TNF α (molécule co-stimulatrice et activatrice de l'inflammation) ainsi que de l'interleukine 6 (molécule co-stimulatrice) ont aussi été observées.

Les cellules phagocytaires voient leurs activités stimulées en présence de leptine. Cette augmentation de leur capacité phagocytaire serait liée à une amplification de la production d'espèces réactives à l'oxygène (EROs). Effectivement, la destruction des pathogènes phagocytés implique l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène produit par la mitochondrie. C'est en améliorant la formation de ces EROs que l'efficacité de l'activité destructrice des cellules phagocytaires se voit renforcée [6].

	Progéniteurs hématopoïétiques	LT	LB	PN	Monocytes/Macrophages
Lien avec leptine	Ob-R				
Effets	Prolifération			Prolifération et \uparrow efficacité (via EROs)	
\uparrow des récepteurs de surface prolifératifs		CD29 CD25 CD71			CD25 CD71 CD38 CD69
Modulation de synthèse des cytokines/ CMH		\uparrow IL2 \uparrow IFN γ \downarrow IL4			TNF α IL6

Figure 7 : Tableau récapitulatif des effets de la leptine sur les effecteurs du système immunitaire

Tableau récapitulatif des effets de la leptine sur effecteurs du système immunitaire. D'après [12].

Chez les patients en excès de masse grasse, on observe un dysimmunité qui touche aussi bien le système immunitaire inné qu'adaptatif. Cette dysimmunité pourrait être expliquée d'une part par la leptino-résistance, et d'autre part par un rétrocontrôle négatif dans la cascade de signalisation induit par la leptine. En effet, lors de l'induction du signal par la leptine, les dimères STATs vont être transloqués dans le noyau où ils vont stimuler la transcription de plusieurs gènes cibles dont celui de SOCS3. SOCS3 agit au niveau des tyrosines phosphorylées du récepteur et empêche le recrutement de STAT. Un excès de leptine favorise la surexpression de SOCS3 et empêchent ainsi l'activité de la leptine [12]. (Figure 8)

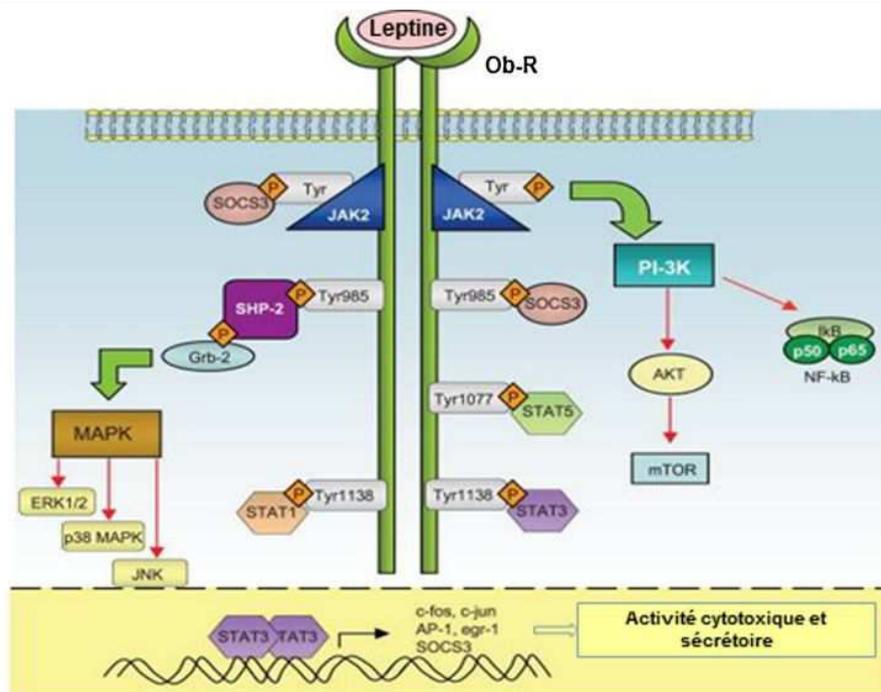


Figure 8 : Régulation du signal de la leptine par SOCS3

La reconnaissance de la leptine par son récepteur permet sa dimérisation. Jak2 après autophosphorylation, phosphoryle les tyrosines de la partie intracytoplasmique du récepteur. Il y a ensuite recrutement des Stats qui après phosphorylation vont se dimériser et stimuler l'expression de certains gènes dont celui de SOCS3. SOCS3 se met à la place de STAT sur les tyrosines phosphorylées du récepteur et empêche l'action de la leptine [12].

L'action de la leptine sur le système immunitaire tendrait donc vers une activation de celui-ci.

Le système immunitaire activé est gourmand en énergie. En effet son métabolisme se caractérise par un anabolisme important, de par l'activation, la prolifération et la synthèse de cytokines. La prolifération cellulaire fait intervenir la glycolyse alors que la synthèse des cytokines et autres molécules est assurée par les acides gras et les acides aminés. En revanche le métabolisme des cellules immunitaires quiescentes est catabolique, les acides

aminés et acides gras sont utilisés comme substrat du cycle de Krebs, pourvoyeur d'énergie. L'implication de la leptine dans la régulation du système immunitaire n'est donc pas étonnante ; la balance énergétique doit être positive afin de bénéficier d'un système immunitaire compétent [12].

7.4 Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Au fur et à mesure des études portant sur les souris ob/ob et db/db, le rôle de la leptine sur la mise en route de la puberté, de la gestation et de l'allaitement est devenu certain.

Effectivement, plusieurs éléments clés ont permis de déterminer un rôle **permissif** dans le déclenchement de la **puberté**.

Premièrement, les souris ob/ob ou db/db caractérisées comme on l'a vu précédemment par une obésité ont aussi la spécificité de souffrir d'hypogonadisme et de stérilité. Aussi, l'injection intrapéritonéale de leptine a permis de corriger ces troubles chez la souris ob/ob par la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ces désordres se manifestent aussi chez l'homme. En effet, une femme avec une mutation sur le gène de la leptine souffre d'aménorrhée primaire et d'absence de développement mammaire. Après injection de leptine, elle commence sa puberté et peut même envisager une grossesse. En mesurant ses taux de FSH et de LH, on a pu constater leurs augmentations [4].

Deuxièmement, la mesure des concentrations sanguines de leptine chez l'homme et la femme est plus élevée dans les premiers stades pubertaires. De même, en injectant de la leptine à haute dose à une souris prépubère, on observe une **avancée de l'âge pubertaire**. Toutefois cette avancée ne se fait que si la souris est déjà en âge pré-pubertaire. L'injection de leptine à un souriceau n'a pas pu déclencher la puberté, signe que la leptine n'est qu'un élément permissif de l'entrée dans la puberté, mais n'est pas à elle seule un élément déclencheur.

Autre élément favorisant l'hypothèse d'une relation entre la leptine et la puberté : chez la femme, les concentrations de leptine ne sont pas les mêmes selon les phases du cycle. La leptine est plus importante en phase lutéale et est moins importante en phase folliculaire. Les mécanismes de régulation de la leptine par les différentes hormones

stéroïdes ne sont pas encore éclaircis, ainsi la différence du taux de leptine entre la phase lutéale et la phase folliculaire n'est pas expliquée [4].

De même, plusieurs indices établissent un lien entre la leptine et le bon déroulement de la **grossesse**.

On a vu précédemment que la leptine est sécrétée majoritairement par les adipocytes. Au cours d'une grossesse, c'est le placenta qui devient le tissu majoritairement sécréteur. Ainsi ce n'est pas étonnant de mesurer une concentration de leptine circulante augmentée de 30% lors d'une grossesse. La concentration plasmatique de leptine redevient normale après l'accouchement. La leptine placentaire passe à 95% dans la circulation sanguine de la mère, seulement 5% est destiné à l'unité foeto-placentaire. Une des hypothèses de cette répartition serait que la leptine placentaire serait en majorité utilisée pour réguler le métabolisme énergétique de la mère.

Les fonctions de cette protéine sont variées et importantes au bon déroulement de la gestation. En effet, elle stimulerait la synthèse de l'hormone HCG (Gonadotrophine Chorionique Humaine). De plus elle favoriserait le transport des acides aminés, entretiendrait la synthèse de protéine de la matrice extra-cellulaire et participerait au métabolisme lipidique placentaire. La leptine ombilicale est même utilisée comme marqueur d'adiposité du nourrisson.

C'est notamment lors d'études de certaines grossesses pathologiques qu'on a pu s'interroger sur un éventuel rôle mitogène. Lors de certaines grossesses pathologiques, on a pu constater une augmentation du taux de leptine placentaire. C'est le cas par exemple pour le diabète gestationnel. Or, une corrélation entre une leptine élevée et une macrosomie foetale a été admise. Cependant, la causalité ou la conséquence de cette concentration forte de leptine reste encore à identifier [13].

La leptine agit sur les fonctions de reproduction via une voie centrale mais aussi périphérique. En effet, selon les dernières recherches, son action au niveau de l'axe-hypothalamo-hypophysaire passe par la stimulation et l'inhibition de neurones spécifiques au niveau de l'hypothalamus qui agissent sur la sécrétion de GnRH. Celle-ci permet ensuite de stimuler les sécrétions de FSH et LH dans l'hypophyse. La présence de récepteur à la leptine au niveau de l'hypophyse mais aussi directement au niveau des gonades laisse à penser qu'elle agit par d'autres mécanismes aujourd'hui encore non expliqués [13].

Cette implication dans les fonctions de reproduction n'est là encore pas surprenante. En effet, la leptine informe les voies centrales des réserves énergétiques disponibles. Or, la fonction de reproduction nécessite une énergie disponible accentuée. La leptine aurait donc pour mission d'accorder la permission de la mise en place de la reproduction.

7.5 Modulation de la formation osseuse

Les avis sur cette fonction diffèrent. Certains appuient un rôle de formation osseuse d'autres au contraire un rôle de résorption. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer le réel impact de la leptine sur le métabolisme osseux. La leptine aurait un rôle supposé inhibiteur par voie centrale et plutôt stimulateur par voie périphérique.

Certains indices permettent de concevoir un rôle **direct** de la leptine au niveau des ostéoblastes, par **voie périphérique**.

Déjà, les formes longues et courtes du récepteur à la leptine ont pu être identifiées sur les principales cellules osseuses comme les ostéoblastes et ses précurseurs. Cependant la voie pharmacologique privilégiée n'est plus la voie JAK/STAT mais la voie MAPKinase, celle-ci favoriserait la différenciation des cellules souches stromales en ostéoblastes, permettant ainsi l'augmentation de la minéralisation de la matrice extra-cellulaire.

Ensuite, chez des rattes ovariectomisées, l'injection intrapéritonéale de leptine permettrait de limiter les pertes osseuses liées au manque d'hormones oestrogéniques. La leptine ne passant pas ici par un mécanisme central, l'implication d'un mécanisme périphérique est probable. L'injection péritonéale de leptine pourrait même corriger un déficit de croissance.

Cependant, en comparant des résultats d'études, on s'aperçoit que prouver le rôle de la leptine dans le métabolisme osseux n'est pas si simple. En effet, des résultats contradictoires ont été présentés concernant la densité osseuse chez la souris ob/ob. Certaines souris présentaient une densité osseuse faible tandis que d'autres une plus importante. Les mêmes études ont été menées sur des souris db/db avec aussi des résultats contrastés. Ceci est explicable par le simple fait que ces études n'étaient pas comparables car elles ne prenaient pas en compte le type d'os (axial ou périphérique).

L'action de la leptine sur le métabolisme osseux ne se ferait pas seulement au niveau périphérique mais aussi au niveau **central** et cette fois plutôt pour un **rôle inhibiteur sur la formation osseuse**.

Effectivement, en agissant au niveau central, la leptine a pour conséquence de diminuer la densité osseuse. L'injection intra-cérébro-ventriculaire de leptine illustre ce résultat. Les ostéoblastes possédant aussi les récepteurs β_2 adrénergiques, la stimulation par la leptine du système nerveux sympathique pourrait expliquer cette régulation centrale inhibitrice [14] (Figure 9).

L'administration de propranolol, β bloquant, permet de bloquer l'action centrale de la leptine. L'utilisation de ce médicament permettrait de limiter la résorption osseuse chez les patients à masse osseuse faible, et permettrait également de limiter la perte osseuse chez les femmes après la ménopause [15].

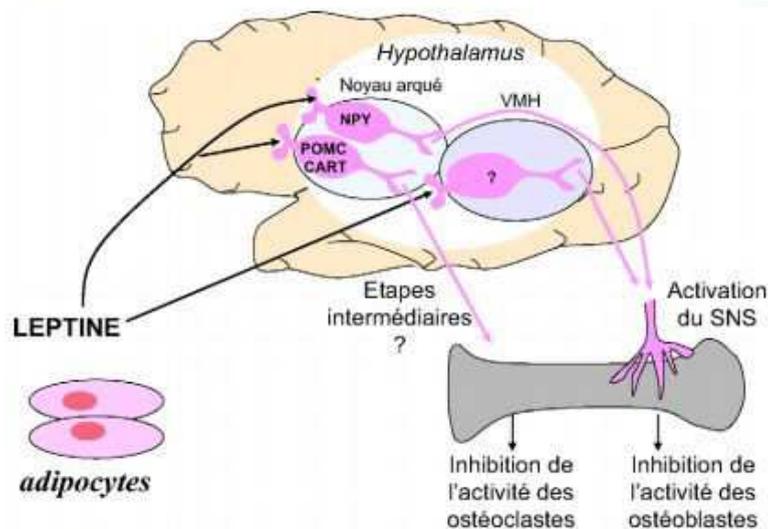


Figure 9 : L'implication du système nerveux sympathique dans la modulation osseuse médiée par la leptine

La régulation centrale de la formation osseuse via la leptine se situe au niveau du noyau arqué et du VMH de l'hypothalamus. Elle aboutit de façon plus ou moins directe à la stimulation du système nerveux adrénergique ($ADR\beta_2$ sur les ostéoblastes) pour un effet inhibiteur de la formation osseuse. L'inhibition de l'activité des ostéoclastes passe par le déséquilibre ostéoprotégérine/rankL par action centrale ou par action périphérique [15].

En ce qui concerne les ostéoclastes, les cellules à l'origine du remaniement osseux, le rôle de la leptine a aussi été questionné. Il ressort des études deux mécanismes inhibiteurs possibles : la leptine modifierait le rapport RANKL/ostéoprotégérine et elle aurait aussi un effet central passant par le système nerveux sympathique. RANKL est le ligand du récepteur RANK à la surface de l'ostéoclaste. La liaison de ce ligand permet à l'ostéoclaste de se différencier et de maintenir une activité de résorption osseuse. L'ostéoprotégérine se lie à RANKL avant qu'il ne se lie à son récepteur afin de bloquer son activité. La leptine agirait en diminuant l'expression de RANKL, bloquant ainsi la différenciation et l'activité de

l'ostéoclaste. La leptine aurait donc un rôle de diminution de la résorption osseuse [16] (Figure 10).

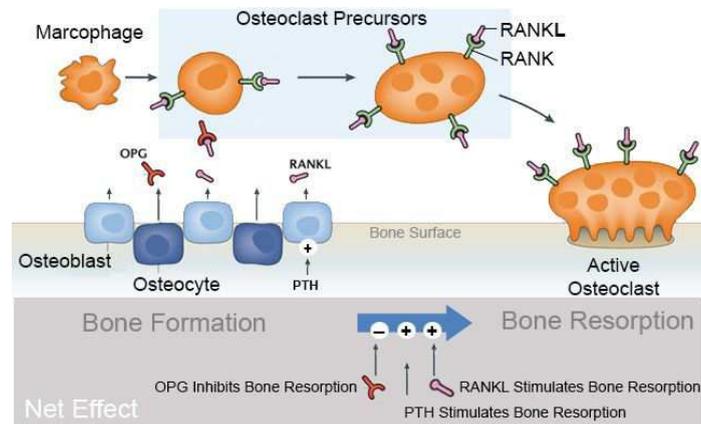


Figure 10 : La balance RANKL/Ostéoprotégérine et équilibre osseux

L'ostéoblaste sécrète l'ostéoprotégérine et RankL. RankL se lie au récepteur Rank des ostéoclastes ce qui aboutit à l'activation de ceux-ci. L'Ostéoprotégérine se lie à RankL afin de l'empêcher de se lier à l'ostéoclaste dans le but d'éviter son activité. L'équilibre osseux est maintenu grâce à la balance de ces deux molécules [17].

Outre son rôle sur les cellules clés du métabolisme osseux, la leptine inhibe/stimule aussi les hormones principales responsables de la croissance osseuse comme la Growth Hormone (GH) que nous verrons dans la partie puberté.

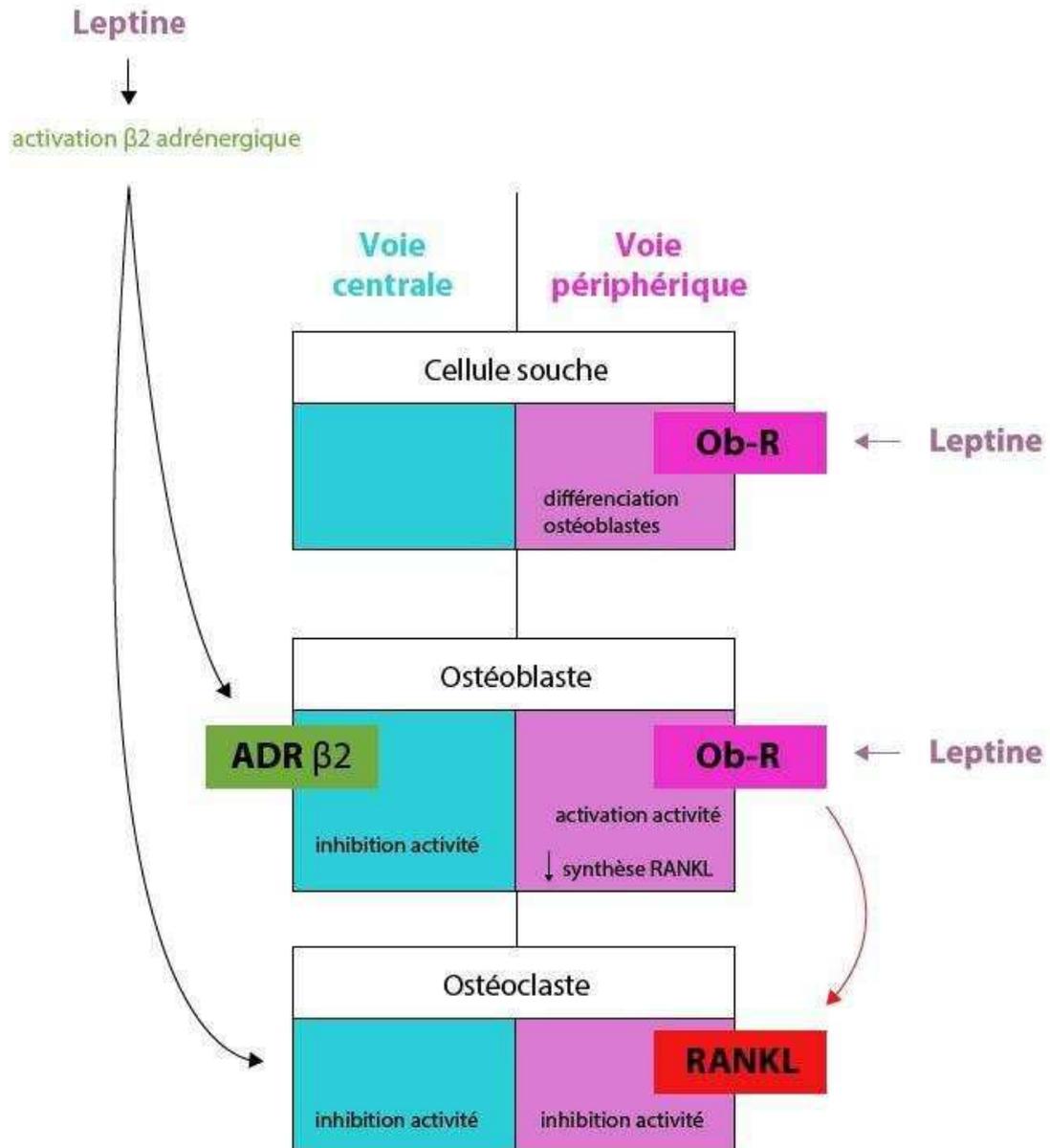


Figure 11 : Schéma récapitulatif des effets centraux et périphériques de la leptine sur le système osseux

Une partie supplémentaire concernant les techniques de dosage de la leptine est disponible en annexe

III) La puberté et son rapport à la leptine

La puberté est définie comme étant la période de maturation des organes sexuels dans le but d'aboutir à la capacité de reproduction. Elle s'accompagne de la mise en place des caractères sexuels secondaires (chez la femme : développement mammaire, poils pubiens et axillaires, élargissement des hanches, accumulation de graisse) et parfois de changements comportementaux (libidos, agressivité).

La puberté est plus ou moins précoce selon les pays, selon l'époque et selon l'état de santé de la personne. En France, chez les jeunes filles, elle débute en moyenne vers l'âge de 11 ans (Figure 16).

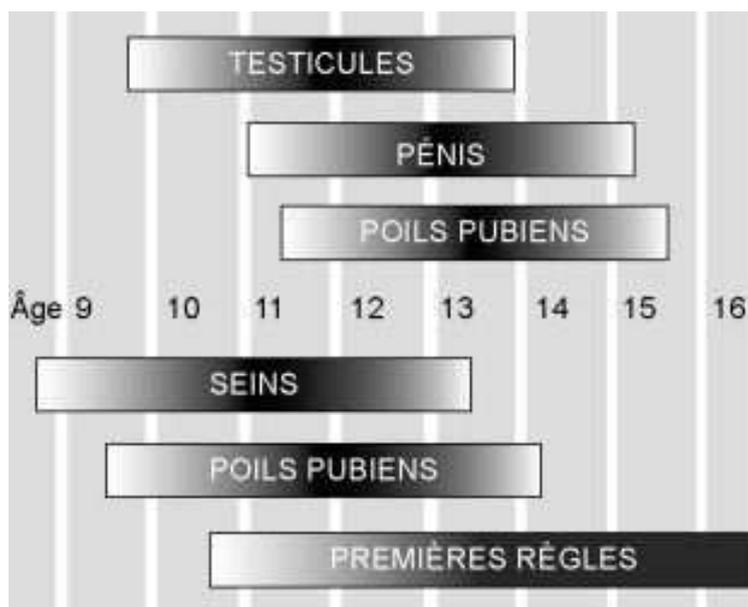


Figure 16 : Âges moyens d'apparition des caractères sexuels secondaires

La figure 12 répertorie les âges moyens d'apparition des caractères sexuels secondaires visibles chez l'homme et chez la femme. Cela permet d'évaluer la progression de la puberté et de mettre en évidence un retard ou une avance particulière et d'effectuer les examens médicaux nécessaires [21].

C'est une période de la vie qui nécessite une surveillance particulière. Afin de veiller à une évolution normale, une classification a été établie en fonction de l'évolution des caractères sexuels secondaires visibles : c'est la classification de Tanner (Figure 17). Chaque caractère sexuel secondaire est divisé en plusieurs stades en fonction de sa progression [21].

Tableau 6.I. Développement mammaire selon Tanner

S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4	Développement maximal du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire) Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5	Aspect adulte Disparition de la saillie de l'aréole

Figure 17 : Développement mammaire selon Tanner

La figure 13 représente la classification de Tanner concernant le développement mammaire. Elle existe pour chaque autre caractère sexuel secondaire visible comme les poils pubiens. Elle est divisée en cinq étapes : s1 étant l'absence de développement mammaire tandis que S5 est l'étape finale du développement mammaire [22].

La comparaison des données disponibles au cours du temps a permis la mise en évidence d'une diminution de 4 ans de l'âge de la puberté en Europe entre le XIXe et XXe siècle. Cette avance pubertaire qui se déroule progressivement sur une longue période est appelée "avance séculaire de la puberté". Plusieurs explications ont été avancées, notamment l'amélioration de la qualité de vie (dont un apport calorique important) et l'exposition à certains contaminants environnementaux (perturbateurs endocriniens) [23]. En revanche si cette avancée de l'âge pubertaire n'est pas pathologique, il existe des situations qui entraînent l'apparition de la puberté soit en avance soit en retard, c'est pourquoi les définitions de retard pubertaire et de puberté précoce ont été établies.

On parle de **retard de puberté** lorsqu'aucun caractère sexuel secondaire ne s'est développé chez la jeune fille de 13 ans, et de **puberté précoce** lorsqu'ils apparaissent avant 8 ans. Aussi la cause doit être centrale et non périphérique (par exemple l'augmentation de la synthèse de stéroïdes par une tumeur gonadique ou surrénalienne ne permet pas de rentrer dans cette définition) [24].

Aux vues des rôles de la leptine dans le métabolisme énergétique et dans la reproduction, la leptine est considérée comme un des éléments permissifs de la puberté pouvant expliquer cette avance pubertaire dans la population.

1. Mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire

La mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire est la première étape nécessaire à la capacité de reproduction. En effet son fonctionnement est indispensable à la gamétogenèse et la stéroïdogénèse.

1.1 L'axe hypothalamo-hypophysaire

Son fonctionnement est basé sur une communication régulée entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades (Figure 18).

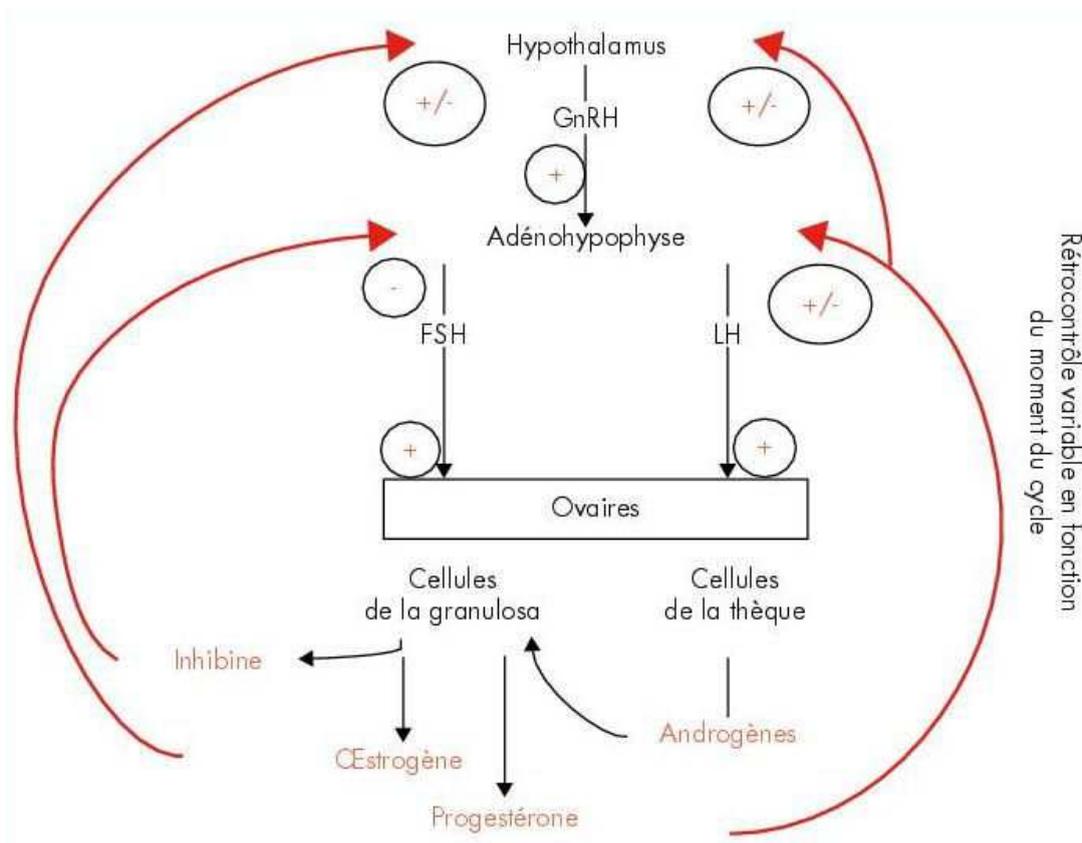


Figure 18 : Axe hypothalamo-hypophysaire

Le déclenchement de la puberté va de pair avec la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion pulsatile de GnRH au niveau de l'hypothalamus stimule la sécrétion de FSH et LH au niveau de l'hypophyse. Ces deux hormones vont ensuite agir au niveau de la gonade pour permettre la stéroïdogénèse et la gamétogenèse [25].

Les neurones à GnRh au niveau de l'hypothalamus libèrent la GnRh de façon pulsatile au niveau de l'éminence médiane qui arrive à l'adénohypophyse via un système

porte. La GnRh stimule la sécrétion cyclique dans le sang de LH et de FSH par les cellules gonadotropes via des récepteurs membranaires spécifiques. Ensuite, la LH et la FSH agissent à différents niveaux dans la gonade. Les gonadotrophines vont toutes deux permettre d'induire la croissance des follicules. En première partie de cycle la LH va stimuler la synthèse d'androgène par les cellules de la thèque. La FSH quant à elle possède des récepteurs au niveau des cellules de la granulosa. A partir des androgènes synthétisés grâce à la LH, la FSH induit la synthèse de l'aromatase, ce qui permet de produire les oestrogènes. Ce n'est qu'en deuxième partie de cycle que les cellules de la granulosa acquièrent des récepteurs à la LH, ce qui permettra de produire la progestérone. Les cellules de la granulosa permettent aussi la synthèse de l'inhibine qui exercera un rôle de rétrocontrôle sur la sécrétion de FSH au niveau de l'antéhypophyse [26].

1.2 L'axe hypothalamo-hypophysaire et son lien avec la leptine

L'établissement de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez la jeune fille est complexe car il ne suit pas une mise en place linéaire. La première période de stimulation de GnRH se fait dès la période foetale, avec une diminution dans les mois qui précèdent l'accouchement. Ensuite, la GnRH augmente directement après l'accouchement puis devient quiescente jusqu'à la puberté. Il existe donc un mécanisme de régulation de la sécrétion de GnRH assez complexe qui n'est pour l'heure pas entièrement connu. Cependant quelques indices permettent d'émettre des hypothèses [27] :

- Premièrement, dans des cas où l'hypothalamus n'est plus en contact avec le système nerveux central (traumatismes, tumeurs), il apparaît une puberté précoce. Le système nerveux central serait donc impliqué dans une **régulation inhibitrice** sur les neurones à GnRH [24].
- Deuxièmement, après la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de nombreuses hormones exercent un rétrocontrôle soit positif, soit négatif sur les neurones à GnRH. C'est le cas de l'oestrogène, de la progestérone et de la prolactine. Or, aucune de ces hormones ne possède de récepteur sur les neurones à GnRH. Il existe donc forcément un **élément relais** qui permet ces rétrocontrôles.
- Troisièmement, des neurones possédant les différents récepteurs pour les oestrogènes, la progestérone, la prolactine ont été découverts et sont activés en parallèle des neurones à GnRH (Figure 19). Ces neurones ont été appelés les

neurones à Kisspeptine/Neurokinine B. L'augmentation de la synthèse de kisspeptine est un élément précédant le commencement de la puberté [28].

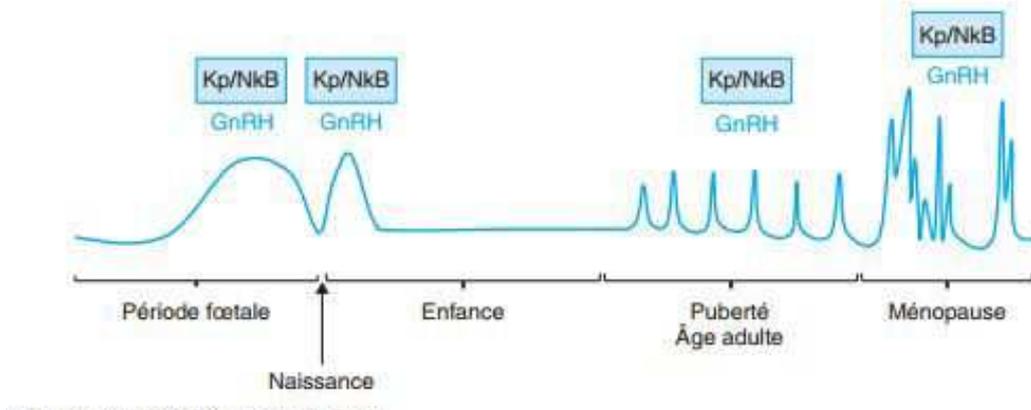


Figure 19 : Relation entre GnRH et Kisspeptin au cours du temps

L'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas linéaire au cours de la vie. Il y a trois périodes d'activités importantes : lors des derniers mois de la période in utero, lors des premiers mois de la période post-natale puis lors de la puberté. Ces périodes de stimulation de GnRH sont les mêmes que celles des activités des neurones à kisspeptine/neurokinine [27].

D'autre part, une mutation de la kisspeptine ou de la neurokinine B (et de leurs récepteurs) provoque un hypogonadisme, preuve de leurs rôles dans la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire. A ce jour, les neurones à kisspeptine/neurokinine B semblent être les principaux (bien que pas les seuls) neurones régulateurs activateurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire [27]. Les neurones POMC et NPY paraissent aussi agir sur les neurones à GnRH. Ainsi, lors d'une leptinémie normale les neurones à POMC stimulent les neurones à GnRH tandis que lors d'une leptine basse ou d'une leptino-résistance, les neurones à NPY ne sont plus inhibés et exerce un contrôle négatif sur les neurones à GnRH [24].

La quiescence de l'axe hypothalamo-hypophysaire durant la puberté, serait donc liée au défaut d'activation par les neurones à kisspeptine/neurokinine B mais pas seulement. En effet les neurones à GnRH sont régulés par **l'équilibre glutamate** qui est activateur et **GABA** qui est inhibiteur. Avant la puberté cet équilibre penche en faveur du GABA.

Le ou les éléments déclencheurs du changement d'équilibre ainsi que de l'activation des neurones à kisspeptine ne sont pas connus. Cependant, les recherches actuelles sont d'avis qu'il s'agit d'un ensemble d'éléments (Figure 20). Des modulations épigénétiques,

mais aussi l'environnement dans lequel évolue la personne, ses réserves métaboliques, l'état de stress joueraient un rôle dans ce déclenchement [23].

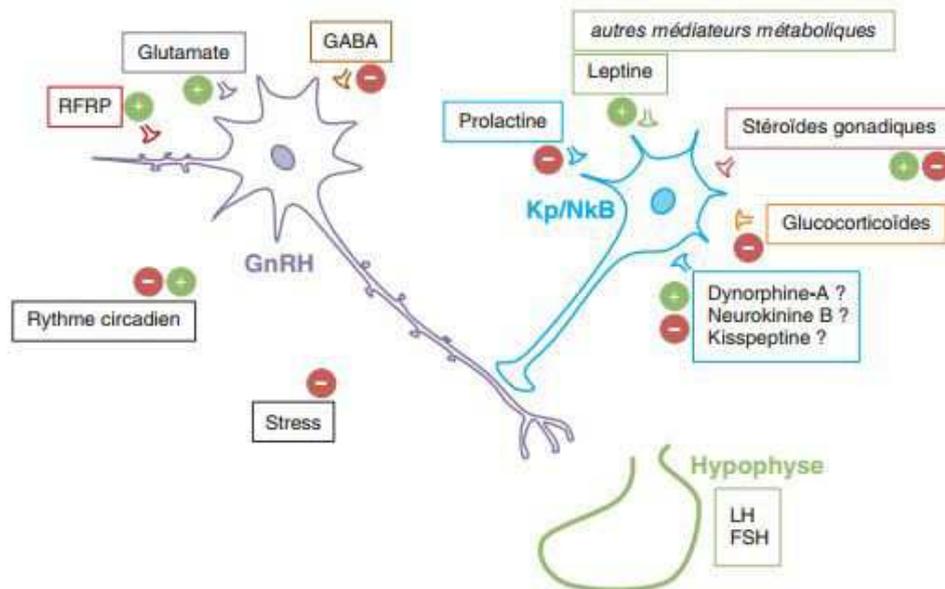


Figure 20 : Régulation centrale de GnRH

La sécrétion de GnRH est l'élément principal permettant le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le neurone à GnRH est régulé par des rétrocontrôles positifs et négatifs. Aussi, puisque le neurone à GnRH ne possède pas de récepteurs aux différents éléments régulant, c'est les neurones à Kisspeptine/Neurokinine B qui font le relais. Ainsi, c'est par ces neurones que la leptine exerce son activité stimulatrice de l'axe hypothalamo-hypophysaire [27].

Comme vu précédemment, la leptine possède un rôle important dans la mise en place de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire puisque son incapacité à fonctionner induit une absence de puberté. Cependant, son rôle n'est pas activateur mais **permissif**. Elle n'agit pas directement sur les neurones à GnRH mais sur les neurones à kisspeptine/neurokinine B. En effet, ses récepteurs ne sont pas retrouvés sur les neurones à GnRH mais sur les neurones à Kisspeptine/neurokinine B. Le rôle de la leptine serait donc d'informer le système nerveux central de l'état de réserve énergétique. Ainsi, l'activité normale de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est permise que si l'état énergétique de la personne permet l'accomplissement de la reproduction jusqu'au bout.

2. Les cycles ovarien, utérin et de l'endomètre

Chez la femme, il y a plusieurs cycles qui fonctionnent en parallèle : le **cycle ovarien** qui permet d'obtenir un ovocyte II, le **cycle de l'endomètre**, plus connu sous le nom de

cycle menstruel qui permet de préparer l'endomètre à la nidation. Il y a aussi un **cycle utérin** permettant de rendre la glaire cervicale plus ou moins facilitante au transport des spermatozoïdes.

En l'absence de fécondation, le cycle ovarien aboutit à la formation du corps jaune, tandis que le cycle menstruel est responsable des saignements. Ces deux cycles sont **indissociables de l'axe hypothalamo-hypophysaire**. En effet, ils sont la conséquence des différentes phases de sécrétions hormonales, non fonctionnelles en l'absence des gonadotrophines [29].

2.1 Le cycle ovarien :

En phase de quiescence, l'ovocyte est bloqué au stade de méiose I, la reprise du cycle va permettre de passer à un ovocyte à n chromosome, prêt pour une possible fécondation. Le cycle ovarien est fonctionnel de la puberté à la ménopause.

Il est constitué de deux phases consécutives l'une à l'autre. La première, la phase folliculaire permet la croissance des follicules par le biais de la FSH, elle est caractérisée par un taux d'oestrogène important. Elle se termine par le pic de LH qui permet l'ovulation. La deuxième, la phase lutéale, est caractérisée par la production du corps jaune ainsi que par la sécrétion de progestérone. Elle se termine par la dégénérescence du corps jaune en corpus albicans et la chute de progestérone [29].

La leptine a un rôle important sur le fonctionnement du cycle ovarien. Son action **indirecte**, via la stimulation des neurones à GnRH permet la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire, indispensable pour les sécrétions de FSH et LH [30]. Cependant, des récepteurs Ob-R et le gène de la leptine ont été découverts dans les ovaires, laissant penser à une action plus **directe** de la leptine. Sa présence dans le liquide folliculaire ainsi que des études in vitro indiquent une activité inhibitrice de la stéroïdogénèse et plus particulièrement de l'oestrogène, ce qui permettrait une amélioration de la maturation ovocytaire via une action plus prolongée de la FSH [31].

2.2 Le cycle menstruel :

Le cycle menstruel débute au premier jour des règles. Il est lui aussi divisé en plusieurs phases : phase de desquamation, phase de régénération, phase de prolifération, phase de transformation glandulaire, phase de sécrétion glandulaire (Figure 21). Il a pour fonction de préparer l'utérus à une éventuelle nidation [29].

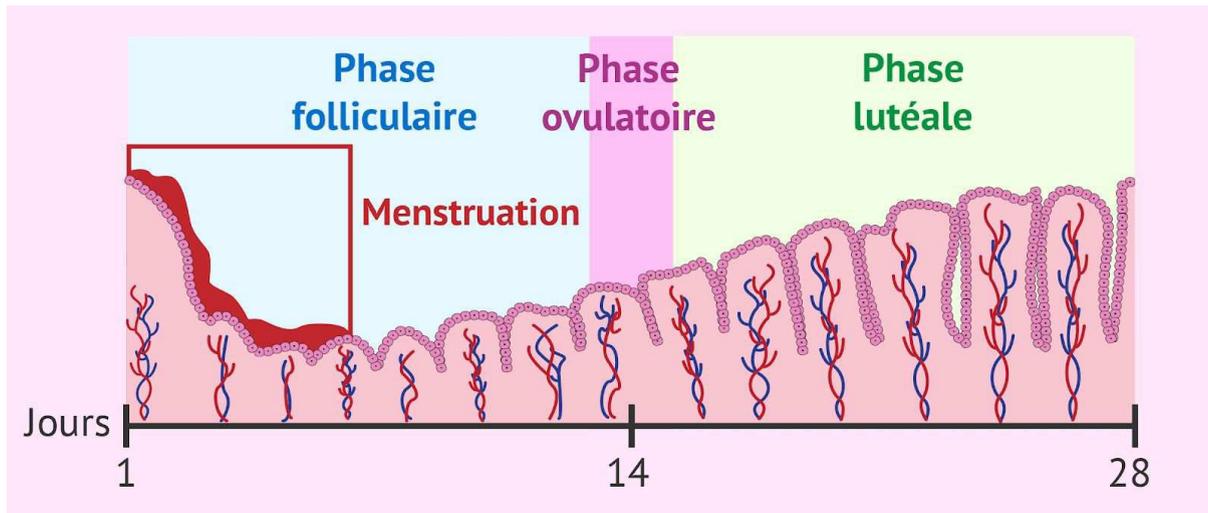


Figure 21 : Le cycle menstruel

La phase de desquamation est la première phase du cycle menstruel, c'est la phase qui correspond aux règles. Elle est la conséquence de la chute de progestérone induite par la dégénérescence du corps jaune. La phase de régénération permet la croissance de la zone fonctionnelle, avec croissance de l'épithélium, du chorion, et allongement des glandes et des artéριοles. La phase de prolifération est caractérisée par une croissance plus rapide des artéριοles et des glandes que le chorion. La phase de transformation glandulaire correspond à la phase qui suit l'ovulation. Lors de la phase de sécrétion glandulaire, la sécrétion de glycogène gagne le pôle apical des cellules et est excrétée en dehors [32].

La leptine agit **indirectement** sur ce cycle via l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur la régulation des oestrogènes et de la progestérone. En revanche, bien que la leptine semble favoriser la nidation aucun indice ne semble évoquer l'implication de la leptine directement sur l'endomètre.

3. Le développement mammaire

La reprise du développement mammaire est dans la majorité des cas le premier signe physique du début de la puberté.

Le développement mammaire commence dès les stades embryonnaires. Ainsi, à la naissance, le sein est formé de l'aréole et d'un petit relief où déboucheront les orifices des canaux galactophores (Figure 22) [33].

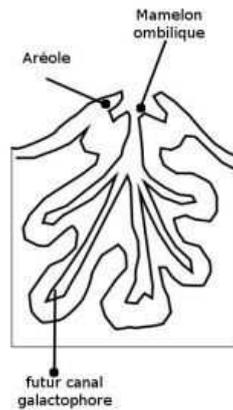


Figure 22 : Anatomie du sein à la naissance

A la naissance, le sein est constitué de l'aréole qui est le tissu épidermique entourant le mamelon, il possède des glandes sébacées et sudoripares. Les ébauches des futurs canaux galactophores sont aussi présentes. L'anomalie la plus souvent rencontrée à ce stade de développement est le mamelon surnuméraire [33].

C'est au cours de la puberté et sous l'influence d'un complexe hormonal que le développement mammaire se poursuit. C'est pendant cette période que le sein acquiert du volume, grâce au développement du tissu mammaire mais aussi du tissu graisseux. Les canaux et le tissu glandulaire se développent. Cependant à ce stade la lactation n'est pas possible, ce n'est qu'au cours de la grossesse et de l'allaitement que le sein finit son développement.

Au stade 5 de la Classification de Tanner, le sein est constitué de plusieurs éléments comme la peau, le mamelon, l'aréole et son muscle, la glande mammaire, la graisse et le tissu conjonctif.

La glande en elle-même a pour unité de base l'acinus qui débouche vers un canal intralobulaire. C'est l'acinus (ou alvéole) qui est l'unité sécrétrice. Un lobule contient entre 10 et 100 acini et leurs canaux intralobulaires. Le lobule se draine via son canal interlobulaire dans le lobe. Un lobe contient entre 20 et 40 lobules et débouche dans un canal galactophore puis vers les sinus lactifères qui arrivent au niveau des pores du mamelon [33].

Le développement mammaire au moment de la puberté est **secondaire à la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire** puisque les hormones principalement impliquées sont l'**oestrogène et la progestérone**. Cependant d'autres paramètres tels que la prolactine, l'hormone de croissance, l'insuline ont aussi un rôle à jouer (Figure 23). L'oestrogène permet la vascularisation importante du tissu conjonctif que constitue le sein et permet le développement de l'épithélium galactophorique. La progestérone agit en

association avec l'oestradiol, afin d'organiser les acini et assurer la formation des lobules. C'est donc principalement l'association de ces deux hormones entre autres ainsi que leur chronologie qui permet le développement mammaire au stade pubertaire [34]

Organe responsable de la sécrétion	Hormone sécrétée	Fonction mammaire régulée
Hypophyse antérieure	Prolactine (PRL) Hormone de croissance (GH)	- Développement de la glande mammaire - Initiation et maintien de la lactation - Stimulation de la production laitière
Hypophyse postérieure	Ocytocine	- Contrôle de l'éjection du lait
Ovaires (follicules) (corps jaunes)	Oestradiol Progesterone	- Développement des canaux mammaires - Développement du système lobuloalvéolaire, inhibition de la lactogénèse
Surrénales (médullo-) (cortico-)	Epinéphrine ou Norépinéphrine Glucocorticoïdes Minéralocorticoïdes	- Inhibition de l'éjection du lait - Initiation et maintien de la lactation - Métabolisme minéral
Placenta	Progesterone Oestradiol Hormone placentaire lactogène	- cf stéroïdes ovariens - Développement de la glande mammaire bipotentialité (PRL et GH)
Thyroïde	Hormones thyroïdiennes (Thyroxine, triiodothyronine)	- Stimulation la synthèse protéique et de la production laitière
Pancréas	Insuline	- Contrôle du transport du glucose - Stimulation de la lactogénèse

Figure 23 : Hormones et développement mammaire

La figure 22 résume les principales hormones jouant un rôle dans le processus de développement mammaire et de la lactation [35].

4. La croissance osseuse

La puberté se décrit comme la période de maturation des organes sexuels et du développement des caractères sexuels secondaires mais c'est aussi une période de croissance osseuse importante. En effet une jeune fille prend en moyenne 20 à 23 cm surtout lors des 2 premières années de puberté. La croissance chez les jeunes filles s'arrête en moyenne entre 15 et 16 ans, elles mesurent alors en moyenne entre 1m52 et 1m74 [21].

En France, l'évolution de la taille est particulièrement surveillée. L'outil le plus utilisé est la grille de croissance, elle permet de vérifier la régularité de la prise, et de déceler rapidement une anomalie qui nécessiterait d'autres explorations. Lorsqu'un trouble est décelé, on utilise l'estimation de l'âge osseux, qui nécessite une radiographie. L'âge osseux d'une jeune fille débutant sa puberté est d'environ 11 ans. Il ne faut cependant pas confondre l'âge chronologique et l'âge osseux.

Plusieurs hormones sont nécessaires à la bonne croissance des os. La plus connue est l'hormone de croissance ou Growth Hormone (GH). Elle est sécrétée au niveau de l'hypophyse sous l'effet de la GHRH (Growth Hormone Releasing Factor) produite par l'hypothalamus et de la ghréline produite au niveau de l'estomac. Une autre hormone est quant à elle plutôt inhibitrice : il s'agit de la somatostatine. La GH n'agit pas directement sur les os. Elle agit au niveau du foie pour libérer de l'insuline growth factor 1 (IGF-1), c'est elle qui va stimuler la croissance osseuse (Figure 24) [36].

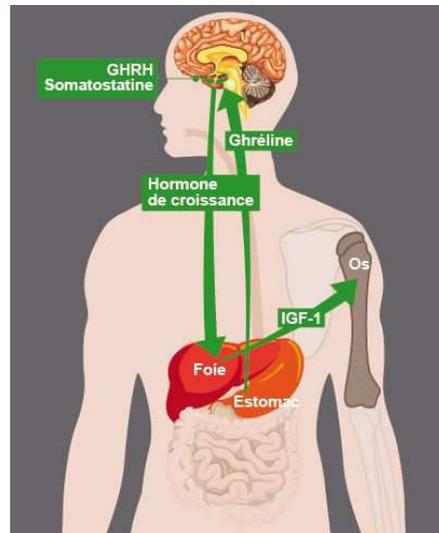


Figure 24 : Contrôle hormonal de la croissance

La Growth Hormone ou hormone de croissance agit principalement sur la croissance osseuse. Elle favorise la sécrétion au niveau du foie de l'Insuline Growth Factor qui va agir sur l'os [36].

D'autres hormones agissent en synergie avec l'hormone de croissance et IGF-1, c'est le cas des hormones stéroïdes sexuelles qui permettent le pic de croissance et des hormones thyroïdiennes. En cas de trouble ou d'absence d'hormones thyroïdiennes on remarque souvent des conséquences sur le statut statural. Ces troubles sont moins fréquents depuis la mise en place du dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie. Aussi, pour une croissance optimale, il faut un apport nutritionnel satisfaisant, notamment en ce qui concerne le calcium et la vitamine D. En cas de carence, les récepteurs de la growth hormone sont moins nombreux au niveau du foie ce qui a pour conséquence une diminution de la production d'IGF-1.

La taille définitive d'un enfant peut être estimée en fonction de la taille de ses parents. Cependant, même si la croissance osseuse est liée au patrimoine génétique, de nombreux troubles peuvent fausser ces prédictions. Beaucoup de cas de retard de croissance sont encore aujourd'hui inexplicables. Néanmoins, on sait que certaines maladies peuvent altérer le

bon déroulement de la croissance. C'est le cas par exemple des maladies digestives provoquant une malabsorption de la vitamine D et du calcium, de certaines cardiopathies, de maladies rénales, de maladies chromosomiques (Syndrome de Turner, Syndrome de Prader-Willy), de maladies de l'os, de cancers. De plus, des troubles de la puberté peuvent aussi nécessiter un suivi du fait des conséquences qu'ils peuvent entraîner sur la croissance. Un retard de puberté peut engendrer un retard de croissance qui se corrige lors de la survenue de la puberté. En revanche, une puberté précoce entraîne une soudure précoce des cartilages et un risque de petite taille à l'âge adulte [36].

Dans la partie I concernant le rôle de la leptine sur la croissance osseuse, on a pu différencier deux moyens que la leptine a pour agir sur la croissance osseuse : une voie centrale via le système adrénérge qui a un rôle plutôt inhibiteur, et une voie périphérique plutôt stimulatrice. La leptine agit également sur la production de GH.

Au niveau de l'hypothalamus, les neurones à GHRH et à SRIF (produisant la somatostatine) possèdent tous les deux les récepteurs à la leptine. L'action de la leptine sur les neurones à GHRH est activatrice tandis que sur ceux de SRIF est inhibitrice. Au niveau de l'hypothalamus, la leptine agit donc directement sur ces deux neurones. Elle peut également faire varier la synthèse de GHRH via les neurones à NPY. Ces neurones impliqués dans le processus qui mène au phénomène de satiété sont inhibés par la leptine, or ils stimulent la sécrétion de somatostatine, elle-même inhibant la GH.

Au niveau de l'hypophyse, la leptine possède des récepteurs (obR sur tout) sur les neurones à GH. Elle favorise la sécrétion de GH et augmente la réponse à GHRH. La synthèse de leptine au niveau de l'hypophyse par les cellules à FSH, LH ou TSH, bien que moindre que celle produite par le tissu adipeux, pourrait avoir un rôle à jouer dans la synthèse de GH, mais ceci reste une hypothèse qui reste à vérifier [5].

IV) Les répercussions des réserves énergétiques sur la puberté

La leptine est un intervenant nécessaire à la survenue de la puberté. On dit qu'elle est un des éléments permissifs à la mise en place de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, elle a un rôle à jouer directement et indirectement sur l'apparition de la puberté et des caractères sexuels secondaires. Elle a donc une incidence sur les variations d'âge de survenue de la puberté, le développement mammaire, le cycle menstruel, les variations hormonales stéroïdiennes et la croissance osseuse.

Elle possède un taux sanguin différent selon les personnes. Étant sécrétée majoritairement par le tissu adipeux, la leptinémie augmente avec l'indice de masse corporelle, elle est donc directement liée à l'état de réserve énergétique.

En cas de leptinémie extrême (soit très haute soit très basse), il paraît normal que ses fonctions sur la puberté se trouvent affectées. La présente partie s'intéresse aux troubles de la puberté chez des adolescentes avec des **réserves énergétiques hautes** à savoir des patientes atteintes d'**obésité/syndrome métabolique** (illustrations d'une **leptinémie haute**) et chez des patientes à **réserves énergétiques basses** à savoir les jeunes patientes atteintes d'**anorexie** (illustration d'une **leptinémie basse**).

1) Obésité : avance séculaire et puberté précoce

1.1 Définitions : Obésité et syndrome métabolique

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : "Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé" [37]. L'étiologie de ce trouble est multifactorielle et se caractérise par un apport énergétique supérieur à la dépense. De nombreux facteurs peuvent influencer cette balance énergétique. Parmi ceux-ci on peut citer : la génétique, l'épigénétique, certains médicaments, le microbiote, les hormones, des troubles alimentaires, l'environnement, **l'augmentation de la consommation d'aliments riches en énergie** ou encore le **manque d'exercice physique**. L'obésité n'a donc pas une cause en particulier, elle ne doit pas être vue comme une maladie unique et chaque patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge personnalisée [38].

C'est une maladie évolutive avec des complications au long terme. Ces complications peuvent être très diverses : apnée du sommeil, maladies coronariennes, thromboses,

insuffisance cardiaque, diabète, hypertension, reflux gastro-oesophagien. Ces conséquences sont désormais bien connues du public mais ce qui l'est moins ce sont les **retentissements sur la puberté** et la reproduction qui peuvent aller jusqu'à l'infertilité [38]. Il y a aussi tout un versant psychologique de cette maladie, car l'obésité est visible et peut entraîner une dévalorisation de soi, un isolement et une dépression surtout chez des personnes fragiles telles que les adolescents.

En pratique, la définition de l'OMS est trop vague pour permettre le diagnostic. La détermination de l'obésité se fait donc via des mesures. On utilise plusieurs outils pour l'apprécier. La mesure la plus connue pour l'évaluer chez un adulte est l'indice de masse corporelle, c'est à dire le poids (en kg) que divise la taille (en mètre) au carré. Chez l'**enfant** (entre 5 et 19 ans), on utilise plutôt l'**écart-type par rapport à la médiane de la courbe de croissance de référence définie par l'OMS** [37].

Ainsi selon l'OMS :

- Le surpoids est un IMC pour l'âge supérieur à un écart type au-dessus de la médiane de la croissance de référence
- L'obésité est un IMC pour l'âge supérieur à deux écarts types au-dessus de la médiane de la croissance de référence.

L'obésité est souvent associée à l'âge adulte au syndrome métabolique. En effet, c'est un trouble métabolique qui associe différentes pathologies cardiovasculaires, glucidiques et lipidiques. On l'a souvent appelé le syndrome X. La notion de syndrome métabolique est intéressante dans le fait qu'elle n'induit pas de hiérarchisation de troubles métaboliques. Elle suppose qu'ils sont tous liés sans qu'il y en ait un à l'origine et que les autres n'en sont que des conséquences. Bien que tous les obèses ne souffrent pas de syndrome métabolique, et que tous les patients qui ont le syndrome métabolique ne soient pas obèses, les connaissances actuelles sur la leptine montrent bien que les **métabolismes glucidiques et lipidiques sont liés**. Il est donc intéressant de connaître la définition de ce syndrome afin de ne pas focaliser la prise en charge sur l'obésité, mais sur l'ensemble des troubles métaboliques.

Il existe plusieurs définitions du syndrome métabolique ce qui rend difficile la comparaison des études le concernant. L'OMS a été la première à proposer des critères de définition en 1999, même si la notion de syndrome métabolique est apparue dès les années 1920. D'autres organisations ont ensuite proposé leur propre définition. C'est le cas du

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEPIII) (Figure 25) et de la Fédération International du Diabète (FID) [39].

Facteur de risque	Seuil diagnostique
Obésité abdominale	
Périmètre abdominal :	
Homme	> 102 cm
Femme	> 88 cm
↑ Triglycérides	≥ 1,5 g/L
↓ HDL-c :	
Homme	< 0,4 g/L
Femme	< 0,5 g/L
↑ PA	> 130-85 mmHg
↑ Glycémie	> 1,1 g/L

Patients présentant au moins 3 critères.

Figure 25 : Syndrome métabolique, définition selon le NCEPIII

La définition selon NCEPIII n'exige plus l'insulinorésistance comme critère obligatoire. Elle présente le syndrome métabolique comme une association d'au moins 3 troubles métaboliques [40].

La définition selon le NCEPIII date de 2001. Aucun critère n'est prépondérant sur les autres. Il faut cependant associer trois facteurs parmi les critères de la Figure 25 [40].

Il n'existe pas encore de définition consensuelle du syndrome métabolique chez l'enfant bien que de plus en plus souffrent de troubles métaboliques associés tels que obésité et diabète de type 2. Afin de pouvoir recueillir des données épidémiologiques sur les enfants, certaines études utilisent la **définition du NCEP ATP III adaptée aux enfants**, elle se caractérise par la présence de 3 facteurs sur 5 parmi [41] :

- Tour de taille > au 90e percentile selon les normes françaises de Rolland Cachera et al.
- HDL cholestérol < 10e percentile (1,03 mmol/l) en utilisant la moyenne du 10e percentile selon le NCEP Report of the expert panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents
- Triglycérides circulants > au 90e percentile (> 1,24 mmol/l) en utilisant la moyenne du 90e percentile selon l'âge
- Pression artérielle systolique > 95e percentile ou pression artérielle diastolique > 95e percentile
- Glycémie à jeun > 6,1 mmol/l et insulinorésistance fixée par le Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (Homa).

Certaines études avancent que l'obésité à l'adolescence, surtout si associée à d'autres troubles métaboliques tels que l'insulinorésistance, multiplierait par deux le risque d'accidents coronariens à l'âge adulte et par sept le risque d'athérosclérose.

A Retenir :

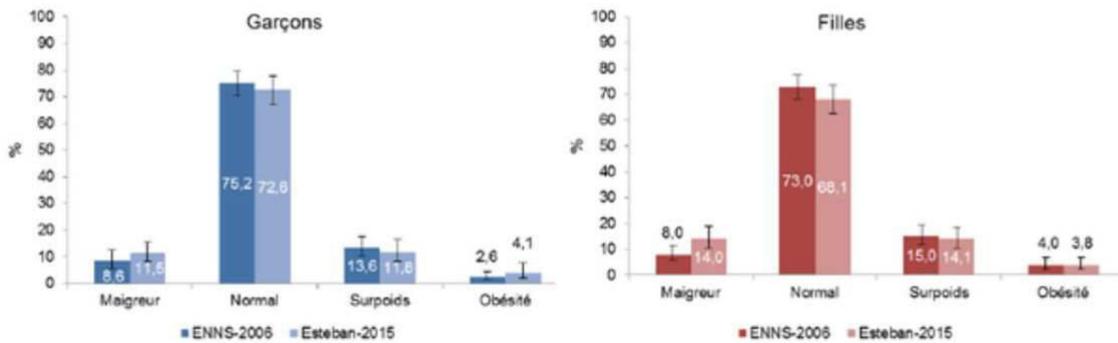
- L'obésité est multifactorielle, elle ne peut être expliquée seulement par des troubles de la leptine.
- Elle entraîne des complications notamment sur la puberté.
- Chez les enfants, elle est mesurée par rapport à la médiane de la courbe de référence définie par l'OMS.
- L'obésité est souvent associée à d'autres troubles métaboliques tel que l'insulinorésistance : la notion de syndrome métabolique adaptée aux enfants permet une vision plus globale qui ne prend plus seulement en compte le métabolisme des lipides.

1.2 Epidémiologie

Le surpoids et l'obésité ont nettement augmenté jusqu'en 2006. C'est une évolution globale, si ce n'est mondiale et qui n'exclut pas la France. L'obésité touche tout le monde : les femmes, les hommes et les **enfants**. Ainsi, en France 10 à 18 % des enfants souffriraient d'obésité. C'est un chiffre qui a doublé en 15 ans. Parmi ces enfants obèses, le pourcentage qui souffriraient d'obésité massive à quant à lui quadruplé [42]. La revue Obesity du 3 octobre 2018 alerte non seulement sur l'augmentation de l'obésité chez les enfants (d'après une étude nationale chinoise) mais aussi sur la perception de l'image de leur corps : au début de l'étude 49 % des enfants sous-estiment leur poids. Cela montre que l'obésité, devenue banale, n'est plus une source d'inquiétude. Un grand travail de prévention et d'information est nécessaire afin d'éveiller la population à ce grand problème de santé publique qu'est l'obésité.

L'étude ESTEBAN est une enquête qui a été menée durant les années 2014 à 2016 en France métropolitaine. Elle est composée de plusieurs chapitres dont un qui nous intéresse particulièrement. Il s'agit du chapitre CORPULENCE, concernant les enfants âgés de 6 à 17 ans. Elle permet de recueillir une base de données par âge et par sexe (Figure 26). Ainsi selon cette étude 17 % de cette classe seraient en surpoids dont 4 % en obésité. Elle met aussi en évidence que la prévalence de l'obésité est plus importante chez les enfants dont les parents sont les moins diplômés. En comparant les données de cette enquête avec celles de l'Étude nationale nutrition santé, réalisée en 2006, on peut dire que la prévalence du surpoids est restée globalement stable en 9 ans [43].

- **Distribution de la corpulence des enfants de 6-17 ans selon le sexe, comparaison ENNS 2006 / Esteban 2015**



La corpulence rend compte de l'Indice de masse corporelle (IMC) exprimé selon 4 classes (références IOTF-2012) : maigreur (courbe de centiles en dessous de 18,5 à 18 ans), normal, surpoids (courbe de centiles entre 25,0 et 29,9 à 18 ans) et obésité (courbe de centiles atteignant 30,0 à 18 ans).

Figure 26 : Comparaison ENNS 2006/ Esteban 2015

En comparant les données recueillies lors des études ENNS et ESTEBAN, effectuées à 10 ans d'intervalle, on remarque que l'obésité est restée globalement stable que ce soit chez les filles ou les garçons [43].

Selon une étude parisienne de 2006, évaluant 304 enfants obèses, 15,9 % souffraient de syndrome métabolique selon la définition adaptée du NCPATPIII [41].

Certains enfants sont plus à risque de développer un syndrome métabolique ou du moins des troubles métaboliques :

- C'est le cas par exemple de l'enfant né avec un petit poids (inférieur au troisième percentile). En effet un retard de croissance intra-utérin pourrait être un facteur de risque de développer un syndrome métabolique, ou des troubles cardiovasculaires à l'âge adulte. Un enfant né avec un poids < 2,5kg aurait plus tendance à l'insulinorésistance qu'un enfant né avec un poids normal.
- A son opposé, l'enfant né avec un poids élevé, et né d'une mère diabétique pourrait quant à lui souffrir de troubles cardiovasculaires une fois plus âgé sans toutefois souffrir d'obésité.

Ces deux situations sont donc à surveiller avec d'autant plus de précautions [44].

A Retenir :

- Le surpoids et l'obésité ont nettement augmenté jusqu'en 2006.
- Depuis, la prévalence reste haute mais stable.
- L'obésité n'inquiète plus, il y a un gros travail d'informations et de prévention
- 16% des patients obèses présentent déjà des troubles métaboliques associés.

1.3 Impact sur la puberté

1.3.1 Âge de la puberté

L'âge de la puberté n'est pas un événement que l'on puisse prédire avec précision. Effectivement, de nombreux facteurs interviennent, ils sont notamment génétiques mais aussi environnementaux. Parmi ces critères on peut citer les habitudes alimentaires, l'état nutritionnel, l'état de stress de l'organisme (ce qui expliquerait l'augmentation des pubertés précoces chez les enfants adoptés) ou encore les perturbateurs endocriniens [45] (Figure 27). Cependant de nombreuses études tendent à démontrer que l'avance pubertaire générale rencontrée depuis quelques années (= avance séculaire de la puberté) ne peut être écartée de l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les jeunes enfants. Or, on sait que chez ces enfants obèses **les taux de leptine, ghréline, insuline et stéroïdes sont supérieurs aux autres enfants**, ce qui peut expliquer un état permissif à la puberté plus précoce.

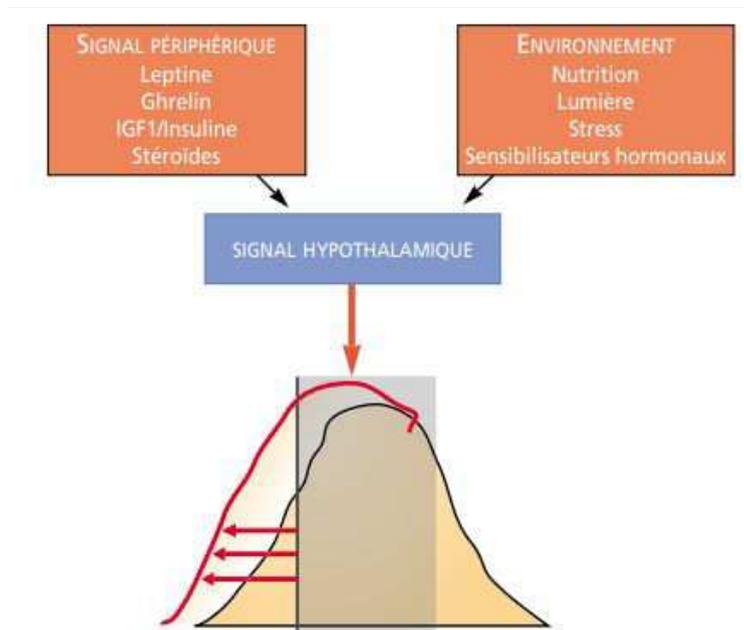


Figure 27 : Avancée du signal hypothalamique

L'avance séculaire de la puberté aurait pour cause différents facteurs : stress, lumière (via la mélatonine), perturbateurs endocriniens. Elle aurait aussi pour cause des modifications du taux de certaines hormones comme la leptine, ghréline, stéroïdes et insuline. Or ces hormones sont justement modifiées en cas d'obésité [45].

Aux Etats-Unis, l'étude épidémiologique de Lee en 1980 annonce en moyenne l'apparition du développement des seins à 11,2 ans alors que celle de Herman-Giddens en 1997 annonce 9,9 ans [46].

En France c'est l'étude "Analyse du comportement sexuel des jeunes" effectuée en 1994 qui a permis d'obtenir des données sur l'avance pubertaire. Ainsi selon cette étude, en 150 ans, l'âge d'apparition des premières règles serait passé de plus de 15 ans à 12,6 ans en 1994 [47] (Figure 28).

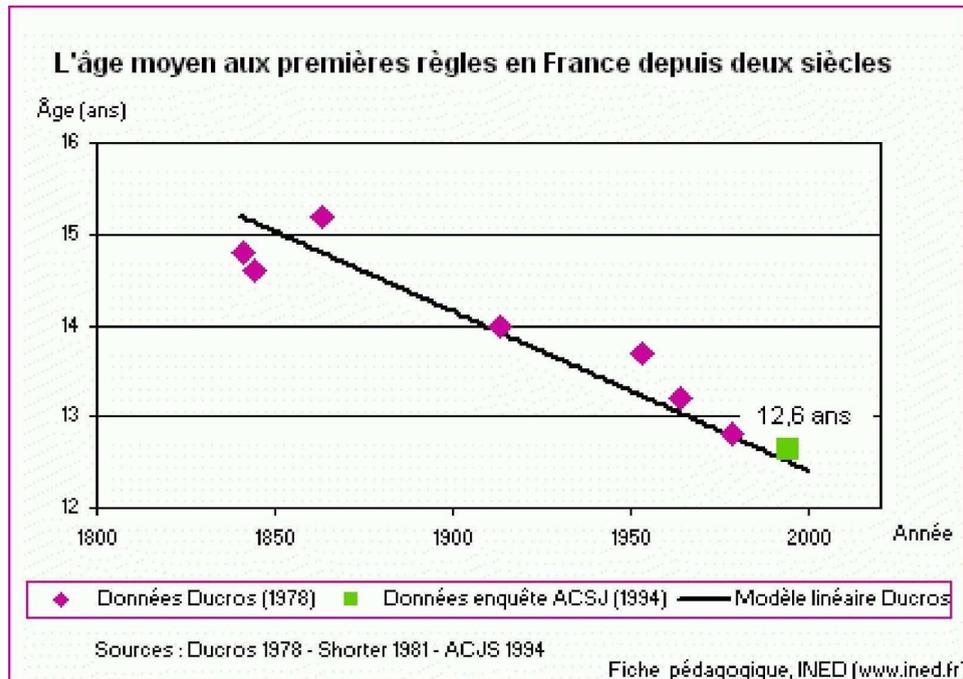


Figure 28 : Evolution de l'âge des premières règles

Sur ce graphique on s'aperçoit que l'âge moyen des premières règles suit une diminution linéaire depuis les années 1850. En effet on passe d'en moyenne 15 ans en 1850 à 12,6 ans en 2000 [46].

D'autres études permettent d'affirmer que cette évolution est mondiale, avec une avance pubertaire plus marquée dans certaines régions. Elle est par exemple plus affirmée au Nord de l'Europe qu'au Sud avec une avance de 0,3 ans tous les 10 ans en moyenne dans le Nord et de 0,12 ans tous les 10 ans dans le Sud (dont la France). Il existe aussi des différences au sein même d'un pays. Par exemple, la puberté est d'autant plus précoce que le niveau socio-économique est élevé. Également, les enfants adoptés, surtout après adoption tardive (après 5 ans) sont à risque de développer une puberté précoce. Ces enfants sont donc à surveiller avec particulièrement d'attention [45].

Cependant, il est à noter que l'avance pubertaire **n'est pas pathologique**. Pour rappel la puberté précoce chez la jeune fille est définie par l'apparition des caractères sexuels secondaires (notamment le développement mammaire) avant 8 ans. Dans les études précédemment citées, l'avance de l'apparition des règles et du développement

qu'en cas d'IMC normal, il y a un phénomène de leptinorésistance qui empêche l'action anorexigène de la leptine, ce qui augmente l'hyperphagie et l'obésité.

L'augmentation du taux de leptine favorise l'état permissif précoce de la puberté, en effet, la leptine via l'activation des neurones à Kisspeptine et Neurokinine B stimule les neurones à GnRH nécessaires à la mise en route de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Également, la leptine exerce une régulation négative sur les neurones inhibant l'activation des neurones à GnRH comme les neurones NPY. Par ailleurs, la mise en place de la puberté permet une augmentation des taux d'oestrogènes qui à leur tour influencent le taux de leptine par une régulation positive.

Enfin, l'imprégnation oestrogénique liée à la mise en place précoce de la puberté favorise à son tour l'obésité par son rôle dans la production des graisses.

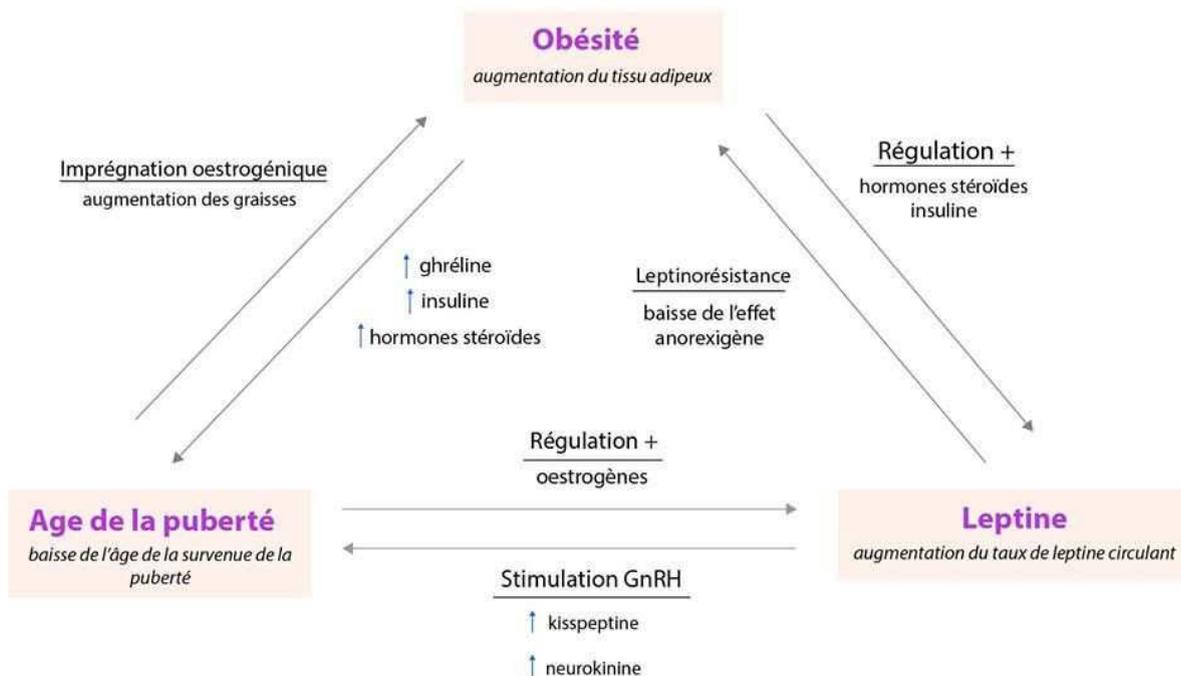


Figure 30 : Récapitulatif des connaissances liant l'obésité, la leptine et l'âge pubertaire

A Retenir :

- Chez les enfants obèses, la puberté apparaît plus tôt (12 ans vs 15 ans) mais n'est pas pathologique.
- La leptine, ghréline, insuline, stéroïdes influencent la survenue de la puberté et sont augmentés en cas d'obésité.

1.3.2 Taux de leptine

Le taux moyen de leptine chez la femme adulte varie autour de 7 ng/mL (entre 4 et 12 ng/mL). Chez les enfants, l'évaluation est plus difficile puisque le taux varie en fonction de l'âge, du sexe et du stade pubertaire de l'enfant. Des tables statistiques ont été établies afin de permettre de situer la leptinémie en fonction de l'âge (Figure 31). En cas de surcharge pondérale important la leptinémie est soit augmentée soit diminuée selon le type d'obésité.

Age	Percentiles for girls								
	1	3	10	25	50	75	90	97	99
Adiponectin									
3.0- < 3.9	5.04	6.14	7.87	9.95	12.67	15.85	19.31	22.74	25.70
4.0- < 4.9	4.51	5.59	7.30	9.38	12.13	15.37	18.74	22.49	25.57
5.0- < 5.9	4.02	5.06	6.75	8.83	11.60	14.92	18.38	22.27	25.47
6.0- < 6.9	3.55	4.56	6.22	8.29	11.09	14.47	18.04	22.07	25.41
7.0- < 7.9	3.12	4.09	5.71	7.77	10.60	14.05	17.72	21.91	25.39
8.0- < 8.9	2.71	3.64	5.22	7.26	10.11	13.64	17.43	21.77	25.40
Leptin									
3.0- < 3.9	0.71	0.87	1.16	1.59	2.28	3.28	4.54	6.18	7.70
4.0- < 4.9	0.67	0.83	1.13	1.59	2.34	3.49	4.97	6.95	8.81
5.0- < 5.9	0.63	0.79	1.10	1.57	2.40	3.71	5.45	7.83	10.10
6.0- < 6.9	0.58	0.74	1.06	1.55	2.45	3.93	5.97	8.84	11.62
7.0- < 7.9	0.54	0.70	1.01	1.52	2.49	4.15	6.54	9.99	13.40
8.0- < 8.9	0.50	0.65	0.95	1.48	2.51	4.37	7.13	11.31	15.48

Figure 31 : Références des taux de leptine chez les enfants

Taux de leptine selon la distribution statistique chez des enfants non obèses en ng/ml [48].

Dans le cas de l'obésité commune, la leptine est augmentée modérément suivant la taille du tissu adipeux de la jeune fille. En effet, le tissu adipeux est le principal sécréteur de leptine, plus ce tissu est important, plus la sécrétion de leptine est augmentée. Cependant, une augmentation de leptine, hormone anorexigène devrait justement limiter l'apport en calorie et diminuer la prise alimentaire. Or chez ces patients, la réponse à la leptine n'est pas assez efficace. C'est ce qu'on appelle la leptinorésistance. Comme pour le diabète avec l'insulinorésistance, lors d'une obésité, la leptine n'est pas assez efficace ou pas assez bien reconnue par ses récepteurs. Cette leptinorésistance ne serait pas due à une mutation sur le gène de la leptine mais au polymorphisme des séquences non codantes à proximité et notamment des promoteurs. Dans ce type d'obésité, l'apport en leptine médicamenteuse est inutile.

Une étude tunisienne datant de 2007, a comparé les paramètres biologiques d'enfants de 6 à 10 ans obèses et non obèses. Selon cette étude la leptinémie des enfants obèses était de $19,95 \pm 0,16$ ng/mL tandis que celle des enfants non obèses de $5,25 \pm 1,41$ ng/mL, montrant bien une différence significative de leptinémie [49].

On distingue l'obésité traditionnelle de l'obésité monogénique (il existe une mutation soit sur le gène de la leptine, soit sur son récepteur soit sur ses gènes cibles). Le taux de leptine est soit très bas, voir nul lors d'une mutation sur le gène ob (<1 ng/mL) ou bien très haute lors d'une mutation sur le gène db (>500 ng/mL). Ce type d'obésité est très rare (1/1000 des obésités de l'enfant) et se traduit par une obésité massive dès la plus petite enfance. Cependant, l'apport de leptine médicamenteuse (lors d'une mutation sur le gène de la leptine exclusivement), permet de rétablir un poids normal, et permet le rétablissement des fonctions de l'organisme modulées par la leptine [50].

A Retenir :

- Chez les enfants le taux de leptine varie en fonction de l'âge, du sexe et du stade pubertaire. Le taux de leptine moyen pour des enfants non obèses varie de 2 à 7 ng/mL.
- Lors d'une obésité commune (cas le plus fréquent) la leptinémie est augmentée suivant la taille du tissu adipeux. En moyenne le taux de leptine est de 20 ng/mL.
- Lors d'une obésité causée par une mutation sur le gène ob, la leptinémie est <1 ng/mL.
- Lors d'une obésité causée par une mutation sur le gène db, la leptinémie peut atteindre 500 ng/mL.

1.3.3 Sur le cycle

La leptine possède un rôle permissif sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, l'organisme permet la reproduction seulement si les réserves énergétiques sont suffisantes pour atteindre le terme d'une grossesse. Chez une personne de poids normal, la leptine stimule les neurones à Kisspeptine ce qui induit une augmentation de la sécrétion de GnRH par son neurone. Elle inhibe aussi les neurones NPY qui ont une action cette fois inhibitrice sur la sécrétion de GnRH. Le neuropeptide Y induit des troubles de la pulsativité du GnRH. Or, chez les patients obèses, on remarque une **avancée de l'âge pubertaire** associée à des **troubles du cycle**.

La leptinorésistance associée à l'obésité provoque une perte relative de la fonction de la leptine. Il en résulte une moindre inhibition du NPY qui interfère avec la pulsativité de GnRH. C'est justement cette pulsativité qui permet la mise en place de cycles réguliers et fonctionnels. L'augmentation de l'effet de NPY provoque des troubles du cycle qui se traduisent par une oligoménorrhée et une fertilité diminuée [51].

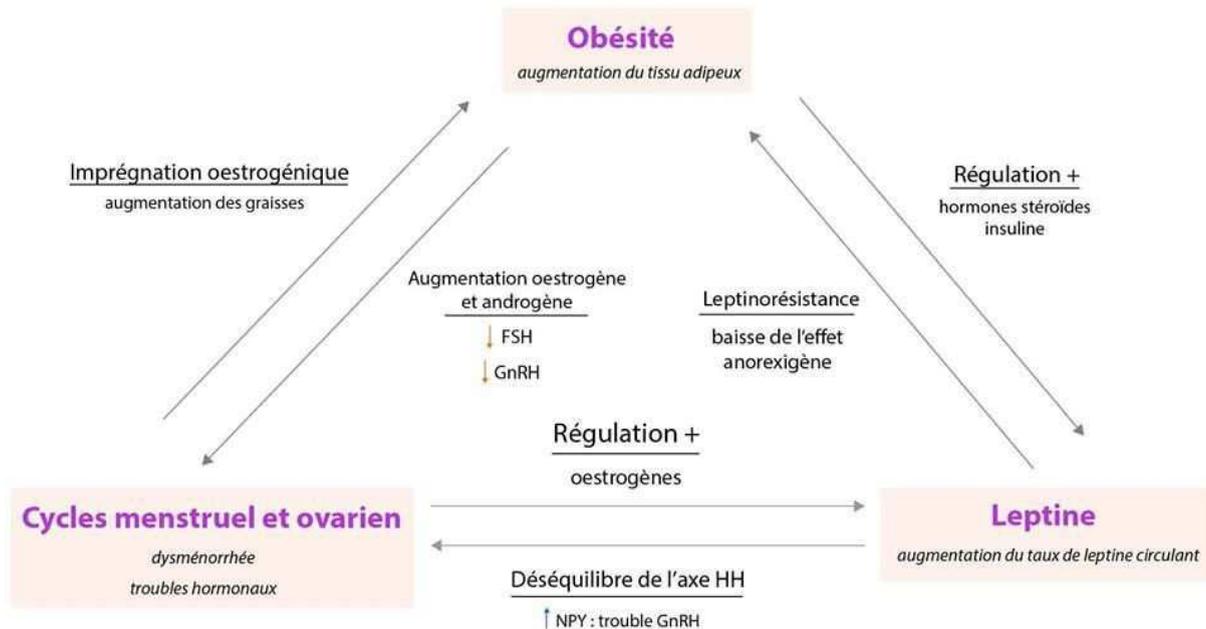


Figure 32 : Récapitulatif des connaissances liant l'obésité, la leptine et l'âge pubertaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire fonctionne grâce à un équilibre hormonal fragile que l'obésité peut troubler de différentes façons :

- Premièrement, les troubles métaboliques (dont l'**hyperleptinémie**, **insulinorésistance**) dont ils souffrent peuvent provoquer des troubles : l'hyperleptinémie agit directement sur le système hypothalamo-hypophysaire comme vu précédemment via le NPY, ce qui induit oligoménorrhée et infertilité [51]. Également, l'insulinorésistance provoque une baisse de SHBG (Sex Hormon Binding Globulin), ce qui provoque une augmentation de la production des androgènes ainsi que l'augmentation de leur fraction libre sanguine [52].
- Deuxièmement, l'**hyperandrogénie** liée à l'obésité fragilise l'équilibre dont a besoin l'axe hypothalamo-hypophysaire pour fonctionner. Chez une personne obèse, le tissu adipeux produit beaucoup d'oestrogènes via l'aromatisation des androgènes. Ces oestrogènes vont effectuer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRh. De plus, l'oestrogène diminue la sécrétion de FSH ce qui induit une diminution de la croissance folliculaire et la baisse de l'aromatisation des androgènes en oestrogènes. La quantité importante d'oestrogènes va aussi augmenter la sécrétion de LH ce qui a pour conséquence l'augmentation de la production d'androgène [51].

- Enfin, bien que le syndrome des ovaires polykystiques ne touche pas que des femmes en surpoids ou obèses, la clinique de ce syndrome (acné, hirsutisme, troubles du cycle, anovulation) est aggravée chez les femmes avec un IMC > 25, augmentant l'infertilité souvent associée à ce syndrome [52].

A Retenir :

- Les troubles du cycle sont fréquents chez les jeunes filles obèses (notamment oligoménorrhée).
- La leptinorésistance désinhibe les neurones à NPY ce qui modifie le rythme de sécrétion de GnRH.
- Les hormones sont perturbées avec une quantité plus importante d'androgènes et d'oestrogènes ce qui conduit à un rétrocontrôle de l'axe HH modifié.

1.3.4 Sur la croissance osseuse

Les jeunes filles en surpoids ou obèses atteignent de façon générale un âge pubertaire plus précocement que les autres filles de leurs âges. Le pic de croissance à l'adolescence est lié en partie aux hormones stéroïdes ce qui peut expliquer qu'elles soient plus grandes que celles n'ayant pas entamé leur puberté. Souvent, on associe une puberté avancée avec une croissance rapide mais courte qui provoque une taille définitive basse. Or il est nécessaire de différencier deux profils de puberté afin de prédire l'impact sur la taille définitive. On sépare la **puberté normalement évolutive** et la **puberté rapidement évolutive**. Dans le cas de l'avance pubertaire due à une surcharge pondérale, la plupart des jeunes filles sont de profils normalement évolutifs. La différence entre les deux profils est le pic de croissance pubertaire : il varie en fonction de l'âge du début et de la durée de la puberté. Les jeunes filles en surpoids ou obèses avec une avance pubertaire ont leur pic de croissance pubertaire plus tôt, c'est-à-dire qu'elles seront plus grandes que leurs camarades n'ayant pas commencé leur puberté mais leurs tailles définitives seront similaires car leur pic est moins long (Figure 33) [47].

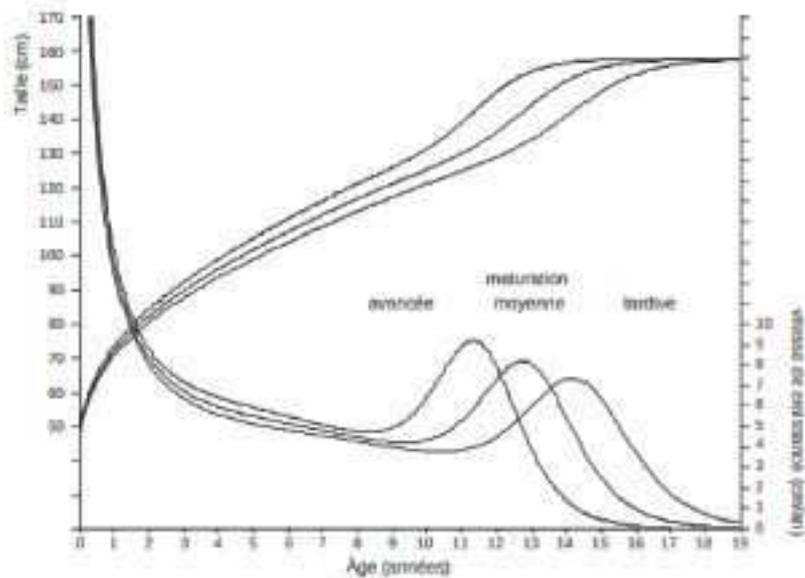


Figure 33 : Pics pubertaires et tailles

Ce graphique représente deux paramètres différents : sur l'abscisse à gauche, la taille en fonction de l'âge et sur celle de droite la vitesse de croissance en fonction de l'âge. Ces deux paramètres ont été mesurés chez des patientes à puberté avancée, à maturation moyenne et à puberté tardive avec la même taille à la naissance et la même taille définitive. Ici, les profils pubertaires sont tous normalement évolutif. Ce qui est important à notifier est que quel que soit l'âge, la taille définitive est la même, ce qui change c'est le pic pubertaire. Ils sont identiques pour les patientes à maturation moyenne et tardive, ils sont juste décalés dans le temps. En revanche pour la patiente à puberté avancée, le pic pubertaire est plus intense mais moins long, ce qui explique la taille définitive identique [47].

En revanche, les patientes souffrant de puberté précoce (pathologique) ont souvent un pic de croissance pubertaire rapidement évolutif, avec une soudure des cartilages de croissance précoce. Elles seront au début de leur puberté plus grande que les autres enfants de leurs âges, cependant, la croissance se termine précocement avec pour conséquence une taille définitive plus petite que des enfants des mêmes âges (Figure 34) [47].

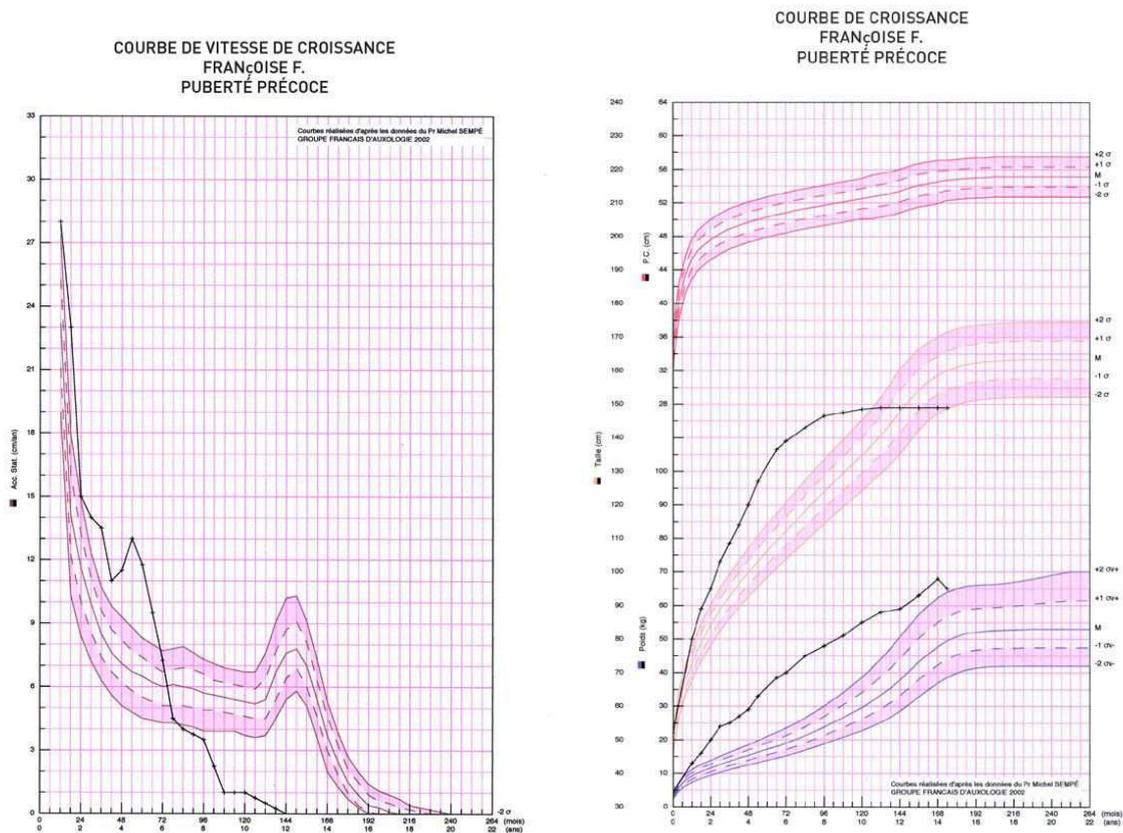


Figure 34 : Puberté rapidement évolutive et taille

Ces graphiques représentent pour le premier la vitesse de croissance selon le temps, tandis que le deuxième représente la taille et le poids selon le temps. Ici, il s'agit d'une patiente à puberté précoce, elle a un profil pubertaire rapidement évolutif. Le pic pubertaire visible sur le premier graphique arrive précocement et est très court, cela a pour conséquence de stopper la courbe de croissance et la prise de poids. Les variations de taille et de poids sont visibles sur le deuxième graphique [53].

Chez les patientes obèses ou en surpoids, il a donc été constaté une croissance accélérée avec un avancement de l'âge osseux. Cependant cette croissance semble être indépendante du taux de GH. En effet, la sécrétion de GH est amoindrie chez ces jeunes filles, et elle est caractérisée par une demi-vie plus courte. Cette diminution de GH peut être expliquée par plusieurs raisons :

- La ghréline est diminuée,
- Le taux d'insuline est élevé, or l'insuline régule négativement la sécrétion de GH,
- La leptinorésistance centrale ne permet plus de réguler positivement GHRH et n'inhibe plus suffisamment la somatostatine.

Bien que la GH soit abaissée, le taux d'IGF-1 est quant à lui normal voir élevé. Ici aussi plusieurs explications peuvent être avancées :

- Malgré un taux de GH faible, GHBP est augmentée ce qui limiterait la baisse de complexes GH-GHBP nécessaires à la sécrétion d'IGF-1,

- L'insuline active les mêmes tyrosines kinases que IGF-1, il y a augmentation de l'activation des récepteurs à IGF-1 par l'insuline,
- L'insuline diminue IGF-BP1 et IGF-BP2, il y a donc augmentation de la biodisponibilité de IGF1.

Lors d'un IMC élevé, la leptinorésistance centrale ne permet plus à la leptine d'exercer son rôle central sur les cellules osseuses ni sur la sécrétion de GH. Cependant, elle continue son activité ostéogénique par la voie périphérique :

- Aromatisation des androgènes en estrogènes via l'activation des enzymes 17 αhydroxylase et 17,20 lyase,
- Stimulation locale de l'expression des récepteurs à IGF-1
- Différenciation des cellules souches en ostéoblastes
- Diminution de la synthèse de RANKL et diminution de l'activité des ostéoclastes.

Tous ces éléments sont en faveur d'une croissance rapide chez la personne obèse (Figure 35).

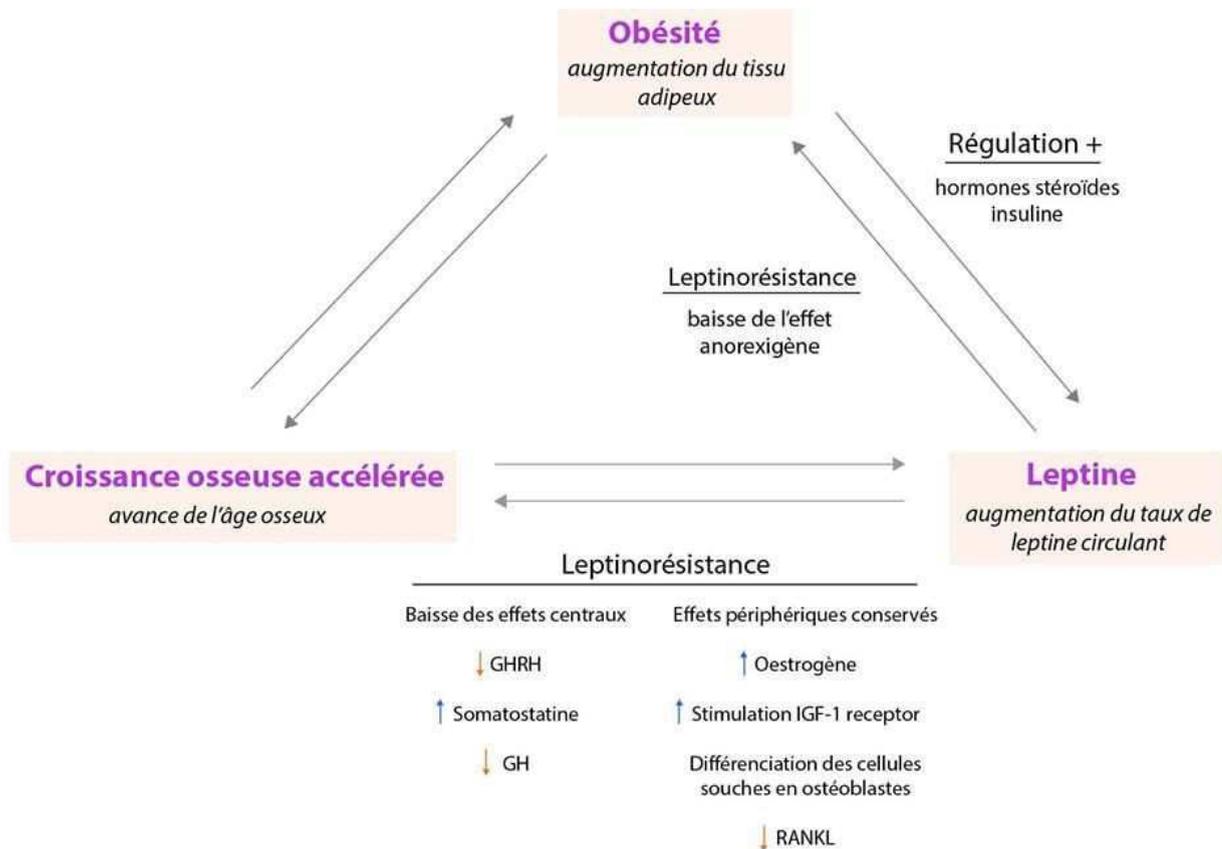


Figure 35 : Récapitulatif des connaissances liant l'obésité, la leptine et la croissance osseuse

A Retenir :

- Les jeunes filles souffrant d'obésité grandissent plus vite mais ne sont pas plus grandes à l'âge adulte.
- Elles sont majoritairement de profil normalement évolutif, non pathologique
- La leptine agit essentiellement par son action périphérique (leptinorésistance centrale).
- L'insuline permet l'action de l'IGF-1 malgré le faible taux de GH.

1.4 Prise en charge éventuelle

L'avance séculaire de l'âge de la puberté associée à une surcharge pondérale bien que réelle n'est pas pathologique. Il faut donc différencier l'avance pubertaire qui ne nécessite pas de prise en charge particulière si ce n'est celle de l'obésité, à la puberté précoce, pathologique et nécessitant surveillance et prise en charge. La puberté précoce peut avoir d'autres causes qu'une surcharge pondérale, il faudra avant tout rechercher l'étiologie.

1.4.1 Prise en charge du surpoids

Dans tous les cas, que ce soit une avance séculaire ou une puberté précoce, on prendra en charge l'obésité/le surpoids.

Sur le plan médicamenteux, la prise en charge de l'obésité infantile est limitée. Cependant l'institut Cochin travaille actuellement sur les endospanines et en particulier l'endospanine 1. Selon leurs recherches l'endospanine 1 piège les récepteurs OB-R au sein du cytoplasme et ne peuvent donc pas être exprimées à la surface cellulaire. En bloquant l'endospanine 1, on favoriserait le nombre de récepteur à la leptine à la surface cellulaire. Cette découverte prouve que l'on a encore beaucoup de travail de recherche à effectuer pour connaître toute la physiologie de l'obésité. De futurs traitements médicamenteux ne sont donc pas à exclure [54].

1.4.2 Traitement médicamenteux de la puberté précoce

Contrairement à l'avance séculaire de la puberté qui n'a pas de prise en charge hormis celle de l'obésité, en cas de puberté précoce, dans certaines situations, il y a nécessité d'instaurer un traitement ainsi qu'une surveillance.

Le diagnostic de la puberté précoce est avant tout clinique : c'est l'apparition des caractères sexuels secondaires avant 8 ans. C'est souvent la thélarche (apparition du développement mammaire) associée à une augmentation de la vitesse de croissance qui alerte. Des changements comportementaux peuvent aussi apparaître.

Des examens complémentaires sont ensuite nécessaires. L'un des plus fréquents est l'estimation de l'âge osseux à partir d'une radiographie de la main et du poignet. C'est possible grâce à l'atlas de Greulich et Pyle, l'os pisiforme (1) est visible sur la radiographie à partir de 8 ans et 10 mois chez la jeune fille tandis que le sésamoïde du pouce (2) ne l'est qu'à partir de 11 ans (Figure 36) [45].

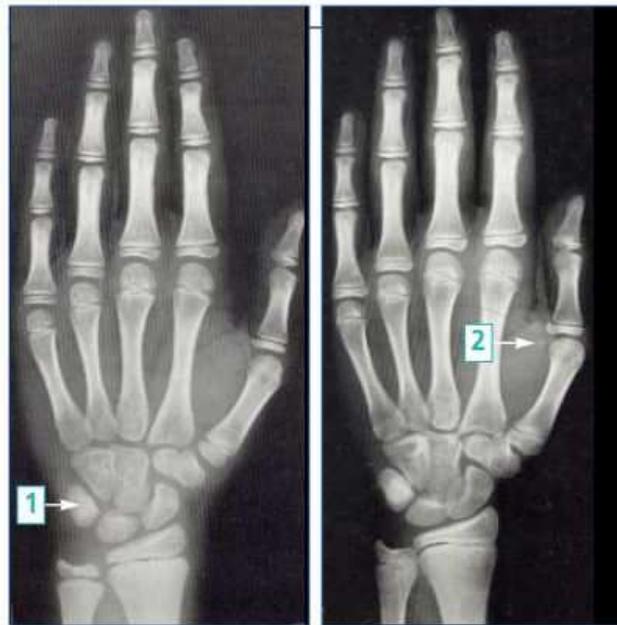


Figure 36 : Radiographie de la main

Lors de la suspicion de puberté précoce, la radiographie de la main et du poignet permet d'établir l'âge osseux du patient. [45].

Un autre examen complémentaire consiste en l'échographie pelvienne afin d'estimer l'imprégnation de l'utérus par les oestrogènes. En effet sous l'effet de cette hormone l'utérus va devenir piriforme, il augmente de taille (> 36mm), et il y a apparition d'une ligne endocavitaire.

Des dosages peuvent être aussi effectués : on effectue un test au LHRH et on dose la réponse de LH ; si on obtient un pic de LH on est probablement dans le cas d'une puberté précoce d'origine centrale. Les dosages des hormones stéroïdes et de LH urinaires peuvent aussi donner des indices.

La dernière étape consiste en une IRM, afin de mesurer le volume de l'hypophyse et d'éliminer une possible tumeur [45].

Une puberté précoce peut avoir plusieurs étiologies. Chez les jeunes filles c'est souvent idiopathique mais il faut tout de même rechercher les causes possibles ; tumeurs du système nerveux central, radiothérapies cérébrales, maladies infectieuses ou inflammatoires, maladies congénitales ou malformatives. Si une cause est trouvée, il faut bien sur la traiter avant d'envisager une prise en charge pour la puberté précoce.

En cas de puberté précoce idiopathique, un traitement pour stopper la puberté peut être mis en place. Il s'agit d'analogues du GnRh. La prise en charge est systématique lorsque la puberté se déclenche avant 6 ans. Entre 6 et 8 ans c'est surtout l'état de l'évolution de l'âge osseux qui détermine s'il y a prise en charge ou non, la décision est prise au cas par cas. Les molécules utilisées sont la tryptoréline et la leuproréline sous forme retard 28 ou 90 jours. Elles s'injectent en intramusculaire ou sous-cutanée. Les effets indésirables sont rares et consistent en des céphalées, des troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleurs et allergie au solvant.

Lors de l'arrêt du traitement la survenue de la puberté apparaît dans les 8 mois à 1 an.

Une surveillance médicale accrue au long terme est fortement recommandée pour ces jeunes notamment pour une vigilance au niveau du poids corporel (surtout la masse grasse), de la minéralisation osseuse (ils ont souvent besoin de supplémentation en calcium), et de l'hyperandrogénie (20% des jeunes filles ayant eu une puberté précoce souffre du syndrome des ovaires polykystiques) [45].

1.4.3 Prise en charge psychologique - puberté précoce

La survenue de la puberté est une étape difficile psychologiquement pour un jeune. La puberté s'accompagne de changements physiques mais aussi comportementaux : troubles du sommeil, hyper-sensibilité, état d'opposition avec les proches. Cette étape est d'autant plus difficile quand elle est asynchrone avec les jeunes du même âge. Ainsi, la délinquance et les troubles de l'adaptation sociale augmenteraient chez les jeunes ayant débutés leur puberté en décalé par rapport aux autres. Également, la puberté précoce augmente les comportements à risque comme l'usage de drogue, d'alcool ou des rapports sexuels non protégés. La puberté précoce peut donc nécessiter une prise en charge

psychologique, surtout si elle est associée à une surcharge pondérale qui peut entraîner une dépréciation de soi et une dépression. [55].

1.5 Conclusion

Le taux de leptine est plus important chez les patientes obèses que chez les patientes à IMC normal. Cette obésité est associée à une leptinorésistance. Le taux important de leptine dans le sang des patientes obèses peut expliquer l'avance pubertaire car la leptine est un facteur permissif de la survenue de la puberté. Les personnes en surpoids ou obèses ont donc une puberté plus précoce que des personnes à IMC normal. Aussi, les troubles du cycle sont plus fréquents chez les personnes obèses. Il peut arriver que cette avance pubertaire devienne pathologique, dans ce cas on parle de puberté précoce. La patiente obèse et souffrant de puberté précoce est prise en charge par un traitement médicamenteux, en plus de la prise en charge nutritionnelle et psychologique.

2) Anorexie : interruption de la puberté

Toute dénutrition sévère peut entraîner des troubles du déroulement de la puberté allant parfois jusqu'à l'absence de sa survenue. Le meilleur exemple pour illustrer les conséquences de ce statut nutritionnel sur la puberté est l'anorexie. En effet l'aménorrhée est un élément diagnostique à part entière de cette maladie, causée par l'état de maigreur extrême que les patientes s'imposent.

2.1 Définitions : troubles du comportement alimentaire et anorexie

L'anorexie est une conduite **volontaire de restriction de la prise alimentaire**. Le patient refuse de prendre du poids, le corps est amaigri et dénutri. Cette maladie est associée à une **dysmorphophobie**, c'est-à-dire une altération de la perception de l'image du corps.

Le diagnostic se pose selon quatre critères (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders") :

- Refus catégorique de maintenir un poids minimal en fonction de la taille et de l'âge,
- Peur de prendre du poids,
- Altération de la perception de la forme du corps,

- Pas de survenue de puberté, ou chez les femmes post-pubères, une aménorrhée sur 3 cycles.

Il existe deux types d'anorexies :

- L'anorexie restrictive : dans ce cas la maigreur est liée à la restriction alimentaire et à l'hyperactivité physique,
- L'anorexie-boulimie, qui est en plus liée à des vomissements provoqués, l'utilisation de diurétiques ou de laxatifs. On parle de comportements de purge.

A ces définitions, on peut rajouter une autre classe d'anorexie : l'anorexie subsyndromique. C'est un type d'anorexie qui ne répond pas strictement aux critères de définition. Elle est considérée comme une forme mineure de cette maladie [56].

En plus des troubles somatiques liés à la dénutrition (maigreur extrême, troubles digestifs, cardiaques etc...), l'anorexie est caractérisée par des complications sur la quasi-totalité des sécrétions hormonales telles que l'**hypoinsulinémie**, **hypoleptinémie**, **hypothyroïdie**, **hypercortisolémie**, **hypogonadisme**, **baisse de l'activité somatotrope**.

A Retenir :

- L'anorexie se caractérise par une restriction volontaire de la prise alimentaire.
- Les sensations de faim et de satiété sont intactes.
- Quasiment toutes les sécrétions hormonales sont perturbées.

2.2 Prévalence

L'anorexie peut toucher tout le monde : hommes, femmes, enfants, quel que soit leur âge. Cependant elle reste une maladie touchant essentiellement les **adolescentes** et les jeunes femmes : le sexe ratio est de 9 femmes pour 1 homme. Sa prévalence mondiale est comprise entre 0,9 et 1,5 % des femmes, avec un pic à 14 ans et un pic à 18 ans. La moyenne d'âge des malades étant de 17 ans. Les formes subsyndromiques sont plus nombreuses et peuvent atteindre 5% de la population mondiale [57].

L'adolescence est une période critique car c'est une période de modifications physiques et psychologiques qui peuvent favoriser l'apparition de cette maladie chez des personnes à risques. Toutes les catégories sociales sont représentées avec une petite majorité des catégories sociales moyennes à riches. Ce sont essentiellement des jeunes

filles avec des historiques familiaux et alimentaires banaux mais très attachées à l'autorité et l'affection parentale. A l'adolescence, il y a **rejet de la puberté**, une angoisse de la sexualité, une peur de prise d'indépendance vis à vis des parents et un problème identitaire [58].

Une phase d'anorexie dure 1,5 à 3 ans en moyenne. Après 5 ans, on estime que deux tiers des malades ont guéri, après 5 ans on ne parle plus de phase anorexique mais d'anorexie chronique. La survenue précoce de phase d'anorexie ainsi que l'anorexie chronique sont de mauvais pronostic. 5% des malades décèdent, la majorité d'entre eux dans l'année qui suit la prise en charge par hospitalisation. Le décès est en majorité dû aux complications somatiques, néanmoins, dans 27% des cas il s'agit d'un suicide [57].

L'anorexie est davantage retrouvée dans certains milieux notamment celui du **sport** et de la **mode**. En revanche, bien que différentes études aient été faites, on ne sait pas si ce sont ces milieux qui causeraient l'émergence de troubles du comportement alimentaire chez les jeunes filles les fréquentant ou si ce sont des milieux qui attirent des adolescentes déjà atteintes ou prédisposées à ce genre de trouble. L'anorexie chez les sportives peut avoir pour origine un type d'anorexie particulier : on parle d'**anorexie athlétique**. La perte de poids est d'abord voulue pour gagner en performance chez des personnes qui n'ont a priori aucun problème de poids. Cela favorise la progression vers l'anorexie mentale : la perte de poids est ensuite voulue dans un objectif esthétique.

Les sports les plus atteints sont les sports d'esthétisme (danse, gymnastique ...) et les sports à catégories de poids (arts martiaux, lutte...) où les sportives disent particulièrement subir la pression des entraîneurs et des parents. On retrouve d'autant plus cette maladie dans les sports jugées que dans les sports mesurés. Aussi, les professionnels ou pratiquant le sport en concours/compétitions sont plus à risque de développer un trouble du comportement alimentaire que les amateurs.

Les complications de l'anorexie sont particulièrement dramatiques chez les sportives, notamment les **complications osseuses** car la croissance est ralentie, les fractures et autres blessures fragilisent d'autant plus le squelette et la minéralisation osseuse [59].

A Retenir :

- L'anorexie est surtout une maladie touchant les jeunes filles à l'adolescence.
- Les milieux du sport et de la mode sont particulièrement représentés.
- Les complications somatiques et psychologiques sont désastreuses et peuvent être fatales.

2.3 Impacts sur la puberté

2.3.1 Âge pubertaire

De manière générale, les femmes avec un IMC bas ont une puberté **plus tardive** que les femmes avec un IMC élevé, sans que cela soit pathologique pour autant. C'est le taux de masse grasse qui est important car c'est le tissu adipeux qui sécrète la leptine. On estime qu'il existe un **seuil** au-delà duquel la concentration de leptine signale à l'axe hypothalamo-hypophysaire qu'il peut se réactiver. Ce seuil est variable d'une personne à une autre.

Le retard pubertaire est défini par l'absence de développement mammaire à 13 ans. Ce retard peut être d'origine périphérique ou bien centrale. Quand on ne connaît pas la cause on parle de retard pubertaire simple. Dans le cas de l'anorexie, lorsque l'aménorrhée est **primaire** on peut parler de **retard pubertaire**, dans ce cas il est hypogonadique hypogonadotrope ; d'origine centrale. En revanche lorsque la maladie apparaît chez une femme déjà pubère, il n'y a pas de retard de puberté mais interruption de celle-ci par l'interruption du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire [60].

L'âge pubertaire d'une patiente anorexique dépend de **l'âge d'apparition de la maladie**. L'apparition de la maladie chez une femme post-pubère conduira à l'arrêt des menstruations, une diminution des caractères sexuels secondaires sans avoir d'atteinte sur sa taille. L'apparition chez une jeune fille en pleine puberté conduira à l'arrêt de celle-ci : aménorrhée primaire ou secondaire, disparition des caractères sexuels secondaires et arrêt de la croissance.

L'aménorrhée est en majorité concomitante au début de la maladie (dans 55% des cas). L'aménorrhée peut donc être primaire si la jeune fille n'a jamais été réglée ou secondaire (dans ce cas arrêt des règles). Parfois l'absence de règle peut apparaître avant la maladie (15% des cas) ou bien après (30% des cas). Cette aménorrhée peut être masquée par la prise d'une contraception orale. L'aménorrhée est l'un des symptômes cliniques de la maladie qui disparaît en dernier, le retour des règles chez une malade est donc un facteur de bon pronostic [58].

L'arrêt du processus pubertaire est en grande partie dû à l'effondrement du taux de leptine sanguin. La diminution massive du tissu adipeux ne permet que faiblement la

synthèse de la leptine. Le seuil nécessaire à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas atteint, ce qui ne permet pas la survenue de la puberté.

Les neurones à Kisspeptine ne sont pas suffisamment stimulés que ce soit par la leptine ou par les hormones stéroïdes. Également, l'état de stress chronique de l'organisme d'une patiente anorexique déséquilibre le rythme circadien de la leptine et du cortisol et leurs rétrocontrôles respectifs. Les neurones à GnRH fonctionnant par pulse ne peuvent plus fonctionner correctement.

Les relations entre la leptine et le cortisol sont complexes et mal connues. Pour simplifier, les études ont tendance à converger vers les observations suivantes :

- à un taux basal, les glucocorticoïdes tel que le cortisol stimulent la synthèse de la leptine,
- une hausse aiguë de glucocorticoïde n'influence pas le taux de leptine,
- la leptine exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope.

Le stress lié au jeûne, à l'hyperactivité physique et à la diminution du rétrocontrôle par la leptine peut dans certains cas d'anorexie entraîner une hypercortisolémie qui a une action néfaste sur la sécrétion de FSH et LH et donc favoriser l'arrêt de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'ensemble de ces éléments permet d'expliquer le retard de puberté ou son arrêt chez la jeune fille anorexique.

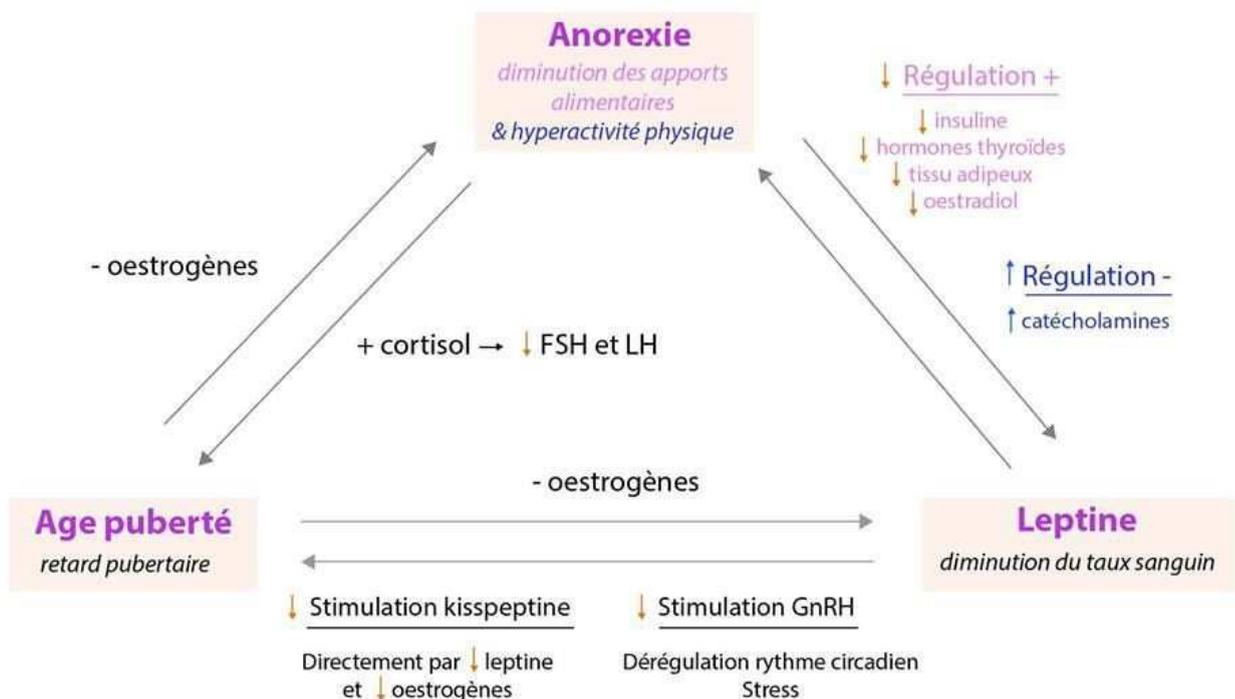


Figure 37 : Schéma synthétisant les connaissances actuelles des liens entre l'anorexie, la leptine et le retard pubertaire

A Retenir :

- Suivant l'âge d'apparition de la maladie, il peut se produire un retard pubertaire ou une interruption de la puberté.
- Le retard pubertaire est défini par l'absence de l'apparition des caractères secondaires à 13 ans.
- Il existe un seuil en dessous duquel la leptine ne permet pas la réactivation de l'axe HH.
- La leptine et le cortisol participe au déséquilibre de l'axe HH.

2.3.2 Taux de leptine

Une patiente atteinte d'anorexie est très amaigrie souvent même en dénutrition, elle n'a que peu de tissu adipeux ce qui explique le **taux très bas de leptine**. Pour rappel le taux de leptine surtout chez les femmes est corrélé à leur masse grasse, il est donc très variable d'une femme à l'autre. La moyenne du taux de leptine chez des femmes d'IMC compris entre 18 et 25 est de 7,4 ng/ml [20]. En cas d'anorexie, il est le plus fréquemment compris entre 2 et 3 ng/ml. De plus, lors d'aménorrhée, le rythme de sécrétion de la leptine disparaît, **son cycle n'est plus nycthéral**.

Certaines études montrent que le taux de leptine varie en fonction du type d'anorexie, même si ce taux reste bas. Ainsi, les anorexiques qui pratiquent une activité physique ont un taux de leptine plus haut que celles qui n'en font pas (Figure 38) [61].

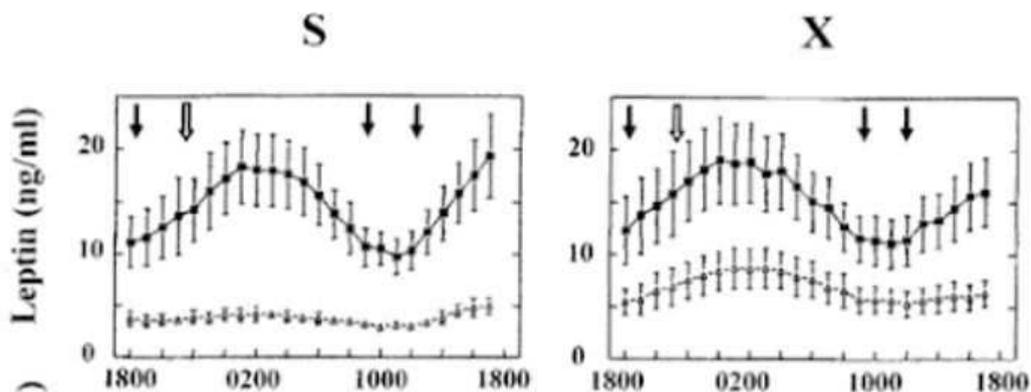


Figure 38 : Taux de leptine en fonction de la sédentarité

Le graphique S représente le taux de leptine en fonction de l'heure de la journée chez des femmes sédentaires. Le graphique X représente le taux de leptine en fonction de l'heure de la journée chez des femmes pratiquant un exercice physique. Les carrés noirs sont les données impliquant des femmes avec une balance apport/dépense énergétique à l'équilibre tandis que les triangles sont les données pour des femmes en balance énergétique négative. On peut mettre en évidence des taux moyens de leptine supérieurs chez des femmes athlétiques en déficit énergétique par rapport aux femmes sédentaires [61].

Cette différence peut s'expliquer par les différentes voies énergétiques utilisées. En effet, l'organisme a deux méthodes pour produire de l'énergie : la voie du glucose via la glycolyse ou la voie des lipides via la lipolyse pour servir de substrats au cycle de Krebs. Le choix de l'une ou de l'autre se fait en fonction de l'intensité de l'effort (Figure 39). Lorsque le corps est actif à faible intensité, la voie préférentielle utilisée sera celle des lipides. Au contraire, lorsque les besoins énergétiques sont augmentés par un exercice modéré à intense, la voie préférentielle est celle du glucose. Lorsqu'une patiente anorexique est hyperactive, elle favorise la voie de la glycolyse, elle limite donc les pertes du tissu adipeux. La sécrétion de leptine est donc moins diminuée que pour une patiente qui utilise son tissu adipeux en permanence [62].

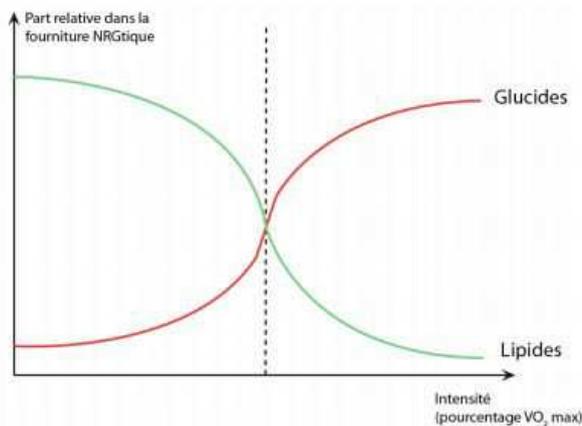


Figure 39 : Voies métaboliques en fonction de l'activité

La voie métabolique utilisée dépend de l'intensité de l'activité physique. Une personne sédentaire puisera dans ses réserves lipidiques tandis qu'une personne active puisera dans ses réserves glucidiques. La leptine est sécrétée par le tissu adipeux, la personne sédentaire utilise plus d'acides gras qu'une personne active. Le taux de leptine est donc plus élevé chez une personne active [62].

En revanche, les études menées dans le but de savoir quelles activités modifiaient le plus le taux de leptine en ce qui concerne la durée de l'exercice et la longévité de la période d'entraînement n'ont pas permis d'établir de conclusions claires [63].

L'hyperactivité chez une patiente anorexique pourrait diminuer les chances de guérison. La leptine à un taux relativement élevé par rapport aux anorexiques sans activité physique limiterait la sensation de faim du fait de son action anorexigène et augmenterait les dépenses énergétiques. Il est ainsi plus difficile de faire atteindre un poids cible [64].

A Retenir :

- Le taux de leptine est souvent très bas (2 ng/mL vs 7 ng/mL).
- La sécrétion de leptine ne suit plus son rythme nycthéral.
- Il est légèrement augmenté chez les patientes anorexiques pratiquant une activité physique.

2.3.3 Impact sur le cycle

Lors de l'anorexie, il n'y a plus de cycle. L'aménorrhée fait partie des critères diagnostiques de l'anorexie. Cependant elle peut être cachée par la prise d'une contraception orale.

Cet arrêt des règles est commandé par l'hypothalamus, c'est donc un trouble pubertaire central. Lorsque la balance énergétique est positive, la leptine inhibe les neurones NPY et stimule les neurones à kisspeptine. Il en résulte une sécrétion pulsatile de GnRH. En revanche, lorsque le taux de leptine est faible, les neurones à NPY ne sont plus inhibés ce qui implique une altération de la pulsativité des neurones à GnRH. Aussi, les neurones à kisspeptine ne vont plus stimuler sa sécrétion. Au début de la maladie, cette perturbation va causer des troubles du cycle tels que l'oligoménorrhée. Ensuite la leptine, trop basse ne permet plus le maintien du cycle, c'est l'aménorrhée.

Au niveau de l'hypophyse, l'absence de signal provenant de l'hypothalamus entraîne une diminution de la fréquence de sécrétions des gonadotrophines ainsi que de leur amplitude. Cela se traduit au niveau des gonades par une baisse de concentration d'oestradiol et une anovulation.

Cependant, l'anorexie n'implique aucune modification structurale, que ce soit au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des gonades. La rémission de la maladie permet le rétablissement total de l'axe hypothalamo-hypophysaire [65].

La restriction alimentaire est la principale cause de l'impact négatif sur la puberté et sur le maintien des cycles lors de l'anorexie mais le déficit énergétique n'est pas le seul élément : la qualité alimentaire peut aussi jouer un rôle.

Tout comme les personnes végétariennes, les patientes anorexiques ont un régime alimentaire très peu riche en lipide. Elles favorisent les glucides, les protéines essentiellement végétales, et les fibres. Ces caractéristiques alimentaires pourraient altérer

le métabolisme de l'oestradiol favorisant ainsi les métabolites inactifs [66]. Le contrôle rétroactif de l'oestradiol sur l'hypophyse est donc perturbé [67].

Chez les patientes anorexiques athlétiques, les troubles du cycle sont liés d'une part à la dénutrition et le taux bas de leptine et d'autre part à l'effort physique.

En effet, le sport n'induit pas qu'une dépense énergétique. Selon le temps d'entraînement et la répétitivité des séances, d'autres sécrétions peuvent être impliquées. Les sports d'endurance tels que le semi-marathon, marathon, ski de fond sont particulièrement concernés.

L'activité physique est considérée comme un stress pour l'organisme, il va répondre en sécrétant du cortisol, de l'adrénaline, et de la noradrénaline. C'est trois médiateurs ont des réponses différentes quant à la sécrétion de leptine : le cortisol est plutôt inducteur mais les catécholamines sont inhibitrices. L'hypothalamus, à la suite d'activité physique, sécrète également des endorphines qui inhibent la sécrétion de GnRH. La combinaison de ces facteurs favorisent les troubles de la puberté soit en abaissant les taux de leptine, soit en diminuant la sécrétion de GnRH [57]. Suivant les femmes, l'axe hypothalamo-hypophysaire est plus ou moins robuste : chez les athlètes non anorexiques, les troubles du cycle sont moins fréquents car l'équilibre énergétique est maintenu. Cependant, les anorexiques athlétiques sont quasiment toutes en aménorrhée car elles cumulent la dérégulation de la balance énergétique et les effets du sport sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [66].

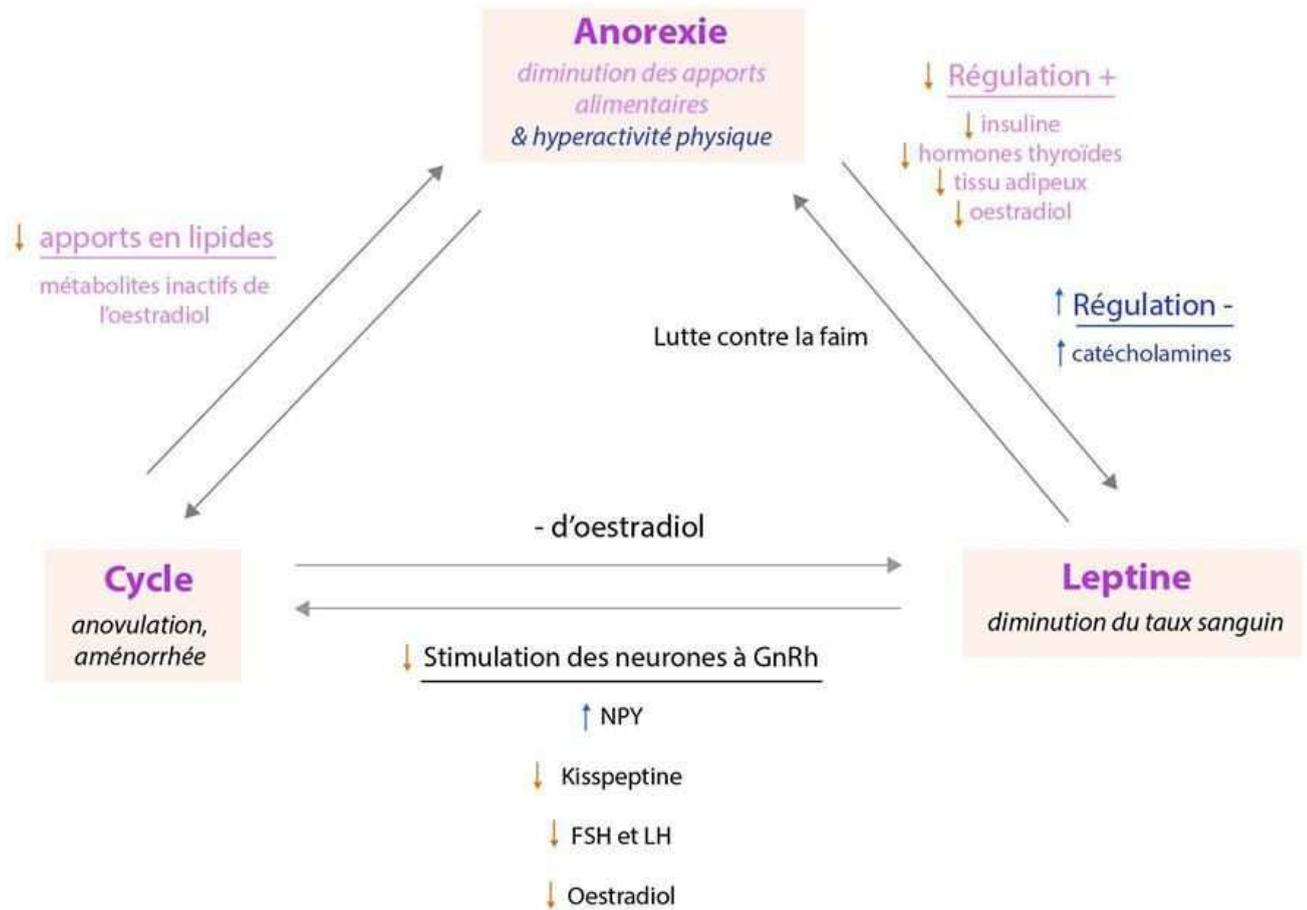


Figure 40 : Schéma récapitulatif des connaissances liant l'anorexie, la leptine et le cycle

A Retenir :

- L'aménorrhée est un critère diagnostique de l'anorexie mais elle peut être cachée par la prise de contraception.
- Le faible taux de leptine ne permet plus la stimulation des neurones à kisspeptine et n'inhibe plus les neurones à NPY.
- Les catécholamines produites à la suite d'un exercice physique inhibent la sécrétion de leptine.

2.3.4 Impact sur la croissance

Les adolescentes acquièrent 50% de leur capital osseux au cours de la puberté. Le pic de croissance se situe environ dans les 6 mois précédents les premières règles, entre 12 et 13 ans. L'anorexie, provoquant un arrêt de la puberté va donc altérer la croissance et la minéralisation osseuse. A âge égal, la taille et la densité osseuse d'une patiente anorexique sont abaissées. Chez certaines patientes on peut même parler d'ostéopénie (réduction modérée de la minéralisation osseuse). Elle est détectable par ostéodensitométrie. Ces

troubles sont majorés lorsque l'anorexie a débuté tôt, avant les premières règles et selon le degré de dénutrition. Selon la durée de l'anorexie, la taille finale de la patiente peut ne jamais être rattrapée (Figure 41). Une renutrition rapide est favorisée afin de limiter les conséquences de l'arrêt de puberté sur la taille. Lors d'une anorexie tardive à l'âge adulte, la taille définitive étant déjà atteinte, il y a peu de conséquence sur la croissance osseuse. En revanche, la minéralisation est fortement touchée : 50 % des femmes anorexiques adultes souffrent d'ostéopénie tandis que 15 % d'entre elles d'ostéoporose. Aussi, le risque de fracture est multiplié par 3 à 7 avec une prédominance des fractures des vertèbres, radius et extrémité supérieure du fémur [68].

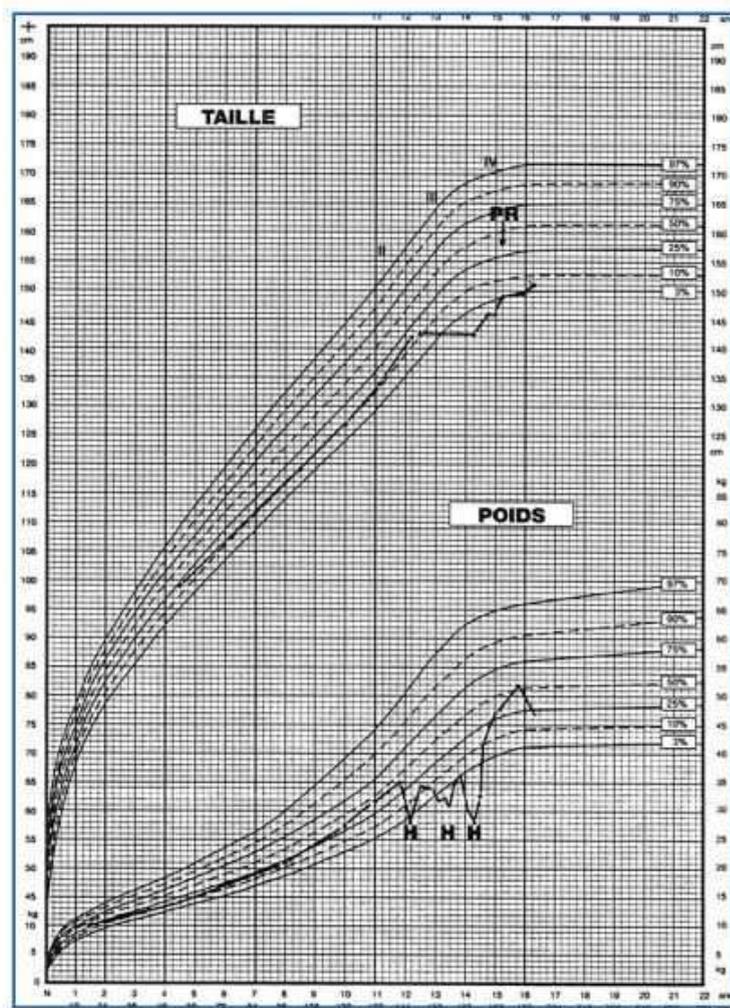


Figure 41 : Courbe de croissance chez une patiente anorexique

Arrêt de croissance d'une patiente anorexique en début de puberté entre 12 ans et demi et 14 ans. (H : Hospitalisation, PR : Premières règles) [68].

Les causes de ces troubles osseux sont variées impliquant les modifications de métabolisme et les changements de concentrations des hormones de croissance (Figure 42).

L'implication de la leptine dans la minéralisation osseuse reste controversée à l'heure actuelle puisqu'elle exercerait des effets contraires selon son action périphérique ou centrale. La diminution du taux de leptine lors de l'anorexie n'est pas une explication suffisante à ce jour pour expliquer la déminéralisation osseuse. Cependant, en connaissant ses effets directs et indirects sur la minéralisation osseuse, une diminution de son taux pourrait certainement avoir quelques conséquences :

- Au niveau central

La leptine induit via le système adrénergique une inhibition de l'activité de l'ostéoblaste et de celle de l'ostéoclaste. Son taux effondré devrait donc favoriser l'activité de l'ostéoclaste et de l'ostéoblaste.

- Au niveau périphérique

La leptine induit la différenciation de la cellule souche en ostéoblaste, l'activation de son activité, la baisse de synthèse de RankL et donc une baisse de l'activité de l'ostéoclaste. Le faible taux de leptine devrait en toute logique limiter la différenciation en ostéoblaste, limiter son activité, favoriser la synthèse de RankL et donc l'activité de l'ostéoclaste.

La diminution du taux de leptine participe sans doute à un bouleversement de l'équilibre au dépend de la minéralisation osseuse sans qu'on sache encore exactement son mécanisme.

Bien que l'abaissement du taux de leptine devrait diminuer la sécrétion de GHRH et augmenter celle de la somatostatine, l'augmentation du taux de ghréline pourrait expliquer dans certains cas une augmentation du taux de GH chez les patientes anorexiques. Mais cette augmentation n'est pas systématique. Lors de l'anorexie, le taux de GH est soit augmenté soit normal mais il n'est jamais diminué. Cependant, l'élévation de la GH n'induit pas une stimulation de son activité. Effectivement, l'anorexie est caractérisée par une résistance à la GH qui est marquée par une baisse des récepteurs à la GH et de sa protéine de liaison sanguine le GH-BP. Physiologiquement, le GH permet de stimuler via le foie la sécrétion d'IGF-1. Celui-ci agit ensuite directement sur les cartilages de croissance et permet la minéralisation osseuse. Chez une patiente anorexique, la baisse de GH ne permet pas de stimuler correctement la sécrétion d'IGF-1 et de ses protéines de liaison IGF-BP3. La diminution d'IGF-1 participe à l'augmentation du taux de GH par diminution du rétrocontrôle d'IGF-1 sur GH. C'est cette explication qui reste la principale cause des troubles de croissance et de minéralisation osseuse chez la patiente anorexique [69].

D'autres variations hormonales participent aux troubles osseux de la patiente anorexique. La dénutrition induit une baisse de sécrétion des hormones thyroïdiennes,

indispensables au bon fonctionnement de la croissance osseuse. Les oestrogènes ont quant à eux un rôle protecteur vis à vis de la déminéralisation osseuse. L'abaissement de leur taux lors de l'anorexie mentale les empêche d'exercer ce rôle.

Enfin, la dernière explication du manque de minéralisation osseuse chez la patiente dénutrie réside dans le déficit en vitamines et minéraux nécessaires au maintien osseux tels que le calcium et la vitamine D.

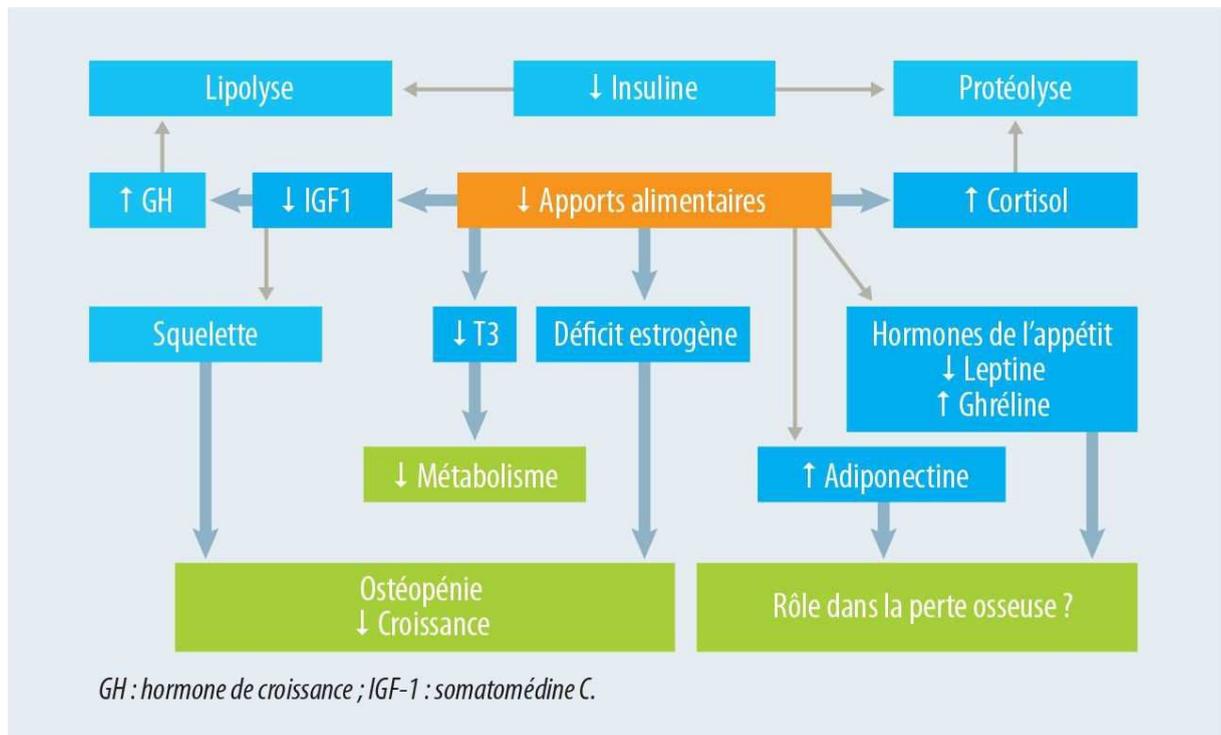


Figure 42 : Conséquences osseuses de l'anorexie

Représentation des conséquences de l'anorexie mentale sur les différents métabolismes de l'organisme et plus particulièrement sur la minéralisation et la croissance osseuse. La diminution des apports alimentaires induit une diminution des hormones de croissance tel que IGF-1, principale explication des troubles osseux chez l'anorexique [70].

Hors pathologie particulière, la prévention de la minéralisation osseuse repose sur une activité physique adaptée, permettant de limiter les pertes osseuses. Cependant, elle est difficile à mettre en place en pratique car ses effets sont bénéfiques seulement si l'activité physique atteint 70% mais ne dépasse pas 80% de la VO₂. La durée du programme d'entraînement est aussi à prendre en compte. Les danseuses professionnelles auraient ainsi une minéralisation osseuse importante sur les os porteurs mais elle serait significativement diminuée sur les os non porteurs, favorisant les risques de fractures lors de chutes [71].

Les recommandations de prise en charge de l'anorexie pour prévenir la déminéralisation osseuse ne reposent donc pas sur l'exercice physique, de peur de fragiliser les os non porteurs. De plus, les anorexiques pratiquant une activité physique intensive n'ont pas une minéralisation osseuse significativement différente de celles n'en pratiquant pas. La renutrition précoce reste la meilleure prévention, permettant de limiter la perte osseuse et de relancer la croissance.

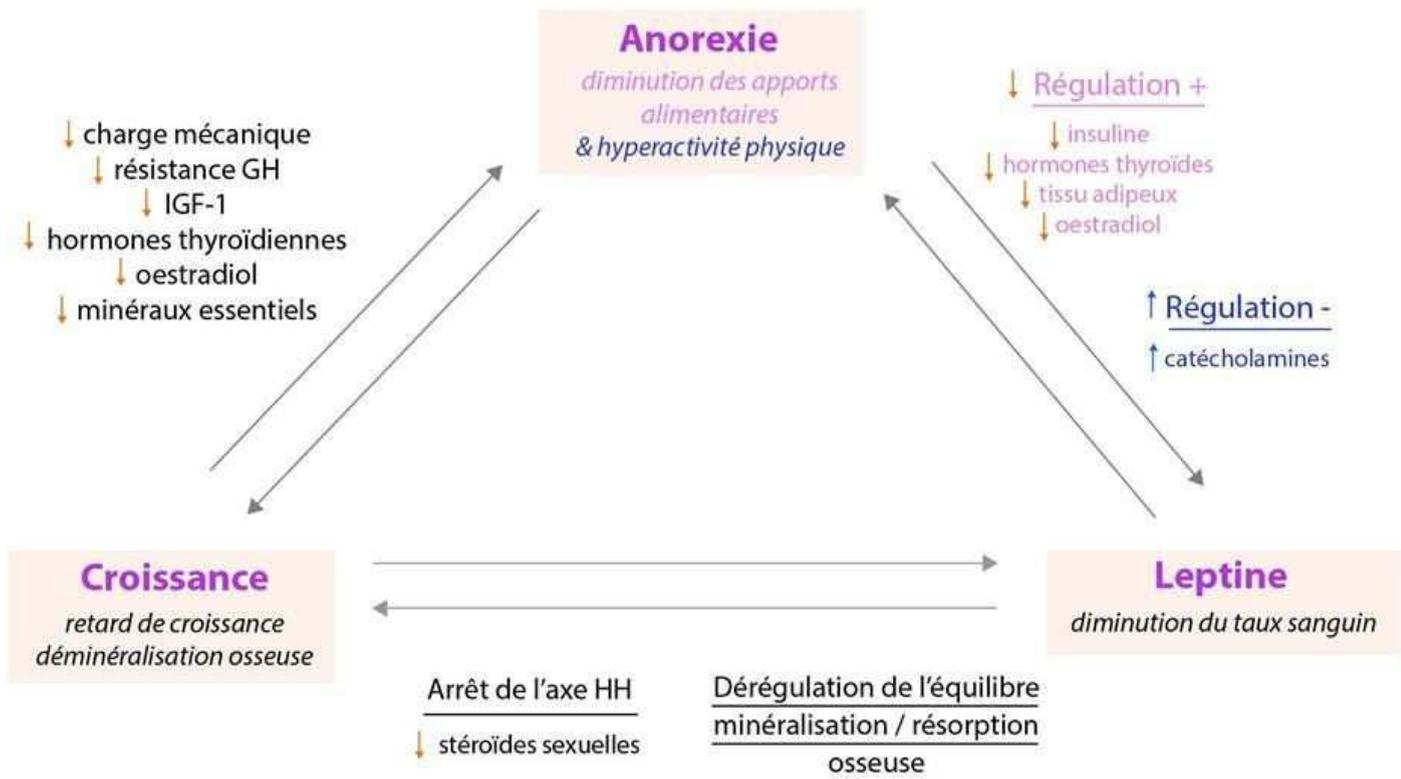


Figure 43 : Schéma récapitulatif des connaissances liant l'anorexie, la leptine et la croissance osseuse

A Retenir :

- L'anorexie à l'âge de la puberté entraîne des troubles de la croissance ainsi que des troubles de la minéralisation osseuse.
- Le rôle de la leptine est controversé.
- La résistance à la GH reste la principale cause permettant d'expliquer le ralentissement voire l'arrêt de la croissance.

2.4 Prise en charge

Il existe peu de consensus internationaux concernant la prise en charge de l'anorexie. En France, les médecins n'utilisent pas de protocole ou utilisent les

recommandations de la Haute autorité de Santé de juin 2010 qui restent à ce jour les préconisations les plus complètes [72].

La prise en charge sera d'autant plus efficace que le diagnostic sera précoce.

2.4.1 Nutritionnelle et diététique

En cas d'urgence vitale, c'est la reprise calorique qui est l'élément de la prise en charge qui passe en priorité. Le but étant de limiter et d'arrêter la perte de poids avant de chercher à en gagner.

Lorsque l'état de la patiente s'est stabilisé, l'équipe va travailler avec la patiente afin d'atteindre plusieurs objectifs. L'un d'entre eux est d'arriver à un niveau de réserve énergétique suffisant pour retrouver une vitesse de croissance correspondant aux jeunes de son âge et de limiter la déminéralisation osseuse qu'induit la dénutrition. Un autre objectif est de parvenir à une alimentation spontanée, volontaire, détendue et la plus équilibrée possible afin de faciliter la vie sociale, familiale et professionnelle.

2.4.2 Somatique

Lorsque la maladie se déclare avant ou pendant la puberté, les courbes de croissance doivent être suivies minutieusement. Une ostéodensitométrie est à effectuer 6 mois après l'apparition de l'aménorrhée et est à réitérer tous les deux ans. Il n'y a pas de traitement particulier pour prévenir la déminéralisation osseuse. La renutrition précoce est à ce jour, la meilleure des préventions, afin d'obtenir un IMC et le retour des cycles menstruels.

Le suivi gynécologique est aussi une partie importante du suivi de l'évolution de la maladie. En effet, le retour des règles est le dernier signe qui apparaît lors de la renutrition. C'est donc un facteur de bon pronostic. Néanmoins, leur retour ne peut être prédit avec précision, il existe un risque de grossesse lors de la renutrition dont il faut discuter avec les jeunes filles.

2.5 Conclusion

L'anorexie est un bon exemple de ce que peut provoquer un déséquilibre énergétique sur la puberté féminine d'autant plus que c'est une maladie qui se déclare souvent au moment de l'adolescence. La dénutrition sévère entraîne un arrêt de la puberté qui est réversible à la reprise de poids. Ce blocage est caractérisé par un arrêt de la croissance, une déminéralisation osseuse, un arrêt du développement des caractères sexuels secondaires et

une aménorrhée. Les phénomènes en causes sont des **déséquilibres des stimuli positifs et négatifs via la leptine de l'axe hypothalamo-hypophysaire**, des dérèglements hormonaux comme la résistance à la GH et un métabolisme modifié des oestrogènes. D'autres mécanismes sont encore sans doute à exploiter.

L'arrêt de la puberté étant transitoire dans le cas spécifique de l'anorexie, la prise en charge ne cherche pas à tout prix à rétablir l'axe hypothalamo-hypophysaire par le biais de médicaments. La première intention est de rétablir une nutrition adéquate, le rétablissement de la puberté se fera d'elle-même par augmentation du taux de leptine. En revanche, l'arrêt de la croissance est plus problématique car la taille génétique cible est en jeu et le risque de déminéralisation osseuse est important. Dans ce cas, la consultation médicale est nécessaire, une supplémentation en calcium et vitamine D peut être prescrite, et certains protocoles proposent des patchs contenant des oestrogènes. La prescription d'hormone de croissance est inutile car les taux de GH lors d'une anorexie sont globalement élevés. La principale prévention de la déminéralisation osseuse reste la renutrition précoce.

V) La leptine en thérapeutique

A la découverte de son action anorexigène, le monde médical pensait enfin avoir trouvé le remède contre l'obésité. Malheureusement la leptine n'a pas pu répondre à toutes les attentes. Malgré cette déception, la leptine a prouvé son efficacité thérapeutique dans certains troubles et est encore source d'espoir pour d'autres.

De nos jours, la leptine est toujours utilisée comme traitement substitutif au déficit en leptine. Ce déficit peut être causé par une mutation sur le gène de la leptine. Cela entraîne une absence totale de leptine qui se caractérise par une obésité liée à une hyperphagie, une insulino-résistance, des troubles endocriniens et de la reproduction. L'injection de leptine permet une baisse de poids, une diminution de l'appétit et un retour à la normal de ses fonctions métaboliques et hormonales. Le déficit en leptine peut aussi être lié à une lipoatrophie ou une lipodystrophie. La lipoatrophie est une maladie marquée par une absence complète ou partielle de tissu adipeux sous-cutané. Or, c'est dans ce tissu adipeux particulièrement que se fait la synthèse de leptine ce qui explique un taux très bas de leptine dans cette maladie. Les patients atteints de lipoatrophie accumulent les acides gras et les triglycérides ailleurs que dans les tissus adipeux : dans le foie, muscles, coeur, cellules β du pancréas. La substitution hormonale par la leptine ne permet pas la guérison mais permet de limiter l'insulino-résistance et l'hypertriglycéridémie [73]

Les résultats de thérapeutiques impliquant la leptine dans le diabète sont mitigés. Dans le diabète de type 2, la leptine n'a pas été concluante car la leptino-résistance implique déjà un taux élevé de leptine qui n'assure pas bien ses fonctions. Apporter de la leptine exogène ne semble pas améliorer son efficacité. De plus, dans le diabète de type 2, le pancréas (au départ de la maladie) continue de sécréter de l'insuline, or la leptine exerce un contrôle négatif sur celle-ci ce qui ne va pas dans le sens d'une amélioration de la glycémie. En revanche, les résultats sont plus encourageants pour le diabète de type 1. Tout d'abord, parce que l'insuline n'étant plus sécrétée physiologiquement par le pancréas, la leptine n'a aucun effet sur sa sécrétion. Ensuite, il semblerait que la leptine puisse en l'absence d'insuline diminuer la production de glucose par le foie et augmenter son utilisation périphérique. La glycémie pourrait donc être normalisée en l'absence d'insuline. De plus, la leptine permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline. Le couplage de la leptine et de l'insuline est donc une thérapeutique à l'étude pour lutter contre le diabète de type 1.

Concernant l'obésité, la leptino-résistance ne semble pas permettre l'utilisation de la leptine. Malgré tout, certaines études affirment le contraire. Il suffirait d'adjoindre à la leptine exogène (la metreleptine) un peptide qui permettrait de retrouver une sensibilité correcte à la

leptine. Ainsi, combiner la leptine et l'amyline serait efficace pour diminuer l'appétit [74]. Toutefois, cela ne semble fonctionner que pour de faibles obésités. Aucun traitement par la leptine ne fonctionne à ce jour pour des obésités massives [75].

Plus surprenant, une étude faite entre 1990 et 1994 montre que les personnes avec un fort taux de leptine serait moins à risque de développer la maladie d'Alzheimer [76]. En effet, la leptine diminuerait la concentration des protéines β -amyloïdes contenues dans les plaques ce qui limiterait l'avancée de la maladie. Des études sont en cours afin de préciser les avantages son utilisation sur ce trouble.

Excepté le traitement substitutif, la leptine n'est pas actuellement utilisée à des fins thérapeutiques. En effet, même si la leptine permet d'envisager beaucoup d'utilisations, elle n'entraîne pas que des effets voulus. La leptine dans certaines études à montrer des effets immunomodulateurs, pro-inflammatoires, susceptibles d'empirer les maladies auto-immunes. Parfois il a été retrouvé la formation d'auto anticorps anti-leptine. D'autres effets indésirables peuvent limiter son utilisation comme l'augmentation de la pression artérielle, dysfonctions épithéliales, angiogenèse ou encore agrégation plaquettaire [73].

La leptine suscite encore bon nombre d'espoir, cependant il faut être vigilant face aux effets indésirables qu'elle peut engendrer. En ce qui concerne la mise en place de la puberté, la complexité de ses actions et les variations d'organes sur lesquels elle agit ne lui permettent pas de trouver sa place en thérapeutique d'autant plus qu'elle ne possède qu'un effet permissif sur le réveil de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

V) Conclusion

La leptine est une hormone aux diverses fonctions, essentiellement connue pour son action anorexigène. Néanmoins, elle ne se limite pas à la régulation de la balance énergétique puisqu'on lui a découvert un rôle dans l'inflammation, dans la formation osseuse et dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. C'est ce dernier qui est particulièrement enrichissant du point de vue de la survenue de la puberté. En partant du constat qu'en cas d'atteinte de l'équilibre énergétique la puberté est altérée, la leptine ne pouvait qu'avoir un rôle dans ces troubles. Ainsi, lors d'une réserve énergétique haute telle que l'obésité, une leptinorésistance a été constatée causant oligoménorrhée et avance pubertaire alors qu'en cas de réserve énergétique basse comme dans l'anorexie, le taux excessivement bas de leptine ne permet pas la réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. De plus, lors d'une mutation sur le gène ob, induisant une absence totale de leptine, l'apport en leptine permet le rétablissement de la puberté montrant bien que la leptine y a un rôle à jouer.

Pourtant, la leptine n'agit pas seule. Elle a un rôle permissif mais ne peut à elle seule déclencher la puberté. Elle agit en synergie avec d'autres hormones qui se régulent entre elles. C'est le cas par exemple de l'insuline qui favorise la synthèse de la leptine et qui elle-même régule négativement l'insuline. D'autres acteurs entrent en jeu comme les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes. Elles participent et sont indispensables à la mise en place des caractères sexuels secondaires. De même, lors d'un trouble de la puberté, toutes ces hormones sont déstabilisées.

Les interactions entre ces différents éléments et la pluralité des fonctions de la leptine font que son utilisation thérapeutique est difficile. L'utilisation pour le diabète de type I serait moins difficile que pour le diabète de type II car la leptine pourrait diminuer la synthèse d'insuline qui est déjà inexistante dans le diabète de type I. Néanmoins, la leptine est utilisée pour les mutations sur le gène ob ainsi que pour certaines lipodystrophies où elle donne de bons résultats. Des recherches sont encore nécessaires pour généraliser son utilisation, notamment dans le traitement de l'obésité où la leptinorésistance est un frein à son efficacité.

Annexes

Méthodes de mesure de la leptine circulante

Les mesures de leptine ne sont pour l'instant pas utilisées en diagnostic, en réalité elles sont effectuées surtout en recherche, dans le cadre d'études. Le dosage de la leptine peut se faire dans le sérum, le plasma ou le liquide-céphalo-rachidien où elle est considérée comme stable.

Concernant son stockage, on peut garder les tubes (secs ou sur anticoagulants) à température ambiante (20°C) deux heures, sinon sa conservation se fait par congélation à -20°C.

Comme tout prélèvement, avant même de prélever, il faut recueillir les informations pré-analytiques : l'heure du prélèvement et la date, l'âge du patient, le sexe, le stade pubertaire si c'est un adolescent, son poids et sa taille (car le taux de leptine est corrélé à l'indice de masse corporelle).

En raison de sa sécrétion pulsatile, dans le cadre d'étude, il a été admis de prélever la leptine le matin entre 8 et 10 heures après une nuit de jeûne. Dans le cas de prélèvements répétés, il faut prélever à horaires fixes.

Concernant son stockage, on peut garder les tubes (secs ou sur anticoagulants) à température ambiante (20°C) deux heures, sinon sa conservation se fait par congélation à -20°C.

Les procédés de dosage sont assez récents (la première trousse a été commercialisée en 1996). Ce sont pour la plupart des immunodosages.

80% des études utilisent encore la première trousse, produite par Linco Research Ins. Depuis d'autres trousse ont été mises au point notamment celle de Considine et al, Blum et al, Horn et al, Horn et Barbant et autres. Elles diffèrent par le fragment de leptine reconnue (C-ter, N-ter et autres), par l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux, et par la reconnaissance de la leptine totale (liée et non liée) ou bien de la leptine libre seulement [18].

Cependant, les caractéristiques de ces trousse ne sont pas accessibles aux professionnels de santé, ni même aux biologistes. Il n'y aurait cependant pas de reconnaissance croisée avec d'autres molécules.

Les caractéristiques des trousse disponibles à ce jour sont présentées ci-dessous :

Tableau II / Immuno-dosages de leptine actuellement commercialisés.												
Fabricant	Référence de la trousse	Critères fournis par le fabricant						Résultats obtenus dans notre laboratoire				
		Critères de spécificité	Séparation libre/lisée	Gamme d'étalonnage en ng/mL	Durée des incubations	Prédilution systématique	Sensibilité (ng/mL)	Limite de détection fonctionnelle (ng/mL)	Fiabilité de la gamme d'étalonnage	Reproductibilité	Test de dilution dans une matrice appropriée	Praticabilité
LINCO (Nichols)	(1) RIA HL 81K 1 polyclonal chez lapin	Lpt souris < 0,2 % (R) « ne reconnaît que la leptine intacte »	Précip. et Centrif.	0,5 à 100	24,5 h	Aucune	0,25	0,5	A	A	A	C
	(2) RIA HL 81K S 1 polyclonal chez cobaye	Lpt rat < 1 % Lpt souris < 2 % (R)	Précip. et Centrif.	0,05 à 10	48,5 h	Fonction BMI	0,05	0,1	A	A	?	D
DSL (Brahms)	(1) IRMA DSL 23100 2 polyclonaux chez chèvre	Ne croise pas avec les fragments 5-21 22-42 61-85 114-146	Tubes coatés	0,25 à 120	24 h	Aucune	0,02	0,2	A	A	A	A
	RIA DSL53100 1 polyclonal chez chèvre		Précip. et Centrif.	0,25 à 120	24,3 h	Aucune	0,25	?	?	?	?	?
	(2) ELISA 2 polyclonaux		Puits coatés	0,5 à 50	3,2 h	Fonction BMI	?	1	?	C	?	C
R&D DLP00	ELISA 2 monoclonaux	Ne croise pas avec les autres cytokines pas d'interférences avec hémogl., bilir., lipides, et leptine souris	Puits coatés	0,015 à 1	3,5 h	> 1/50 Fonction du BMI	0,0008	?	?	?	?	?
DRG Germany EAI-1863	(2) ELISA	Lpt rat < 0,2 % Lpt souris < 0,2 % (R)	Puits coatés	0,8 à 25	15,5 h	1/5	0,2	4	B	B	D	E
BioVendor Brno, Czech	(2) ELISA	Aucune information	Puits coatés	0,5 à 50	2,3 h	1/3	0,2	?	D	E	E	D
Mediagnost	(2) RIA LEP R40	Seulement une petite réaction avec les leptines non humaines (R)	Précip. et Centrif.	0,25 à 16	25,5 h	si BMI > 20	0,04	0,3	A	B	A	D
	RIA LEP R42		Précip. et Centrif.	1 à 64	24,3 h	si BMI > 35	0,1	?	?	?	?	?
	(2) RIA LEP R44		Tubes coatés		15 h	si BMI > 35	0,1	1	A	A	A	B
Cayman NI500600 SpiBio	ELISA		Puits coatés	1 à 50	2,25 h	1/3	1	?	?	?	?	?
IBL Japon (Argene)	ELISA		Puits coatés	0,1 à 12,5	2 h	Fonction du BMI	?	?	?	?	?	?

(R) * Ne croise pas avec insuline, peptide C, glucagon, IGF1 *.

(1) Trousse ayant fait l'objet d'une évaluation complète dans notre laboratoire.

(2) Trousse n'ayant fait l'objet que d'une simple pré-expertise dans notre laboratoire.

A - D : ordre de grandeur des critères de qualité obtenus : de A : excellent à E : très insuffisant.

Figure 12 : Caractéristiques des trousse dans le dosage de la leptine [20]

C'est le principe du "RadiolImmunoAssay" ou RIA qui est le plus utilisé (Figure 13). Il s'agit d'un dosage par radio-marquage : un antigène est mis au contact avec un anticorps qui

le reconnaît pour former un complexe antigène-anticorps. Soit l'antigène, soit l'anticorps est radiomarqué ce qui permettra via un détecteur d'effectuer le dosage. Le RIA est une méthode par compétition, c'est à dire que c'est l'anticorps qui est limitant. C'est la compétition entre la leptine marquée (en concentration connue) et la leptine de l'échantillon à tester sur les anticorps à concentration connue que l'on va pouvoir établir le dosage. En effet moins il y aura de leptine dans l'échantillon à analyser et plus la leptine marquée va pouvoir établir un complexe avec l'anticorps. Donc plus le détecteur révélera un signal important, moins il y aura de leptine dans l'échantillon à analyser [19].

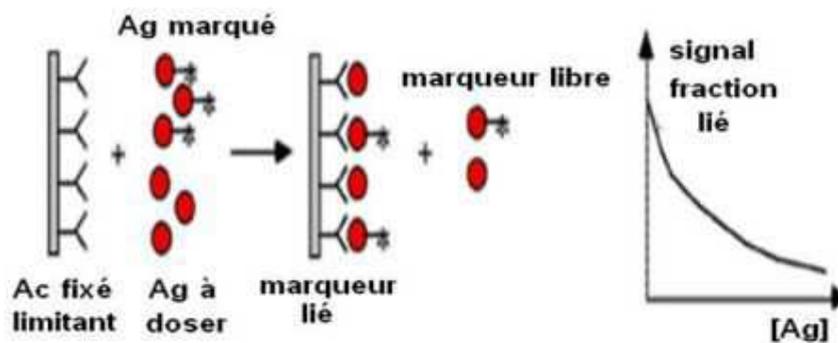


Figure 13 : Principe du RadioimmunoAssay

Le RadioimmunoAssay est une méthode de dosage par compétition. On introduit dans l'échantillon à analyser une complexe antigène/anticorps marqué. Ainsi, plus il y aura de leptine dans l'échantillon, moins le signal sera important car la leptine de l'échantillon aura pris la place du complexe sur les anticorps fixatifs [19].

Les valeurs de références pour des patients avec un IMC compris entre 18 et 25 sont de 7,4 ng/ml en moyenne pour les femmes (écart type de 3,7 ng/ml) et de 3,8 ng/ml chez l'homme (avec un écart type de 1,8 ng/ml) pour un dosage en RIA [20].

Ensuite, leurs taux de leptine augmentent en fonction de leur indice de masse corporelle. (Figure 14).

Tableau 1 / Valeurs les plus fréquentes de leptinémie (en ng/mL) obtenues dans une population de patients sélectionnés pour ne présenter, associée à leur obésité, aucune pathologie qui pourrait modifier la leptinémie (RIA Linco HL81K).

Valeurs de référence de la leptine (en ng/mL) chez l'homme adulte (n = 361)				
Effectif n =	Classes de BMI	5 ^e Percentile	Médiane	95 ^e Percentile
28	27-28	2,5	6,4	18,7
30	29-30	5,0	10,7	21,7
40	31-32	4,5	10,8	23,2
44	33-34	6,1	16,3	37,1
33	35-36	7,0	22,6	49,0
31	37-38	13,8	20,9	40,5
25	39-40	7,2	20,0	47,0
25	41-42	9,8	23,0	36,6
15	43-44	13,5	28,4	39,0
21	45-46	8,1	34,2	56,0
20	47-48	10,8	33,0	67,4
19	49-52	23,0	34,8	58,8
18	53-58	26,6	53,4	86,2
6	59-64	-	43,0	-
6	> 65	-	74,8	-

Valeurs de référence de la leptine (en ng/mL) chez la femme adulte (n = 921)				
Effectif n =	Classes de BMI	5 ^e Percentile	Médiane	95 ^e Percentile
44	25-26	8,6	21,2	37,1
75	27-28	10,5	22,2	38,0
109	29-30	13,2	26,0	50,0
114	31-32	18,3	33,1	56,5
99	33-34	18,5	36,0	69,7
91	35-36	19,6	39,9	63,0
58	37-38	22,0	43,7	72,8
50	39-40	27,0	47,5	78,8
35	41-42	33,0	58,1	93,7
48	43-44	25,2	48,0	88,2
40	45-46	26,0	58,0	89,4
43	47-48	26,0	64,2	89,4
31	49-50	31,0	58,6	98,7
35	51-54	29,0	63,0	99,0
24	55-58	36,0	65,3	99,6
17	59-66	23,6	77,2	107,0
8	> 66	-	64,2	-

Figure 14 : Taux de leptine en fonction de l'indice de masse corporelle

Ci-dessus, les valeurs de leptinémie en ng/mL pour l'homme et pour la femme en fonction de leur classe d'indice de masse corporelle. La leptinémie augmente avec l'adiposité [18].

Une autre méthode existe, la "méthode sandwich", notamment tous les dosages ELISA (Figure 15). Cette fois-ci, on utilise deux anticorps ciblant la leptine. Le premier sert de support pour lier la leptine, le deuxième est marqué (par une enzyme ou un élément radioactif) permettant de révéler la présence de leptine. Donc plus le signal est fort plus il y a de leptine [19].

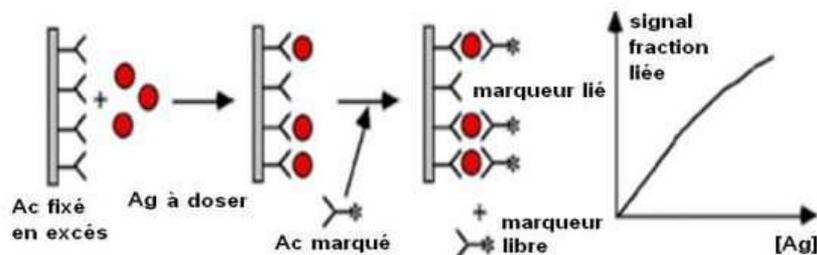


Figure 15 : Le principe de la méthode "sandwich"

Contrairement à l'immuno-compétition, avec la méthode sandwich c'est la leptine qui est limitante et non les anticorps. Plus il y aura de leptine dans l'échantillon plus elle va être reconnue par les anticorps marqués. Ainsi le signal sera plus important. [19]

Bibliographie

- [1] Bénédicte Faure. Contribution à l'étude bibliographique de la leptine chez les carnivores domestiques. [Thèse]. Toulouse : Université Paul-Sabatier. 2007.
- [2] Daniel Rajotte. Etude sur la signalisation intracellulaire et la relation structure fonction du récepteur pour le GM-CSF. Thèse. Université de Montréal. 1996. p21
- [3] Bernard-Poenaru. Profils immunoanalytiques en biologie clinique : La Leptine. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 1999 vol : 14 pp : 108-112. Elsevier, Paris.
- [4] Gilles Bruneau Christian Vaisse Alain Caraty Philippe Monget. La leptine : une clé pour la reproduction. Médecine/ sciences 1999.vol 15 pp 191-196.
- [5] Sébastien Smallwood. La Leptine : rôle physiologique dans la fonction somatotrope, transduction du signal et mécanismes d'internalisation. [Thèse]. Lyon: Université Claude Bernard. 2007.
- [6] Florence Caldefie-Chézet, Jean Guillot, Marie-Paule Vasson. La leptine : hormone et cytokine impliquée dans la réponse à l'agression. Nutrition clinique et métabolisme 2003 vol 17 pp 15-23. Elsevier, Paris.
- [7] B.A. La leptine, une nouvelle hormone hypoinsulinémiante ? m/s nouvelles. 1997 ; 13. 1200-1.
- [8] à partir de P.Rodien, A.Bourdelot, F.Savagner. Actualités en endocrinologie thyroïdienne. Endocrinologie 2. 2005. p.39-49
- [8] Jean-Michel Lecerf. Stress et obésité. Nutrition clinique et métabolisme. 20. 2006. pp 99-107
- [10] d'après C.V. Leptine : après le récepteur, la voie de transduction. Médecine/ sciences 1997 vol 13 pp : 99 : 101.
- [11] D'après J.P Garnier, Nelly Frydman, Martine Cochen-Bacrie, Philippe Fraguel. Biologie endocrinienne et métabolique : PMA, FIV, Diabésité, Syndrome métabolique, THS, 13e journées de l'internat des hôpitaux de Paris-Ile-de-France Biologie Médicale et Pharmacie. Actualités en Pharmacie et Biologie Cliniques. Nov 2006. John Libbey

- [12] Farges Marie-Chantal, Lamas Bruno, Mahbouli Sinda, Khalil Ahmad, Vasson Marie-Paule. La leptine : un modulateur de l'activité des cellules Natural Killer ? Nutrition Clinique et Métabolisme 2015 vol 29 pp 12-25. Elsevier Masson.
- [13] Lepercq J, Catalano P, Hauguel de Mouzon S. Leptine et grossesse : dogmes, questions et perspectives. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2007 vol 35 pp : 89-95.
- [14] F.Elefteriou, G. Karsenty. Bone mass regulation by leptin: a hypothalamic control of bone formation. Pathologie Biologie. 2004. vol 52 pp148-153.Elsevier.
- [15] Chantal Chenu, Massimo Marenzana. Sympathetic nervous system and bone remodelling. Revue du Rhumatisme. 2005. vol 72 pp 894-897
- [16] Thomas Thierry, Martin Aline. Métabolisme osseux et balance énergétique : rôle de la leptine. Revue de Rhumatisme. 2005. vol 72 pp 884-886. Elsevier.
- [17] Daniel Hatch. Bone Signaling and RANKL. Bone Basic Science.Orthobullets.
- [18] Levy D, Chambaz J, Coussieur C. Quand et comment évaluer la leptinémie ? Revue Française des Laboratoires. 2001. vol 334 pp 71-80.
- [19] Dr. Y. Bouklia Hassene. Dosages Radio-immunologiques. univ-ency-education.com
- [20] Biomnis. Leptine. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2012.
- [21] Jérôme Valleteau de Moulliac, Jean-Paul Gallet. Croissance et puberté normales : éléments de surveillance. Guide Pratique de la Consultation en Pédiatrie. 2012. pp 319-327. Elsevier.
- [22] Collège des enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métabolique. Puberté normale et pathologique. Université Médicale Virtuelle Francophone. Cours 2010-2011
- [23] Claire Bouvattier, Catherine Pienkowski. Puberté précoce. 2014. Springer Paris.
- [24] ENS Lyon. La puberté dans l'espèce humaine : les mécanismes initiateurs. 2002. Site internet.

[25] Stéphanie Harel, Catherine Poirot. Prise en charge de la fécondité chez les patients traités pour lymphome de Hodkin. *Hématologie*. 2010. vol 16 pp 162-169.

[26] Axe gonadotrope. site internet.

<http://www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/AXE%20GONADOTROPE%20FEMININ.pdf>

[27] L. Maione, S.Christin-Maitre, P. Chanson, J. Young. Contrôle de l'axe gonadotrope: nouveaux aspects physiologiques et thérapeutiques. *Annales d'endocrinologie*. 2017. vol 78, pp 31-40

[28] Qianqian Luo, Weihan Li, Min Li, Xinze Zhang, Hongqin Zhang. Leptin-LeptinR - Kisspeptin/Kiss1 - GnRH pathway reacting to regulate puberty onset during negative energy balance. *Life Science* 153. 2016. pp 207-212. Elsevier.

[29] Site internet du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Les cycles menstruel et ovarien.

<http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>

[30] Lesourd Florence. Folliculogenèse et Régulations intra-ovariennes. Pôle d'Obstétrique-Gynécologie et Médecine de la Reproduction. CHU Paule de Viguier Toulouse. 2010.

[31] J.Dupont, P. Froment, C.Ramé, P.Pierre, S.Coyral-Castel, C.Chabrolle. Rôle des acides gras sur les fonctions ovariennes : implications des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) et des adipocytokines. *Gynécologie, Obstétrique, Fertilité*. 2008. vol 36. pp 1230-1238. Elsevier.

[32] PMA fertilité. Changements de l'endomètre au cours du cycle menstruel. Site internet.

[33] Comité éditorial pédagogique de l'Université Médicale Virtuelle Francophone. Anatomie de la glande mammaire. Support de cours. 2011

[34] M-L.Poli-Mérol, P-F Souchon, M. Lawane, F. Lefebvre, S. Daoud. Pathologie Mammaire de l'enfant. *EMC- Pédiatrie 2*. 2005. pp 187-195

[35] Hélène Jammes, J. Djiane. Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine. *INRA Productions animales*, 1988.

[36] Inserm. Croissance et troubles de la croissance : Grandir, une histoire d'hormones mais pas seulement. Site internet. Visité le 16 août 2018.

[37] Organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids. 16 février 2018. Site internet. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

[38] Dr Marie-Philippe Morin. L'obésité, une maladie chronique. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, affilié à l'Université de Laval.

[39] Fédération française de cardiologie. Les pathologies cardiovasculaires : Zoom sur le syndrome métabolique. Site visité le 28/08/18

<https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>

[40] François Raoux. Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie. *mt cardio* 2006 ; 2 (2) : 174-82.

[41] B.Maisonneuve, C.Auclair, M.Ali, D.Terral, F. Deméocq, L.Roszyk, M.Venzac, M.Meyer, E.Merlin. Prévalence des anomalies métaboliques chez l'enfant obèse. *Archives de Pédiatrie*, Volume 16, Issue 7, July 2009, Pages 991-998. Elsevier.

[42] Psychopathologie en service de pédiatrie. Chapitre 57 - Surcharge pondérale et obésité. 2011, Pages 483-493

[43] Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. *Santé Publique France*. 13 juin 2017.

[44] Dr Béatrice DUBERN, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris. Dossier : le syndrome métabolique existe-t-il chez l'enfant? Article en ligne sur le site de l'institut Danone.

[45] Catherine Pienkowski Sophie Grandjean. La puberté avant l'âge Nouveaux aspects. Unité d'Endocrinologie et Gynécologie Médicale Hôpital des Enfants - Toulouse.

[46] Institut National d'Études Démographiques. L'âge aux premières règles. D'après Elise de la Rochebrochard, 1999. Mis à jour en août 2014.

[47] Inserm. Croissance et puberté : Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. Expertise Collective.

- [48] Ulrik Lausten-Thomsen, Michael Christiansen, Paula Louise Hedley, Cilius Esmann Fonvig, Theresa Stjernholm, Oluf Pedersen, Torben Hansen & JensChristian Holm (2016) Reference values for serum leptin in healthy non-obese children and adolescents, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 76:7, 561-567)
- [49] Fethi Ben Slama, Amira Ben Amor, Faten Tinsa, Chiheb Ben Rayana, Monia Garbi, Ahmed Achourf, Noureddine Achour, Omrane Belhadj. Les taux sériques des lipides, de l'insuline, de la leptine et de la résistine chez des enfants tunisiens obèses et non obèses. *Nutrition clinique et métabolisme* 26 (2012) 104–108. Elsevier Masson.
- [50] Pierre Bougnères. La leptine : une hormone essentielle du métabolisme énergétique. *Médecine thérapeutique*. Volume 5, numéro 3, Mars 1999. John Libbey Eurotext.
- [51] Camille Plas. Impact de l'obésité sur la fécondabilité des femmes : Étude rétrospective sur 670 femmes menée dans le C.H.U. de Limoges. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine. Année 2017. Université de Limoges Faculté de Médecine.
- [52] J.Sarfati, J.Young, S.Christin-Maitre. Obésité et fertilité de la femme. *Annales d'Endocrinologie*. Volume 71, Supplement 1, September 2010, Pages S49-S53. Elsevier.
- [53] Le groupe français d'auxologie. Croissance. Site internet visité le 14 septembre 2018.
- [54] Inserm, Institut Cochin. Les endospanines , de nouveaux régulateurs du récepteur de la leptine : impact sur le développement de l'obésité et du diabète. JCJC - SVSE 1 - Physiologie, physiopathologie, santé publique.Projet **ENDOLEPR**. 2012. L'Agence Nationale de la Recherche, site internet.
- [55] C. Tresch, J. Ohl. Âge de la puberté et sexualité des jeunes femmes occidentales. *Médecine sexuelle féminine. Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43 (2015) 158–162. Elsevier Masson.
- [56] Kerima Begriche. Troubles du comportement alimentaire. Cours de cinquième année de Pharmacie. Année universitaire 2017-2018. Université de Rennes 1.
- [57] Inserm. Anorexie mentale, Un trouble essentiellement féminin, parfois mortel. Site internet visité le 24 septembre 2018.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/anorexie-mentale>

[58] Chapitre 55 - Anorexie mentale. Psychopathologie en service de pédiatrie 2011, Pages 459-478. Elsevier.

[59] S.Afflelou. Place de l'anorexia athletica chez la sportive intensive. Archives de Pédiatrie Volume 16, Issue 1, January 2009, Pages 88-92. Elsevier.

[60] Collège National des Pédiatres Universitaires. Chapitre Retard Pubertaire. Puberté normale et pathologique. Université médicale Virtuelle Francophone. Site internet mis à jour le 01/12/1994.

http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/puberte_normale/site/html/3.html

[61] Thierry Ada. Chapitre : Les troubles du cycle menstruel chez la sportive. Gynécologie du sport. 2012. Springer

[62] Bertrand BARON, Pr. Patrick PELAYO. La Physiologie de l'exercice. Ressource en ligne. Université Lille 2, Université de la Réunion.

[63] D. Gomez-Merino, M. Chennaoui, C.Y. Guezennec. Leptine et exercice physique. Science & Sports 19 (2004) 8–18. Elsevier.

[64] JP Nogueira, M Maraninchi, AM Lorec, A Bégu-Le Corroller, H Portugal, B Vialettes, R Valero. Profils d'adipocytokines spécifiques dans les formes hyperactive et/ou boulimique d'anorexie mentale. Diabetes & Metabolism Volume 36, Supplement 1, March 2010, Page A100

[65] Sébastien G. Bouret, Émilie Caron, Sophie Steculorum, Yuko Ishii, Christelle Sachot. Leptine et contrôle hypothalamique de la reproduction. mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie 2008 ; 10 (2) : 74-84.

[66] L.Rosetta. Fécondité féminine et activité physique intense et répétée. Science & Sports Volume 17, Issue 6, November 2002, Pages 269-27. Elsevier.

[67] Xavier Coumoul and Robert Barouk. Génotoxicité des métabolites des œstrogènes et cancers . Inserm U490, Toxicologie moléculaire, Faculté de médecine. Published online 2002 January 15

[68] I. Brihaye Abadie, R. de Tournemire, P. Alvin. Anorexie mentale : conséquences sur la croissance et la minéralisation osseuse. Archives de pédiatrie 10 (2003) 836–840

[69] Bernard Cortet, Isabelle Legroux-Gérot. Tissu osseux et anorexie mentale. Revue du Rhumatisme. Volume 73, Issue 5, May 2006, Pages 535-537. Elsevier.

[70] Isabelle LEGROUX-GÉROT. Retentissement osseux de l'anorexie mentale. La Lettre du Rhumatologue. N° 429-430 mars 2017. Edimark

[71] Nicolas Bonnet, Daniel Courteix, Claude Laurent Benhamou. Leptine, système nerveux central et tissu osseux : influence de l'exercice physique. Revue du Rhumatisme 72 (2005) 890–893. Elsevier.

[72] Recommandations de Bonne Pratique. Anorexie mentale : prise en charge. Avec le partenariat méthodologique et le soutien financier de la HAS, avec le partenariat de l'Association française pour le développement des approches spécialisées des troubles du comportement alimentaire (AFDAS-TCA), et répond également à une demande de la Direction générale de la santé. Juin 2010.

[73] Camille Vatier, Jacqueline Capeau, Corinne Vigouroux. La leptine, nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du diabète. Med Sci vol 26 number 10. Octobre 2010 pp 803-807.

[74] Roth JD, Roland BL, Cole RL, Trevaskis JL, Weyer C, Koda JE, Anderson CM, Parkes DG, Baron AD. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet induced obesity : evidence from non clinical and clinical studies. PNAS, USA.2008, 105 (20) 7257-62.

[75] J. L. Trevaskis, C. Wittmer, J. Athanacio, P. S. Griffin, D. G. Parkes, J. D. Roth. Amylin/Leptin synergy is absent in extreme obesity and not restored by calorie restriction induced weight loss in rats. Obesity Science Practice. 2016. pp 385-391.

[76] Gurdeep Marwarha, Othman Ghribi. Leptin signaling and Alzheimer's disease. American Journal of Neurodegenerative Disease. 2012; 1(3): 245–265.

Serment de Galien

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



COLLIN Anaëlle - La leptine : lien entre réserves énergétiques et survenue de la puberté chez la jeune fille.

96 pages, 42 illustrations ; Rennes 1 ; 2019 ; N° .

La survenue de la puberté n'est pas un évènement que l'on puisse dater avec précision. Néanmoins, la leptine semble être un élément permissif indispensable à la réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette hormone est principalement sécrétée par le tissu adipeux et son taux sanguin est corrélé à l'indice de masse corporelle chez les jeunes filles. L'état des réserves énergétiques par le biais de la leptine peut donc impacter au niveau de l'hypothalamus la puberté avec des conséquences au niveau du cycle menstruel mais aussi de la croissance osseuse. Ces répercussions sont illustrées au travers de l'obésité et de l'anorexie.

Rubrique de classement : Pharmacie, Endocrinologie

Mots-clés : Leptine, puberté, obésité, anorexie, réserves énergétiques

Mots-clés anglais MeSH : Leptin, obesity, anorexia, energy availability

Président : Madame MARTIN-CHOULY

JURY : Assesseurs : Madame LECUREUR [directeur de thèse]

Monsieur LE FERREC

Madame DUVAL