

## La leptine : une clé pour la reproduction

Gilles Bruneau  
Christian Vaisse  
Alain Caraty  
Philippe Monget

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

**L**es anomalies de la reproduction dans leurs aspects tant physiologiques que comportementaux, trouvent en partie leurs causes dans des déséquilibres de la nutrition et des réserves corporelles. Les intermédiaires métaboliques mis en jeu dans les interactions nutrition/reproduction restent pourtant encore mal connus. La composition corporelle et plus particulièrement la réserve en masse grasseuse sont des facteurs impliqués dans le développement et l'efficacité de la fonction de reproduction, au même titre que l'état hormonal (insuline) et la disponibilité en nutriments directement métabolisables (glucose, acides gras, protéines). Les variations de ces facteurs, dans un sens comme dans l'autre, sont associées, dans l'espèce humaine, à des problèmes de fertilité [1]. C'est le cas notamment pour les femmes ayant un équilibre énergétique négatif et présentant un déficit de poids corporel (ballerines, marathoniennes, anorexiques) mais égale-

ment pour certaines femmes obèses. De même, dans les espèces agronomiques, de nombreux travaux ont montré l'importance du métabolisme dans la fertilité des animaux de rente [2]. Ainsi, en élevage porcin intensif, on observe souvent un allongement de l'intervalle sevrage-œstrus, en particulier chez des primipares mises très jeunes à la reproduction et sélectionnées depuis une vingtaine d'année pour une faible épaisseur de lard. Chez la vache allaitante également, la durée de l'œstrus post-partum est anormalement long dans les élevages semi-extensifs, où, pendant l'hiver, la couverture des besoins nutritionnels des femelles gestantes est sous-optimale. Leur statut métabolique n'est donc pas adéquat au moment de la reprise de la cyclicité, alors que les besoins énergétiques liés à la lactation augmentent brusquement. Enfin, nous pouvons rappeler le lien étroit qui unit l'âge de la puberté à la composition corporelle. La découverte de la leptine, a permis de mettre en lumière

### ADRESSES

G. Bruneau: chargé de recherche Inra. A. Caraty: ingénieur de recherche Inra. P. Monget: chargé de recherche Inra. Station de physiologie de la reproduction des mammifères domestiques, Inra, 37380 Nouzilly, France. C. Vaisse: médecin. Service d'endocrinologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France.

un lien moléculaire direct entre la fonction de reproduction et le stockage de gras corporel.

Chez les mammifères, la leptine (du grec *leptos*: mince) est une protéine de 16 kDa, apparentée à la famille des cytokines, synthétisée et sécrétée principalement par les adipocytes. Injectée à des souris par voie périphérique, elle agit sur l'homéostasie générale, notamment en réduisant la prise de nourriture et en augmentant la dépense énergétique et la thermogénèse, ce qui conduit à une perte de poids corporel (*m/s 1995*, n° 10, p. 1463). Les mêmes effets sont observés quand l'injection se fait par voie intracérébroventriculaire suggérant que son action s'exerce, au moins en partie, au niveau du système nerveux central [3]. C'est donc un facteur satiétogène et brûleur de calories qui agit, en partie, en inhibant l'expression hypothalamique du neuropeptide Y (NPY), ce dernier agissant lui-même comme stimulateur de l'appétit (*m/s 1996*, n° 1, p. 117; *1998*, n° 4, p. 496)\*.

### **La leptine : une hormone clé de la reproduction chez la souris**

Trois séries d'expériences, réalisées chez la souris, montrent que la leptine possède un rôle fondamental dans la maturation et le fonctionnement de l'axe reproducteur. Outre une obésité attendue, une hyperglycémie et des troubles de la thermorégulation, les souris *ob/ob*, homozygotes pour une mutation du gène de la leptine, présentent un hypogonadisme et sont stériles. Chehab *et al.* [4] ont été les premiers à montrer que l'administration intrapéritonéale de leptine recombinante humaine à ces souris permet d'assurer la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et du système reproducteur. En particulier, les femelles *ob/ob* traitées par la leptine sont capables de mener à bien une gestation et seules des anomalies partielles de l'allaitement ont été observées. L'injection de leptine à des souris *ob/ob* induit une augmentation des concentrations plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de

l'hormone lutéinisante (LH), dans les deux sexes, ainsi qu'un développement des organes reproducteurs (augmentation du poids des testicules et des vésicules séminales chez le mâle, de l'ovaire et de l'utérus chez la femelle) [5]. D'autre part, Ahima *et al.* [6] ont montré que des injections de leptine à des souris normales sous-nutries, présentant une baisse des concentrations de LH et de FSH, ainsi qu'un allongement de l'intervalle œstrus-œstrus, sont capables de rétablir des concentrations normales de gonadotrophines ainsi qu'une cyclicité normale. L'absence, dans cette expérience, d'effets sur les concentrations d'insuline, d'hydrates de carbone et d'acides gras libres suggère un rôle direct de la leptine au niveau central. Enfin, des injections de leptine à des souris prépubères nourries *ad libitum* provoque une avancée de l'âge de la puberté [7]. L'ensemble de ces expériences suggère que la leptine pourrait constituer un signal nécessaire au système nerveux central pour déclencher la puberté et, à l'état adulte, intervenir dans la « décision » d'ovuler, en fonction de l'état des réserves adipeuses. D'un point de vue « finaliste », la nature ne permet l'ovulation que si les réserves énergétiques à long terme sont suffisantes pour assurer une gestation et une lactation, très coûteuses en énergie (des populations ayant développé un tel mécanisme de contrôle pourraient avoir acquis un avantage sélectif, au sein de l'espèce, au cours de l'évolution).

### **Qu'en est-il dans l'espèce humaine ?**

Les concentrations de leptine sérique sont corrélées dans les deux sexes et à tout âge à l'indice de masse corporelle (*body mass index*, BMI) et plus fortement encore à la teneur en masse grasseuse, paramètre reflétant à la fois la taille des adipocytes et la masse de tissu adipeux dans l'organisme [8]. Néanmoins, la quantité de leptine synthétisée par le gras sous-cutané abdominal est plus importante que celle synthétisée par le gras intra-abdominal [9].

Les concentrations plasmatiques de leptine présentent un dimorphisme sexuel au cours du développement. Alors que vers 5 ans les concentrations sont identiques dans les deux sexes, à

partir de l'âge de douze ans environ, les filles ont des concentrations de leptine plus élevées que les garçons, cette différence s'accroissant au cours de la période pubertaire [10]. Chez l'adulte et au même âge, la femme a des concentrations de leptine trois fois plus élevées que l'homme. Une fois les mesures ajustées à la masse grasseuse, l'existence de cet écart est controversée [8, 11], le dimorphisme pouvant être lié à une différence des rapports tissu gras/tissu maigre entre les deux sexes. De leur côté, Schwartz *et al.* [12] ont détecté des concentrations de leptine dans le liquide céphalo-rachidien plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Chez l'homme, on observe une augmentation des concentrations de leptine et de testostérone aux premiers stades du développement pubertaire, puis une baisse de la leptine jusqu'au stade final alors que les concentrations de testostérone continuent de monter [13]. Il est d'ailleurs possible que ce stéroïde exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de leptine. En effet, Wabish *et al.* [14] ont montré que la testostérone inhibe la sécrétion de leptine par des adipocytes en culture. A l'âge adulte, la corrélation négative semble disparaître quand les concentrations de leptine sont ajustées au BMI [13].

Chez la femme, les concentrations de leptine circulante augmentent au début de la puberté jusqu'au stade 2 de Tanner, restent constantes en milieu de développement pubertaire, puis atteignent un pic aux stades finaux [15]. Matkovic *et al.* suggèrent que la concentration de leptine plasmatique doit atteindre un seuil critique, nécessaire au déclenchement de la puberté [16]. La concentration de leptine varie durant les cycles menstruels. Elle est maximale en phase lutéale et minimale en phase folliculaire [17]. Elle augmente également pendant la grossesse et chute après l'accouchement. Elle diminue à la ménopause. Une concentration minimale serait nécessaire au maintien des menstruations, la concentration circulante pouvant même être considérée comme le facteur le mieux corrélé à l'aménorrhée chez la femme anorexique [18]. Notons que les concentrations de leptine plasmatique sont soumises à un rythme circadien. Celui-ci disparaît chez la femme marathonnienne aménorrhéique [19].

\* Voir le numéro de médecine/sciences consacré à l'obésité, n° 8-9, vol. 14, août-septembre 1998.

Récemment, une étude réalisée sur deux patients adultes obèses possédant une mutation du gène *ob* à l'état homozygote a montré qu'un déficit congénital en leptine conduit à l'absence de puberté (*m/s* 1998, n° 3, p. 349). L'un de ces patients est une jeune femme présentant une aménorrhée primaire, l'autre est un jeune homme atteint d'un hypogonadisme probablement d'origine hypothalamique. En outre, la description chez trois sœurs obèses impubères, âgées de 14 à 19 ans, d'une mutation du gène codant pour le récepteur à la leptine a montré qu'à l'état homozygote celle-ci provoque également des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire (*m/s* 1998, n° 5, p. 675). Ces jeunes filles présentent une aménorrhée primaire avec absence de glande mammaire et de pilosité. Ces études démontrent sans ambiguïté que la leptine et son récepteur sont nécessaires à la maturation de l'axe reproducteur dans l'espèce humaine. Chez la femme, le syndrome des ovaires polykystiques est une affection caractérisée par des kystes ovariens et une hyperandrogénie, associée à un hirsutisme et, de façon variable, à une aménorrhée par anovulation. Elle est souvent accompagnée d'une surcharge pondérale et d'une hyperinsulinémie. Brzechffa *et al.* [20] ont suggéré que l'hyperleptinémie des femmes atteintes contribuait à la stérilité en contrecarrant les effets des IGF (*insulin-like growth factors*) sur les follicules dominants. Des expériences ont d'ailleurs montré une inhibition de l'action des IGF par la leptine sur les cellules de la granulosa *in vitro*. Cependant, si cette hypothèse était exacte, on devrait observer des concentrations de leptine supérieures chez les obèses souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques par rapport aux autres obèses, après ajustement des mesures à la masse grasseuse. Or, des études récentes [21] semblent venir contredire cette hypothèse, puisque les femmes atteintes d'ovaires polykystiques n'ont pas de concentrations de leptine différentes de celles des femmes témoins. S'il existe une implication de la leptine dans l'étiologie de ce syndrome, celle-ci ne semble donc pas passer par une augmentation de sa concentration circulante (après ajustement des mesures à la masse grasseuse).

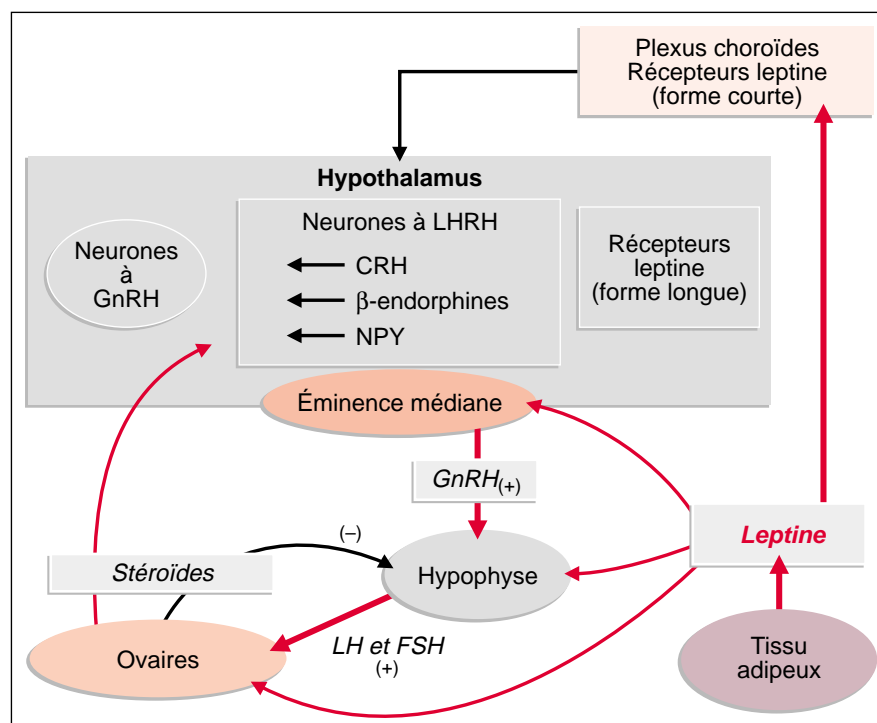
### Cibles de la leptine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Le récepteur de la leptine est une molécule transmembranaire dont il existe au moins six formes différant par leur domaine intracellulaire et produites par un même gène (*m/s* 1996, n° 1, p. 99; n° 3, p. 386). Celui-ci est muté chez la souris *db/db* (*diabetes*) et le rat *fa/fa* (*fatty*), deux modèles d'animaux présentant une obésité et une infertilité [22]. La forme Ob-R<sub>L</sub>, seule à posséder un

domaine intracellulaire long, semble essentiellement localisée dans l'hypothalamus, au niveau des aires impliquées dans la régulation de l'homéostasie générale (noyau arqué, noyaux dorso- et ventromédian, noyau paraventriculaire).

Plusieurs arguments suggèrent fortement que la leptine stimule, par l'intermédiaire de son récepteur Ob-R<sub>L</sub>, la fonction de reproduction, en agissant sur la régulation de la sécrétion de LHRH (*figure 1*).

Tout d'abord, l'activation de neurones hypothalamiques a été mise en évi-



**Figure 1. Hypothèses sur des boucles de régulation par lesquelles la leptine pourrait moduler la fonction de reproduction.** L'activité des neurones à LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) est principalement sous le contrôle des stéroïdes gonadiques au travers de relais faisant intervenir, notamment, les monoamines, les peptides opiacés, le neuropeptide Y et la CRH. La leptine produite par le tissu adipeux pourrait pénétrer dans le cerveau et atteindre l'hypothalamus, soit par les plexus choroïdes, soit par passage au travers de l'éminence médiane [48]. Des récepteurs de forme courte pourraient contrôler l'entrée de l'hormone au niveau des plexus choroïdes. Le passage de la leptine au travers de l'éminence médiane permettrait, quant à lui, un accès à des structures situées en dehors de la barrière hémato-encéphalique comme la partie ventrale du noyau arqué ou à des structures plus profondes, par l'intermédiaire des tanocytes. Dans l'hypothalamus, les cellules à NPY, proopiomélanocortine ( $\beta$ -endorphine) et CRH possédant des récepteurs de la leptine apparaissent comme des candidats potentiels susceptibles de relayer l'effet indirect de cette hormone sur les neurones à LHRH. Ces systèmes cellulaires sont par ailleurs tous sous l'influence des stéroïdes. Enfin, outre l'action prépondérante au niveau du système nerveux central, la leptine peut exercer également une régulation sur l'hypophyse et la gonade.

dence par l'augmentation des niveaux d'immunoréactivité de c-Fos, chez le rat, après injection de leptine par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. Les aires stimulées correspondent à celles dans lesquelles le récepteur Ob-R<sub>L</sub> a été localisé, excepté le noyau arqué [23]. En outre, l'action directe de la leptine sur l'hypothalamus, par l'intermédiaire de la forme longue du récepteur est attestée par l'activation rapide de STAT3 [24], et de canaux potassiques dépendant de l'ATP [25].

Par ailleurs, son effet sur la sécrétion de LHRH est en faveur d'une action stimulatrice sur la fonction de reproduction au niveau hypothalamique. En effet, le traitement par la leptine d'explants constitués de l'éminence médiane et du noyau arqué, provoque une libération de LHRH. L'injection de leptine dans le troisième ventricule de rates ovariectomisées provoque également une augmentation de la sécrétion de LHRH au niveau de l'éminence médiane [26]. Notons que la présence de récepteurs de la leptine sur les corps cellulaires des neurones à LHRH et leurs terminaisons n'a pas été démontrée pour le moment, bien que l'expression de leur gène ait été mise en évidence par RT-PCR dans des lignées de neurones à LHRH immortalisées, GT1 et NLT [27]. La leptine pourrait agir indirectement sur la sécrétion de LHRH par l'intermédiaire de plusieurs facteurs. C'est le cas du NPY, inhibiteur connu de la libération de LHRH [28] et présent dans certains neurones du noyau arqué [29]. La leptine pourrait ainsi lever l'inhibition de la libération de la LHRH par le NPY (*m/s 1998, n° 4, p. 496*). En effet, le croisement de souris ayant une invalidation du gène codant pour le NPY avec des souris *ob/ob* produit des hétérozygotes moins obèses que les homozygotes *ob/ob* et dont la fertilité est améliorée [30]. Une deuxième voie d'action possible est celle des neurones à proopiomélanocortine (POMC), polypeptide dont la maturation donne naissance, entre autres, à l' $\alpha$ -MSH (*melanocyte stimulating hormone*) et aux endorphines, molécules inhibitrices de la libération de la LH. Chez la souris, une co-localisation de la POMC et des récepteurs de la leptine a été mise en évidence dans le noyau arqué [31].

Enfin, l'action de la leptine pourrait également passer par la CRH (*cortico-*

*trophin releasing hormone*). En effet, la diète chez le rat induit une activation de l'expression de la CRH dans le noyau paraventriculaire (PVN), *via*, notamment, un signal nerveux émanant des voies digestives supérieures et aboutissant à la suppression de l'activité de la LHRH, puis de la LH [32]. Or, le PVN est un des sites hypothalamiques contenant des récepteurs de la leptine [33].

Néanmoins, la leptine semble être un activateur de l'expression des gènes de la POMC dans le noyau arqué (*m/s 1998, n° 4, p. 496*) [31] et de la CRH dans le PVN [34] et, paradoxalement, ces stimulations devraient conduire à une action inhibitrice sur la sécrétion de LH. Compte tenu de l'effet global stimulateur de la leptine sur l'axe reproducteur, ces deux voies de régulation sont, si elles existent, probablement secondaires.

Les récepteurs OB-RB sont distribués dans l'hypothalamus médiobasal (noyau arqué et noyau ventromédian), dans lequel ont été localisés des récepteurs de l'œstradiol impliqués notamment dans l'induction du comportement d'œstrus et du pic préovulatoire [35]. Il est donc possible que la leptine agisse en partie en modulant la sensibilité de l'hypothalamus à l'œstradiol. Ces exemples suggèrent que les modes de régulation de la fonction de reproduction par la leptine, au niveau du système nerveux central, sont certainement multiples et combinatoires.

L'action directe de la leptine sur l'hypophyse a été moins étudiée. Swerdloff *et al.* [36] avaient préalablement montré que les souris *ob/ob* souffraient d'un défaut de la fonction hypophysaire, même après administration de LHRH. Plus tard, Yu *et al.* [26] ont montré que l'ajout de leptine à des explants d'antéhypophysés en culture induit une augmentation de la sécrétion de LH et de FSH. Dans le cas de la LH, cette action pourrait se faire *via* une stimulation de la libération de NO (monoxyde d'azote) [37]. La présence de récepteurs de la leptine a été attestée, en outre, dans l'hypophyse de rat, par RT-PCR, [27] et de mouton, par hybridation *in situ* [38]. Ces résultats plaident donc pour un rôle direct de la leptine sur l'hypophyse.

Si la leptine semble exercer une action majeure sur la régulation

hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des gonadotrophines, elle est également susceptible d'agir directement sur les gonades. En effet, l'expression du gène codant pour les récepteurs de la leptine a été mise en évidence par RT-PCR dans l'ovaire et le testicule de rat [27]. D'autre part, Zackow *et al.* [39] ont montré chez le rat que la leptine inhibe la synthèse d'œstradiol stimulée par la FSH et l'IGFI par les cellules de granulosa en culture. Chez la vache, Spicer *et al.* [40] ont confirmé un rôle inhibiteur de la leptine sur la stéroïdogénèse induite par l'insuline dans les cellules de la granulosa. Aucun effet n'a été observé sur la prolifération de ces cellules. Ces expériences réalisées *in vitro* suggèrent donc une action inhibitrice directe de la leptine sur la stéroïdogénèse dans l'ovaire. Celle-ci semble paradoxale en regard de l'effet stimulateur de la leptine sur la sécrétion de LH et de FSH et donc de la croissance folliculaire. Il est vraisemblable que les effets « stimulateurs » de la leptine prédominent *in vivo*. En effet, la greffe, sur des souris sauvages, d'ovaires provenant de souris *db/db*, ne possédant pas la forme longue du récepteur, et donc résistantes à la leptine, rétablit le fonctionnement normal de la gonade [41]. Le double rôle de la leptine, à la fois stimulateur dans l'hypothalamus et inhibiteur dans l'ovaire, pourrait trouver une explication dans la pluralité des formes de récepteur. La forme longue est présente dans l'hypothalamus, alors qu'elle semble absente de l'ovaire dans lequel seule la forme courte a été détectée. De plus, si la forme longue possède une région impliquée dans la voie de transduction par le système STAT (*signal transducers and activators of transcription*), la forme courte en est dépourvue. Cette dernière possède certainement des fonctions multiples compte tenu de sa large distribution dans l'organisme.

### **La leptine : signal permissif pour la reproduction chez les mammifères**

L'intégration par le système nerveux central du « signal leptine » *via* ses différentes formes de récepteur, pourrait permettre d'expliquer les problèmes

de fertilité des femmes maigres et obèses. En particulier, chez la femme maigre et aménorrhéique, les concentrations de leptine sont très basses [18]. Dans ce cas, il est vraisemblable que l'hormone ne joue plus son rôle stimulateur sur la sécrétion des gonadotrophines au niveau hypothalamo-hypophysaire. Chez les femmes obèses, il est possible que la leptine, présente dans le sang en concentration élevée, ne puisse pas, au-delà d'un certain seuil, passer correctement la barrière hémato-encéphalique. L'hypothalamus ne serait plus capable d'intégrer les valeurs élevées de la concentration plasmatique de leptine et de lutter contre la prise excessive de poids. En effet, des souris rendues obèses par un excès d'apport lipidiques présentent une résistance à la leptine lorsque celle-ci est injectée par voie intrapéritonéale mais non par voie intracérébroventriculaire [42]. De plus, chez l'homme, le rapport des concentrations de leptine dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien est bien supérieur chez les obèses que chez les non-obèses, démontrant, sinon une anomalie, du moins une limitation au niveau du transport dans le cerveau [43]. On peut noter également que le rôle direct de la leptine sur l'ovaire, bien que secondaire, est probablement plus important sur son fonctionnement que sur son ontogenèse, puisque des ovaires de souris *ob/ob* greffés à des souris saines fonctionnent normalement [44]. Si la leptine semble constituer un facteur permissif du début de la puberté chez les mammifères, plusieurs observations réalisées chez différentes espèces montrent qu'elle n'en est probablement pas le seul facteur déclenchant. En effet, contrairement aux résultats obtenus chez la souris, les injections intrapéritonéales de leptine n'ont aucun effet chez la rate prépubère nourrie *ad libitum*. En revanche, chez cette dernière, elle permet d'annuler le retard induit par la sous-nutrition [45]. Dans l'espèce humaine, on observe une augmentation des concentrations de leptine juste avant le début de la montée de la concentration de testostérone, en accord avec l'hypothèse d'une implication de la leptine dans le début de la puberté. En revanche, chez le singe rhésus mâle, le début de la

puberté manifestée chez l'animal entier par l'augmentation de la concentration de testostérone ou, chez l'animal castré, par l'augmentation de la sécrétion de LHRH, n'est pas accompagné d'une augmentation de concentration de la leptine [46]. Ces différences semblent refléter un rôle plus ou moins important de la leptine suivant l'espèce. Chez le singe rhésus, contrairement à l'homme, le saut d'un repas suffit à faire chuter le taux de LH plasmatique par une baisse de la commande hypothalamique [47]. Le contrôle semble donc plus lié dans ce cas à la disponibilité des réserves en nutriments métabolisables (acides gras, glucose, protéines) qu'au niveau des réserves graisseuses. La leptine pourrait être un facteur limitant quand la masse graisseuse est critique mais non quand le système réagit rapidement à la disponibilité des nutriments directement métabolisables. Chez le mouton, il semble qu'une baisse très importante de la masse graisseuse soit nécessaire pour modifier la pulsativité de la sécrétion de LH. Chez les polygastriques en général, il est possible que la métabolisation lente des aliments lignifiés permette un apport de nutriments directement oxydables relativement stable et continu, même pendant une période courte de sous-nutrition, capable de maintenir une sécrétion normale de LHRH. Ces nutriments deviendraient limitants chez des brebis maigres, ayant subi une sous-nutrition particulièrement longue et sévère. En effet, chez ces brebis sous-nutries, le niveau normal de la pulsativité de la LH est rétabli presque immédiatement après une prise alimentaire habituelle et bien avant que l'animal n'ait récupéré ses réserves graisseuses. D'une façon générale, l'ensemble de ces résultats incite à la plus grande prudence quant à l'extrapolation de données d'une espèce à une autre. Comment comparer, en effet, le métabolisme énergétique de souris de laboratoire à celui d'animaux sauvages ou d'élevage, herbivores, carnivores ou omnivores, chez lesquels la régularité de la prise alimentaire est très différente. Bien que parcellaires, les données actuellement disponibles permettent de conclure que la leptine exerce son action à tous les niveaux de l'axe

reproducteur, depuis le contrôle par le système nerveux central jusqu'au fonctionnement de la gonade (figure 1). Sa sécrétion, corrélée à la masse graisseuse corporelle, lui confère un rôle d'« adipostat », capable de renseigner l'hypothalamus de la femelle sur l'état des réserves énergétiques à long terme, et sur leur compatibilité avec la menée à terme d'une gestation et d'une lactation ultérieures ■

## RÉFÉRENCES

1. l'Anson H, Foster DL, Foxcroft GR, Booth PJ. Nutrition and reproduction. *Ox Rev Reprod Biol* 1991; 13: 239-311.
2. Monget P, Martin GB. Nutrition et reproduction des animaux d'élevage. *Cah Nutr Diét* 1997; 32: 166-72.
3. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriaucunas A, MacKellar W, Rosteck PR Jr, Schoner B, Smith D, Tinsley FC, Zhang XY, Heiman M. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the *obese* gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2.
4. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318-20.
5. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137: 3144-7.
6. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-2.
7. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997; 275: 88-90.
8. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jina-gouda SD, El-Tawil K, Rudé RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 579-84.
9. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, Hauner H. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996; 28: 690-3.
10. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904-10.
11. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.

## RÉFÉRENCES

12. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels, and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589-93.
13. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-70.
14. Wabisch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W, Hauner H. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997; 100: 808-13.
15. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 727-33.
16. Matkovic V, Ilitch JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RW, Landoll JD. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239-45.
17. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 101-6.
18. Köpp W, Blum WF, von Prittwitz S, et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 335-40.
19. Laughlin GA, Yen SSC. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 318-21.
20. Brzechffa PR, Jakimiuk J, Agarwal SK, Weistman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4166-9.
21. Caro JF. Leptin is normal in PCOS, an editorial about three «negative» papers. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1685.
22. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng S, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. Phenotypes of mouse *diabetes* and rat *fatty* due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996; 271: 994-6.
23. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, Saper CB. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology* 1997; 138: 839-42.
24. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of stat3 in hypothalamus of wild type and *ob/ob* mice but not *db/db* mice. *Nat Genet* 1996; 14: 95-7.
25. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford MIJ. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390: 521-5.
26. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1023-8.
27. Zamorano PL, Mahesh VB, DeSevilla LM, Chorich LP, Bhat GK, Brann DW. Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 223-8.
28. Kalra SP. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge. *Endocr Rev* 1993; 14: 507-38.
29. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Morgan PJ, Trayhurn P. Coexpression of leptin receptor and proneurotrophin Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 733-5.
30. Erickson JC, Holloper G, Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of *ob/ob* mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 1996; 274: 1704-7.
31. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489-91.
32. Maeda KI, Tsukamura H. Neuroendocrine mechanism mediating fasting-induced suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. *Acta Neurobiol Exp* 1996; 56: 787-96.
33. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by *in situ* hybridization. *FEBS Lett* 1996; 387: 113-6.
34. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-6.
35. Caraty A, Karsch FJ, Herbison A, Bruneau G, Delaleu B, Venier G, Fabre-Nys C. Le contrôle neuroendocrinien de l'ovulation chez la brebis. *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 1995; 56: 539-42.
36. Swerdloff RS, Peterson M, Vera A, Batt RAL, Heber D, Bray GA. The hypothalamic-pituitary axis in genetically obese (*ob/ob*) mice: response to luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology* 1978; 103: 542-7.
37. Yu WH, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland. *Endocrinology* 1997; 138: 5055-8.
38. Dyer CJ, Simmons JM, Matteri RL, Keisler DH. Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes. *Domest Anim Endocr* 1997; 14: 119-28.
39. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 $\beta$  production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 138: 847-50.
40. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; 138: 3374-9.
41. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. *Diabetes*, a new mutation in the mouse. *Science* 1966; 153: 1127-8.
42. Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis HR Jr. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997; 99: 385-90.
43. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-61.
44. Hummel KP. Transplantation of ovaries of the obese mouse *Anat Rec* 1957; 128: 569.
45. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997; 138: 855-8.
46. Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1997; 138: 4505-8.
47. Cameron JL, Nobsch C. Suppression of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion during short term food restriction in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1991; 128: 1532-40.
48. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305-11.

## Summary

### Leptin: a key for reproduction

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

## TIRÉS À PART

G. Bruneau.