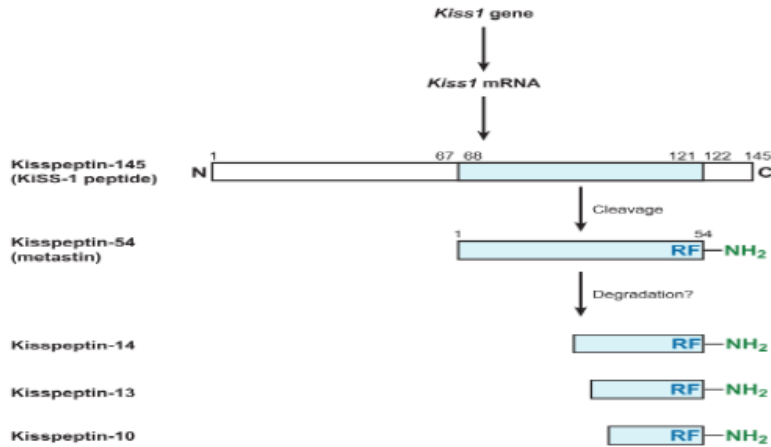


A. LE SYSTEME NEURONAL A KISSPEPTINE : UN PUISSANT STIMULATEUR DE L'AXE GONADOTROPE



Représentation schématique des différents kisspeptines issus du gène *Kiss1* (selon popa et al, 2007).

Le système Kisspeptinergique (Kisspeptine et son récepteur) est considéré actuellement comme un acteur majeur dans les mécanismes de rétrocontrôle des stéroïdes sur la libération du GnRH. Ce système est impliqué dans toutes les étapes de transition de la vie reproductive (puberté.....). En plus, la kisspeptine est un intermédiaire reliant le statut métabolique à la reproduction.

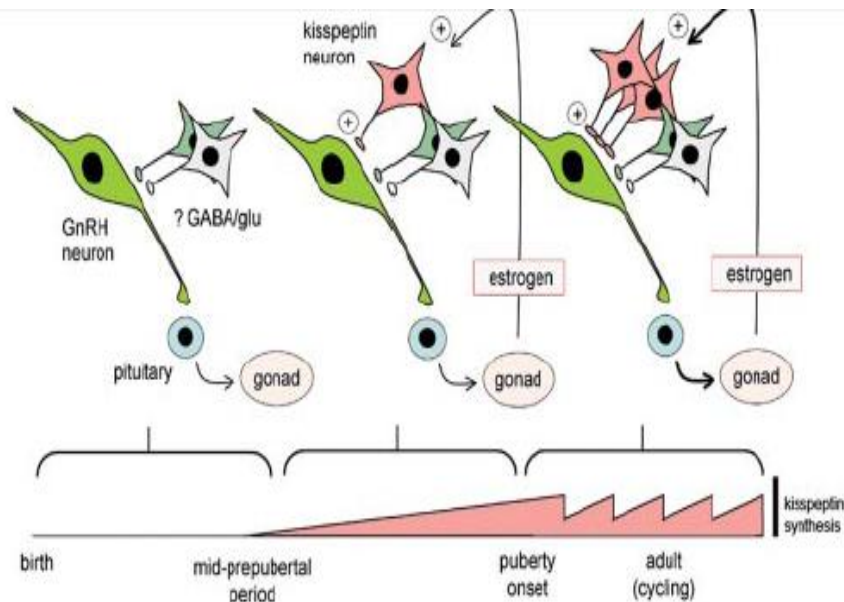
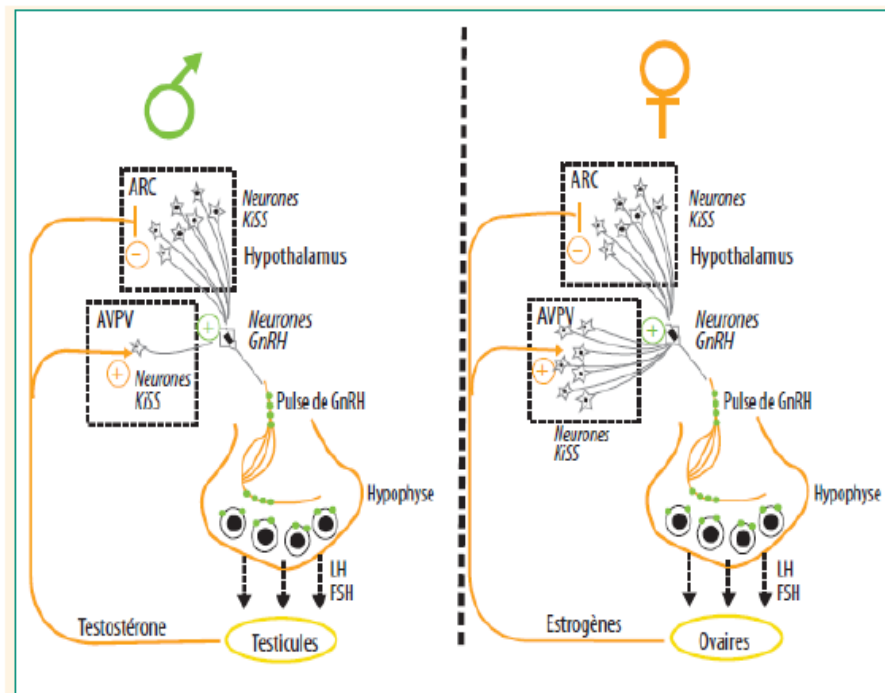


Schéma montrant l'activation proposée des neurones kisspeptines depuis la naissance jusqu'à la période adulte (selon Clarkson et al, 2009).

GABA : γ -aminobutyrique ; Glu : glutamate.



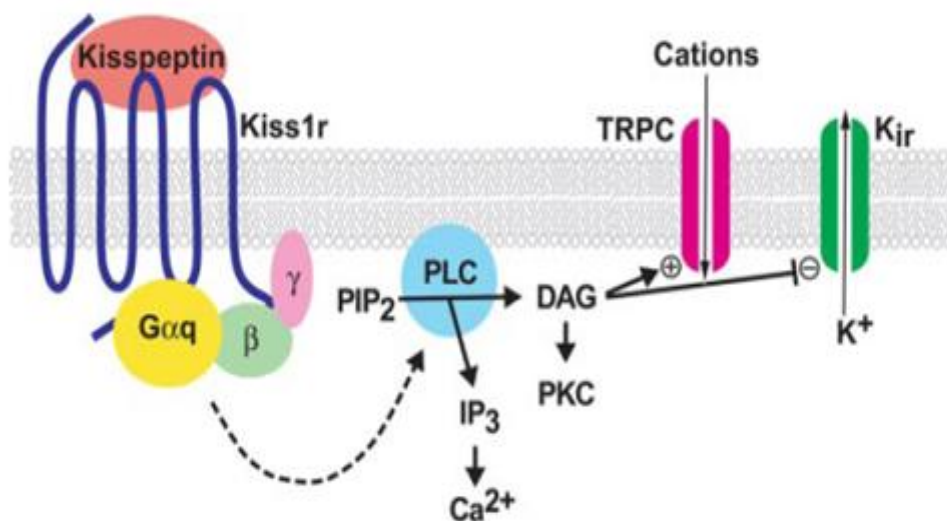
Mécanismes d'action des kisspeptides chez les rongeurs mâle (gauche) et femelle (droite). ARC : noyau arqué – AVPV : noyau antéroventral périventriculaire (selon Huijbregts et al, 2008).

Beaucoup de travaux ont montré que la répartition hypothalamique des neurones *Kiss-1* présente un dimorphisme sexuel: le nombre de neurones *Kiss-1* est beaucoup plus important dans l'AVPV chez la femelle que chez le mâle alors qu'il n'y a pas de différence notable dans l'ARC.

Chez les rongeurs, les effets des stéroïdes sexuels sur l'expression du *Kiss1* dans le cerveau sont spécifiques selon la région : Dans l'ARC, l'oestrogène et la testostérone inhibent l'expression de *Kiss-1* alors que dans l'AVPV, ces stéroïdes stimulent l'expression de *Kiss-1*

Les premières manipulations pharmacologiques de l'axe gonadotrope par la kisspeptide montrent qu'en administration périphérique (iv), elle stimule fortement la sécrétion des gonadotrophines chez l'animal comme chez l'homme. Chez la brebis, elle permet de synchroniser l'ovulation à l'heure près, en saison de reproduction, ou d'induire une cyclicité suivie d'une ovulation chez des animaux en état de repos sexuel. Cette découverte est très intéressante car elle ouvre de nouvelles possibilités de traitement des troubles de la reproduction chez l'homme comme chez l'animal : puberté précoce ou tardive, infertilité d'origine centrale ou liée à l'état métabolique.

Mécanisme d'action : Les récepteurs de kisspeptine sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs). La liaison Kiss1/Kiss1r conduit à l'activation de la protéine G ce qui ramène à activer la phospholipase C(PLC β), suggérant une voie de signalisation médiatrice G α_q . L'activation de PLC β génère des seconds messagers intracellulaires, l'inositol triphosphate (IP $_3$) et le diacylglycérol (DAG). Ces molécules à leurs tours sont des médiateurs intracellulaires de la libération de Ca $^{2+}$ et de l'activation de la protéine kinase C respectivement. On pense que le neuropeptide kisspeptine stimule la sécrétion de GnRH par l'activation du potentiel récepteur transitoire des canaux canoniques (TRPC) et en inhibant l'entrée des ions dans les canaux potassiques, probablement médiée par DAG et /ou Ca $^{2+}$.



Mécanisme proposé de la dépolarisation neuronale (GnRH) par la kisspeptine liée à son récepteur, Kiss1r (selon Oakley et al, 2009).

K. LA GnRH

1 Description : La gonadolibérine (ou GnRH, de l'anglais Gonadotropin Releasing Hormone ou LHRH de l'anglais Luteinizing Hormone Releasing Hormone) est une hormone peptidique responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH et de la LH par l'antéhypophyse. Elle est synthétisée et sécrétée par l'hypothalamus. Il s'agit d'une neurohormone, car ce sont des neurones de l'hypothalamus qui la synthétisent.

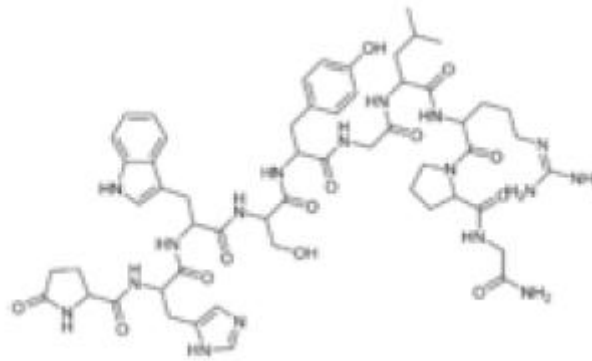


Figure 22 : Gonadolibérine

2 En tant que neuro-hormone : La GnRH est une neuro-hormone produite par des neurones spécialisés du noyau arqué de l'hypothalamus. Elle est libérée à l'extrémité des terminaisons nerveuse dans le système de circulation porte hypophysaire, de façon pulsatile. En effet l'hypothalamus envoie des potentiels d'action à travers le neurone. La GnRH peut donc agir sur les cellules de l'hypophyse. Elle se fixe alors sur les récepteurs spécifiques à la GnRH de la membrane plasmique des cellules gonadotropes, pour activer des cascades de signalisations intracellulaires.

3 Contrôle de la FSH et LH : Suite à cette liaison, il y a libération de folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante qui sont de nature glycoprotéique. La FSH stimule alors indirectement la spermatogénèse dans les testicules. La LH se lie quant à elle aux cellules interstitielles et les stimulent pour qu'elles sécrètent de la testostérone.

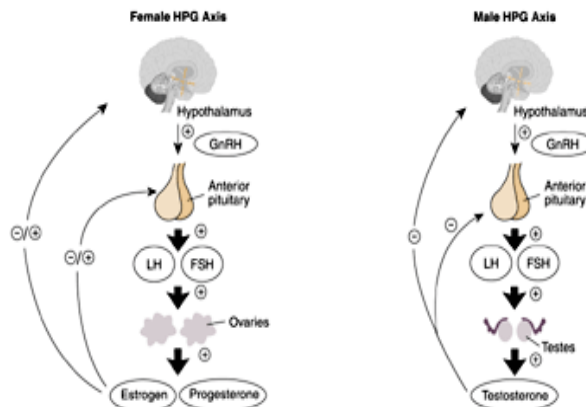


Figure 22 : La GnRH est responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH et de la LH par l'antéhypophyse

Ainsi, une seule hormone, la GnRH, contrôle un processus complexe permettant le développement d'un follicule, l'ovulation, et le maintien du corps jaune dans le cycle menstruel chez la femme, mais contrôle aussi la spermatogénèse chez l'homme. Ces processus utilisent des rétrocontrôles positifs et négatifs sur l'hypothalamus et l'hypophyse pour réguler l'activité des pics de GnRH.

ACTION DE LA LEPTINE ET DE L'INSULINE AU NIVEAU PERIPHERIQUE

- L'insuline : Il s'agit d'une hormone quasi-exclusivement synthétisée par les cellules β du pancréas. La fonction générale de l'insuline est le contrôle strict de la glycémie, ses effets hypoglycémisants s'opposent à ceux du glucagon, qui est synthétisé par les cellules α .
- **La leptine**

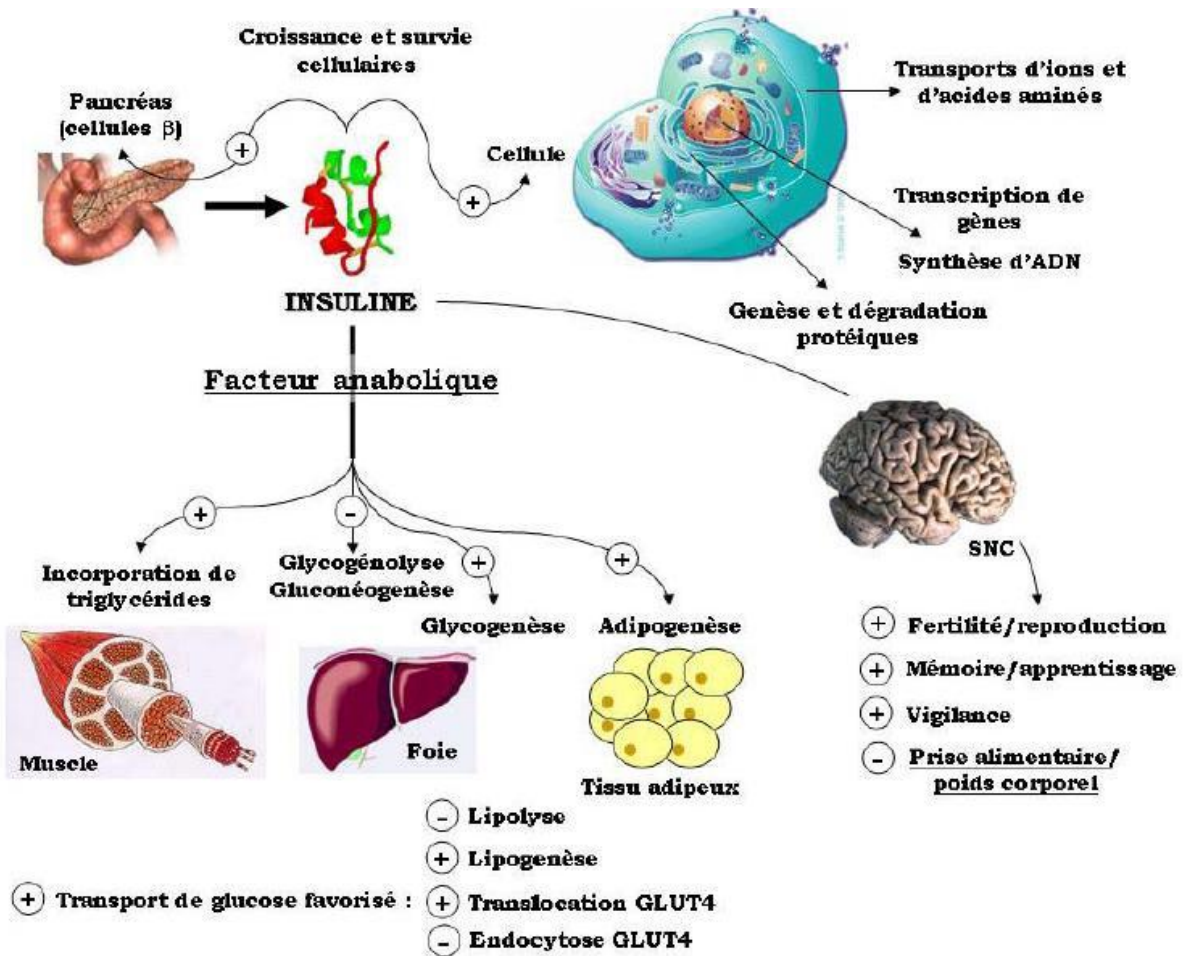
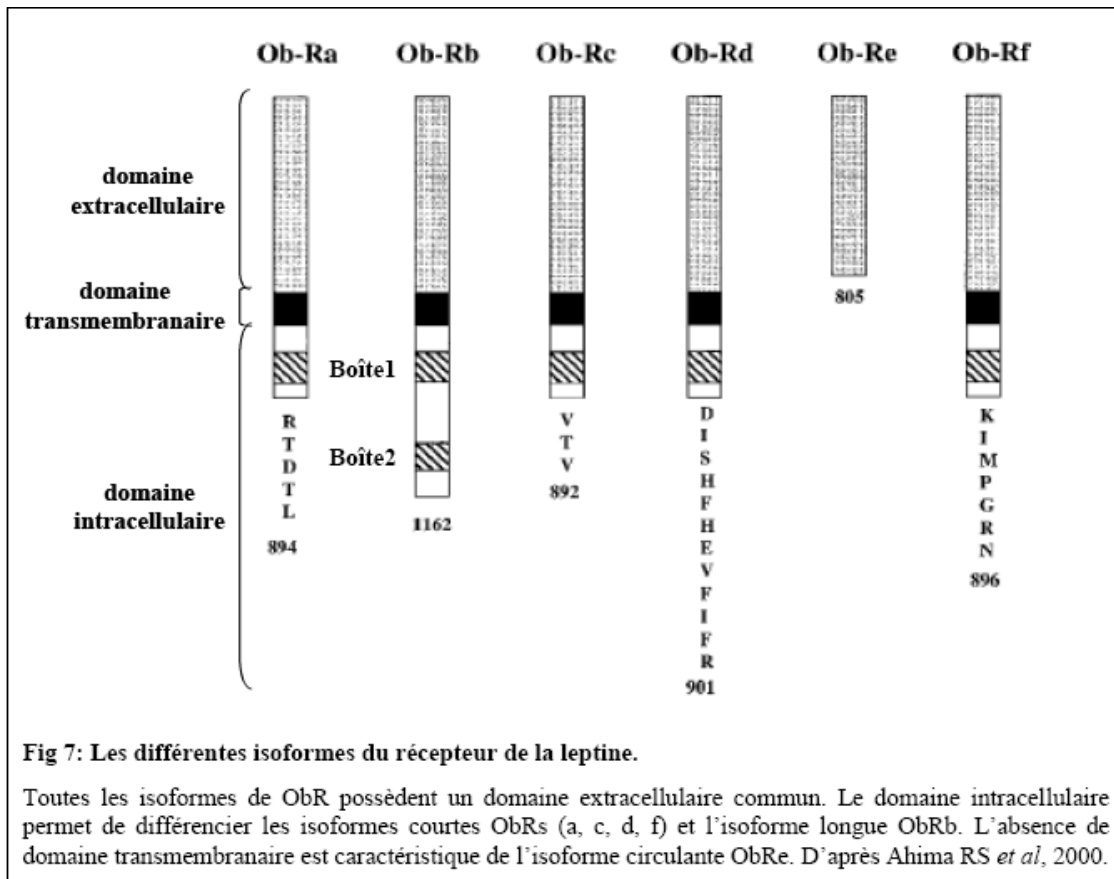


Figure 23 : Action de la leptine

La leptine est le produit du gène *ob* (« ob » pour obésité), communément appelé « gène de l'obésité », localisé chez la souris *ob/ob* en 1994 (Zhang Y et coll., 1994). Il s'agit d'une protéine de 167 acides aminés, produite de la traduction de ce gène qui comprend 15 000 paires de bases, avec trois exons, et est situé sur le chromosome 7 chez l'homme.

La leptine fait partie d'une famille d'hormones peptidiques, les cytokines. Elle est produite et sécrétée principalement par le tissu adipeux périphérique et de façon moindre par l'épithélium gastrique, le muscle squelettique ou le placenta. Différents types de récepteurs de la leptine sont actuellement identifiés, ces récepteurs ont été trouvés dans de nombreux tissus, et dans le cerveau.

- **Récepteurs de la leptine** : Le récepteur de la leptine, Ob-R, se présente sous plusieurs isoformes divisées en trois groupes, quelque soit l'espèce considérée : secrétée, courte et longue. La première forme ne comporte que la partie extracellulaire du récepteur et se lie à la leptine circulante. Les isoformes courte et longue comprennent les parties transmembranaires, extra- et intracellulaires.



Au niveau du SNC, la signalisation induite par la leptine passe par la forme longue du récepteur Ob-Rb, dont l'expression la plus forte a été trouvée dans l'hypothalamus ventro-médian, tandis que la signalisation périphérique emprunte davantage les formes courtes

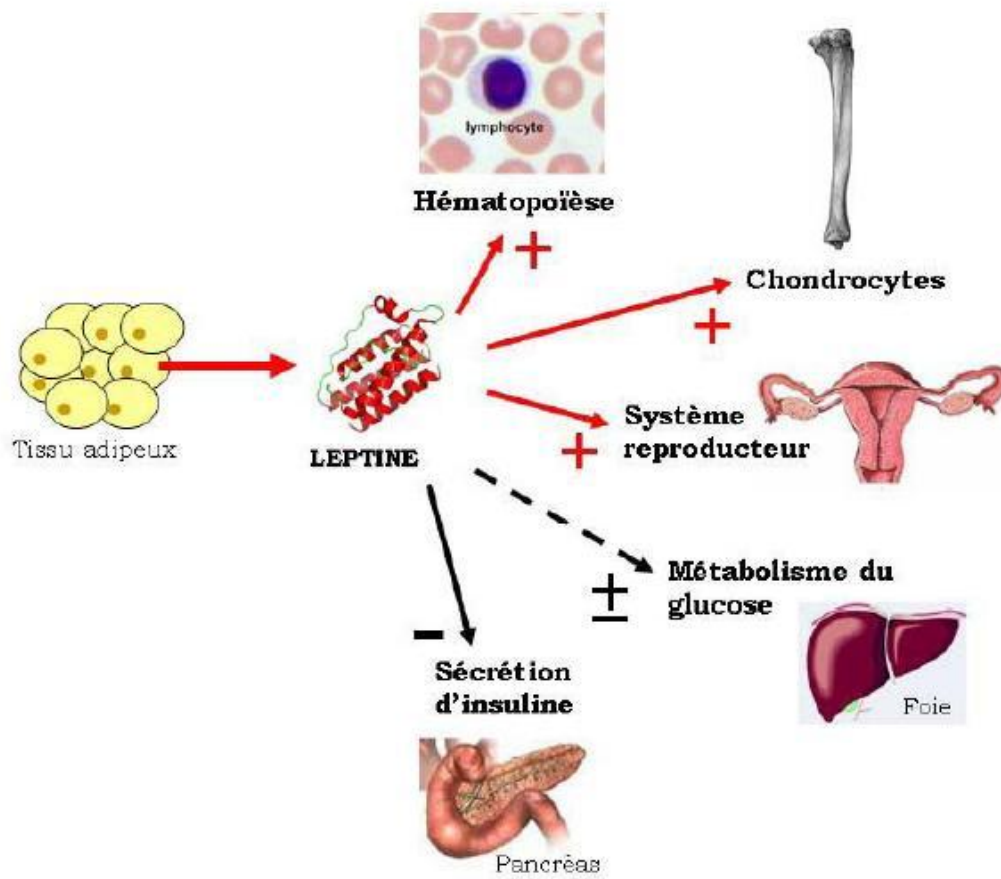


Figure 24 : Différents effets selon les tissus cibles

En effet, cette cytokine induit la réduction de la masse grasse en agissant sur le métabolisme lipidique, diminue le contenu en triglycérides des différents tissus, inhibe la synthèse d'insuline par les cellules β du pancréas, régule le métabolisme du glucose et enfin, diminue la prise alimentaire. La leptinémie est proportionnelle à la masse du tissu adipeux, permettant ainsi de refléter l'état énergétique global d'un organisme. Une augmentation de la leptinémie induit une augmentation des dépenses et une diminution des apports énergétiques. Ces caractéristiques font de la leptine un régulateur à long terme de l'homéostasie énergétique. Toutefois, elle ne peut être utilisée dans les cas d'obésité induite par un déséquilibre énergétique chronique, car chez ces patients on observe une leptinorésistance. En revanche, elle s'avère efficace dans les cas d'obésité congénitale, relativement peu fréquents, où le gène de la leptine ou celui de son récepteur est muté.

Action de l'insuline et de la leptine au niveau central : L'insuline et la leptine sont considérées comme des hormones principales dans la régulation à long terme du bilan énergétique. Elles inhibent la prise alimentaire et augmentent la dépense énergétique. Toutefois, l'effet de l'insuline est moindre que celui de la leptine car la sécrétion de l'insuline s'ajuste très rapidement aux changements métaboliques. Elle apparaît comme un signal reflétant l'interaction entre les processus métaboliques immédiats et le niveau d'adiposité. Les deux hormones exercent leurs actions au niveau central via les neurones du noyau arcué. En effet, les neurones à NPY/AgRP et à POMC expriment les récepteurs de la leptine et leur activité est contrôlée de façon opposée par la leptine.

La leptine dépolarise directement les neurones à POMC en activant des canaux cationiques non sélectifs, stimulant ainsi la libération d' α -MSH. Parallèlement, la leptine hyperpolarise les neurones à NPY/AgRP et diminue la production des peptides orexigènes.

Tous les effets directs et indirects de la leptine aboutissent à l'activation des neurones à POMC et à la libération de l' α -MSH qui peut à la fois contrôler la libération de NPY et d'AgRP et en même temps exercer un rétro-contrôle sur sa propre production.

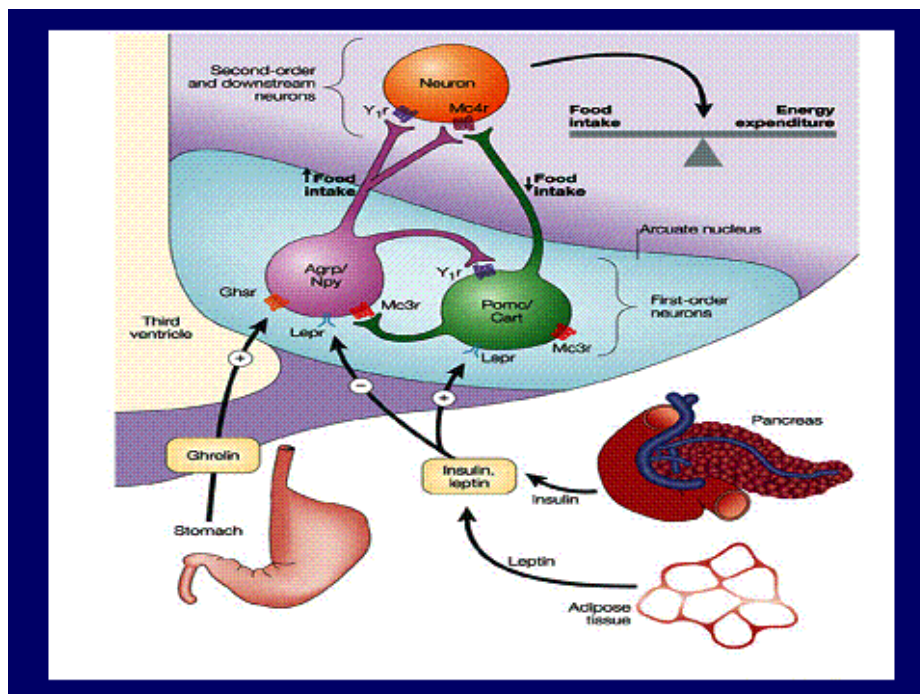


Figure 25 : Action centrale de l'insuline et de la leptine