

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان  
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN  
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers  
**Département de Biologie**



## MÉMOIRE

Présenté par

**BELMIMOUN Merwa**

**BOUKLIKHA Selma Ghizlene**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Sciences Alimentaires, Option : Biologie de la Nutrition

**Thème**

*Hyperleptinémie et Obésité*

Soutenu le 14 /06/2022, devant le jury composé de :

Présidente	BABA AHMED FZ	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUANANE S.	Pr	Université de Tlemcen
Examineur	BEREKSI REGUIG S.	MCB	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021/2022**

# *Remerciements*

*Au nom d'Allah, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'étude.*

*Nos plus vifs remerciements et notre profonde gratitude à :*

*...Madame BOUANANE Samira pour son encadrement, sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, son aide, ses précieux conseils et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais été achevé.*

*Aux membres du jury,*

*Professeur BABA AHMED F.Z qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Dr BEREKSI REGUIG S d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.*

*Au final, nos sincères remerciements à toute l'équipe pédagogique de l'université de Tlemcen, les professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie et les intervenants professionnels responsables de notre formation.*

*Merci à tous et à toutes.*

# *Dédicace*

*A mon cher père*

*« Kheireddine »*

*Pour son soutien matériel et moral jusqu'à ce jour, pour son amour et ses encouragements. Que ce travail, soit pour toi. Qu'Allah te préserve et t'accorde la santé et le bonheur.*

*A ma chère mère*

*« Fouzia Leila »*

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Que Dieu le tout puissant te comble de santé, de bonheur et te procure une longue vie.*

*A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, mon fiancé*

*« Mohammed »*

*Je vous aime !*

*A mes amies : Samia et Narimen*

*A mon cher binôme « Selma » qui m'a apporté sa part de soutien tout au long de notre travail.*

*A toutes les personnes citées, cette réussite est aussi la vôtre.*

**MERWA**

# *Dédicace*

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à plusieurs personnes à qui je voudrai témoigner toute ma gratitude.*

*Je le dédie à :*

- ❖ Mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.*
- ❖ Mes sœurs IMENE et ASMA, et mon frère RIYAD pour leur soutien.*
- ❖ Ma chère grand-mère FOUZIA qui m'a apporté son soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.*
- ❖ Mon mari DJAMEL qui était toujours présent pour me rassurer et me remonter le moral.*
- ❖ Mes copines : RAZANE-MAISSA-FATIMA.*
- ❖ Mon binôme MERWA qui a été très compréhensive et attentive durant ce travail.*

*Merci à vous !*

*SELMA*

**Figure 1** : Structure tridimensionnelle de la leptine.....2

**Figure 2** : Structure des isoformes du récepteur de la leptine.....6

**Figure 3** : Les voies de signalisation de la leptine.....6

**Figure 4** : Mécanismes de la résistance à la leptine.....8

**Figure 5** : Schématisation montrant la distinction entre l'obésité androïde et gynoïde.....13

**Figure 6** : Les facteurs qui influencent le surpoids.....14

**Tableau 1** : Facteurs régulant les niveaux de leptine circulante.....3

**Tableau2** : Classification de l'obésité de l'adulte en fonction de l'IMC.....11

**Tableau 3** : Principales complications de l'obésité chez l'adulte.....14

**ACC:** Acetyl-CoA carboxylase

**ACTH:** Adrenocorticotropic hormone

**AgRP:** Agouti-related Protein

**$\alpha$ -MSH :** alpha Melanocyte stimulating hormone

**ANC :** Active noise Control

**ANOVA :** Analysis of variance

**ARC :** Arcuate nucleus

**BHE :** Barrière hémato-encéphalique

**CRP :** C-reactive protein

**FAO :** Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

**GFAP:** Glial fibrillary acidic protein

**GH:** Growth hormone

**HDL:** High Density Lipoprotein

**HFD:** high fat diet

**IKK $\beta$ :** Inhibitor of kappa-B kinase

**Iba-1:** Ionized calcium-binding adapter molecule

**IL-1:** Interleukine 1

**IL-6 :** Interleukine 6

**IL -8 :** Interleukine 8

**IMC :** Indice de masse corporelle

**IRS :** Insulin receptor substrate

**JAK:** Janus Kinase

**Kcal:** Kilocalorie

**kDa:** kilodalton

**LEP-R:** Leptin Receptor

**LFD:** Low fat diet

**LH:** Luteinizing hormone

**MAPK:** Mitogen-activated protein kinase

**MC4R:** Melanocortin 4 receptor

**NASH:** Non Alcoholic Steato Hepatitis

**NCEP ATP III:**

**NF- $\kappa$ B:** Nuclear factor-kappa B

**NPY:** Neuropeptide Y

**ObR:** Obesity Receptor

**OCDE :** Organisation de coopération et de développement économique

**OMS :** Organisation mondiale de la santé

**PAI-1:** Plasminogen activator inhibitor-1

**PEGLEP-1:** PEGylated leptin

**PESLAN:** PEGylated mouse super-active leptin antagonist

**PI3K:** Phosphatidylinositol 3 kinase

**POMC:** Pro-opiomelanocortin

**PTP1B:** Protein tyrosine phosphatase 1B

**RTH:** Rapport taille-hanche

**SHP2:** SH2-containing protein tyrosine phosphatase 2

**SOCS3:** Suppressor of cytokine signaling 3

**STAT:** Signal transducer and activator of transcription

**TA:** tension artérielle

**TNF:** Tumor Necrosis Factor

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor alpha

**TG :** Triglycérides



<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Synthèse bibliographique</b> .....	<b>2</b>
<b>Chapitre I : La leptine</b> .....	<b>2</b>
<b>I.1 Définition de la leptine</b> .....	<b>2</b>
<b>I.2 Structure de la leptine</b> .....	<b>2</b>
<b>I.3 Synthèse de la leptine</b> .....	<b>3</b>
<b>I.4 Sécrétion de la leptine</b> .....	<b>3</b>
<b>I.5 Les facteurs régulant la sécrétion de la leptine</b> .....	<b>3</b>
<b>I.6 Les variations physiologiques de la leptine</b> .....	<b>4</b>
<b>I.7 Le récepteur de la leptine</b> .....	<b>4</b>
I.7.1 Définition.....	4
I.7.2 Les différentes isoformes du récepteur.....	4
I.7.3 Récepteur de leptine et signalisation.....	5
<b>I.8 Le centre d'action de la leptine</b> .....	<b>5</b>
<b>I.9 Les fonctions de la leptine</b> .....	<b>6</b>
I.9.1 Leptine et homéostasie énergétique.....	6
I.9.2 Leptine et fonction endocrinienne.....	7
I.9.3 Leptine et métabolisme.....	7
<b>I.10 La résistance à la leptine</b> .....	<b>8</b>
I.10.1 Les mutations génétiques.....	8
I.10.2 Modification du transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique.....	9
I.10.3 Dysrégulation de l'expression de la leptine.....	9
I.10.4 Inflammation hypothalamique.....	10
I.10.5 Stress de réticulum endoplasmique.....	10
<b>Chapitre II : L'obésité</b> .....	<b>11</b>
<b>II.1 Définition de l'obésité</b> .....	<b>11</b>
II.1.1 Indice de masse corporelle.....	11
II.1.2 Le périmètre abdominal.....	12
<b>II.2 Les formes de l'obésité</b> .....	<b>12</b>
<b>II.3 Epidémiologie</b> .....	<b>13</b>

<i>II.3.1 Dans le monde</i> .....	13
<i>II.3.2 En Algérie</i> .....	14
<b><i>II.4 Etiologie</i></b> .....	<b>14</b>
<i>II.4.1 La flore intestinale</i> .....	15
<i>II.4.2 Facteurs génétiques</i> .....	16
<i>II.4.3 Facteurs alimentaires</i> .....	16
<i>II.4.4 Facteurs physiques</i> .....	16
<i>II.4.5 Facteurs psychologiques</i> .....	17
<i>II.4.6 Autres facteurs</i> .....	17
<b><i>II.5 Physiopathologie de l'obésité</i></b> .....	<b>17</b>
<i>II.5.1 Obésité et inflammation</i> .....	17
<b><i>II.6 Les complications de l'obésité</i></b> .....	<b>18</b>
<b><i>II.7 Traitements</i></b> .....	<b>18</b>
<i>II.7.1 Médicaments</i> .....	18
<i>II.7.2 Régime</i> .....	20
<i>II.7.3 Activité physique</i> .....	21
<i>II.7.4 Chirurgie</i> .....	22
<b><i>Analyse d'articles</i></b> .....	<b>23</b>
<b><i>Article 1</i></b> : .....	<b>23</b>
<b><i>Article 2</i></b> : .....	<b>25</b>
<b><i>Article 3</i></b> : .....	<b>27</b>
<b><i>Article 4</i></b> .....	<b>29</b>
<b><i>Discussion des résultats</i></b> .....	<b>31</b>
<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>33</b>
<b><i>Références bibliographiques</i></b> .....	<b>34</b>

# Introduction

L'obésité devient l'une des conditions les plus pénibles de la société moderne. La maladie a atteint des proportions épidémiques dans le monde entier, avec des impacts humains et économiques importants. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime actuellement que plus de 1,9 milliard d'adultes sont en surpoids et plus de 600 millions sont obèses (**Ramírez et Claret, 2015**). L'obésité se définit médicalement comme une inflation de la masse grasse entraînant des conséquences sur le bien-être physique, psychologique et social. Elle témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (modes de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neuro-hormonaux) (**Basdevant, 2006**).

Dans ce contexte, la compréhension des mécanismes contrôlant la prise alimentaire est essentielle (**Thon et al, 2016**). La leptine est l'adipokine clé qui assure la médiation de la communication tissu adipeux-cerveau dans le maintien de l'homéostasie énergétique et du poids corporel normal. Elle est codée par le gène *ob* qui a été cloné pour la première fois par Friedman et ses collègues en 1994. Par la suite, de nombreuses études ont établi le rôle crucial de la leptine dans le contrôle de l'équilibre énergétique et du poids corporel chez les rongeurs et les humains (**Zhou et Rui, 2013**). La leptine est principalement produite dans le tissu adipeux et les niveaux de leptine circulante sont bien corrélés avec la quantité de graisse corporelle, reflétant le statut énergétique. Elle joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique, des fonctions neuroendocrines et du métabolisme du glucose, des lipides et des os...etc (**Park et Ahima, 2015**).

Une légère augmentation de la concentration de leptine réduit l'appétit et entraîne une diminution du poids corporel ; cependant, dans l'obésité, malgré une concentration accrue de leptine (hyperleptinémie), l'efficacité de l'effet anorexique de la leptine est diminuée, avec le développement d'une résistance à la leptine due à un défaut de signalisation intracellulaire associé au récepteur de la leptine ou diminution du transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) (**Gruzdeva et al, 2019**).

Pour cela, l'objectif de notre étude, qui consiste en une analyse d'articles, est de comprendre le rapport entre l'hyperleptinémie et l'obésité.

# Synthèse bibliographique

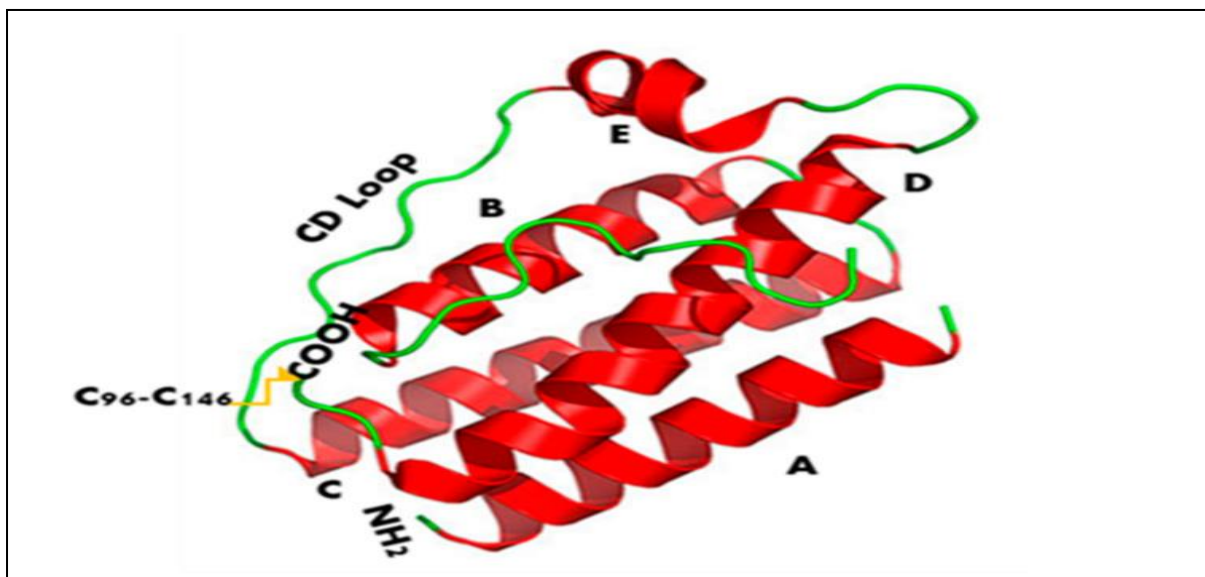
## Chapitre I: la leptine

### I.1 Définition de la leptine :

La leptine est une hormone peptidique libérée par le tissu adipeux, elle régule l'équilibre entre l'apport énergétique et l'utilisation de l'énergie, en se liant aux récepteurs hypothalamiques et modulant les centres de contrôle de l'appétit dans le cerveau (**Lennarz et al, 2004**).

### I.2 Structure de la leptine :

La leptine est une hormone d'un poids moléculaire de 16 kDa, codée par le gène de l'obésité (OB) situé sur le chromosome humain 7, transcrit sous la forme d'un peptide long de 167 acides aminés avec une séquence signal de 21 acides aminés à l'extrémité amino-terminale (Fig. 1). La structure de la leptine consiste en quatre hélices  $\alpha$  antiparallèles (A, B, C et D) disposées les unes au-dessus des autres, reliées par deux longues liaisons croisées (AB et CD) et une boucle courte (BC). Une cinquième petite hélice (hélice E) existe dans la boucle reliant les hélices C et D (boucle CD) (**Greco et al, 2021**).



**Figure 1:** La structure tridimensionnelle de la leptine (**Greco et al., 2021**)

### I.3 Synthèse de la leptine :

La leptine est un peptide exprimé principalement dans le tissu adipeux blanc, mais est également présent dans une variété de tissus, y compris le placenta, la glande mammaire, l'ovaire, le muscle squelettique, l'estomac, l'hypophyse et le tissu lymphoïde. Le niveau de la leptine circulante est proportionnel à la masse grasse corporelle et reflète ainsi l'état des réserves énergétiques à long terme. De plus, les niveaux de leptine ont fluctué avec les changements d'apport calorique et ont été considérablement réduits pendant la famine (**Park et Ahima, 2015**).

### I.4 Sécrétion de la leptine :

La leptine est sécrétée de façon pulsatile avec un rythme circadien opposé à celui de l'ACTH et du cortisol, culminant peu après minuit et un minimum en début d'après-midi. La demi-vie sérique de la leptine est d'environ 1h30, mais sa demi-vie plasmatique est de 12 à 14 heures en raison de mécanismes d'élimination rénale différents selon que la leptine circule sous forme libre ou partiellement liée (**Eurofins Biomnis, 2012**).

### I.5 Les facteurs régulant la sécrétion de la leptine (tableau1) :

**Tableau 1:**Facteurs régulant les niveaux de leptine circulante (**Park et Ahima, 2015**)

Facteurs augmentant la leptine	Facteurs diminuant la leptine
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excès d'énergie stockée sous forme de graisse (obésité)</li> <li>• Suralimentation</li> <li>• Glucose</li> <li>• Insuline</li> <li>• Œstrogène</li> <li>• Cytokines pro-inflammatoires (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• États à faible niveau d'énergie avec diminution des réserves de graisse (maigreur ; lipoatrophie)</li> <li>• Jeûne</li> <li>• Exposition au froid et agonistes adrénergiques</li> <li>• Hormone thyroïdienne</li> <li>• Testostérone</li> </ul>

## I.6 Les variations physiologiques de la leptine :

Il existe des différences entre les filles et les garçons lorsque les concentrations de leptine sont exprimées en fonction de l'adiposité. De même, au même IMC, la concentration sérique/plasmatique est plus élevée chez la femme que chez l'homme (suppression de la testostérone ou stimulation des œstrogènes). Elle augmente 2,5 fois plus vite chez les femmes que chez les hommes par unité d'IMC. Que ce soit chez les sujets minces qu'obèses ou diabétiques, la leptine ne change pas en période postprandiale et ne semble pas être stimulée par une sécrétion aigue d'insuline. Par conséquent, elle ne varie pas pendant l'hyperglycémie provoquée. D'autre part, l'hyperinsulinémie entraîne une augmentation de la leptine (**Eurofins Biomnis, 2012**).

## I.7 Le récepteur de la leptine :

### I.7.1 Définition :

Le récepteur de la leptine (ObR) est un récepteur transmembranaire qui est structurellement similaire à la famille des récepteurs des cytokines de classe I. ObR a été étudié à l'origine par une analyse de threading, qui a montré que sa séquence est cohérente avec la structure de la famille des cytokines hélicoïdales, y compris la prédiction qu'ObR peut activer la voie JAK-STAT (**Greco et al, 2021**).

### I.7.2 Les différentes isoformes du récepteur :

Jusqu'à présent, six isoformes d'ObR ont été générées par épissage alternatif ou excrétion d'ectodomaine: ObRa-ObRf. Celles-ci incluent la forme longue (ObRb ; avec un domaine intracellulaire de 302 Aa); les quatre formes courtes (ObRa, ObRc, ObRd et ObRf avec des queues cytoplasmiques de 30 à 40 Aa avec des extrémités C uniques); et la forme soluble (ObRe) (**Wauman et al, 2017**). Les isoformes ObRa, ObRb, ObRc, ObRd et ObRf sont des récepteurs transmembranaires caractérisés par une Janus kinase 2 (JAK2) liant le motif de la boîte1. ObRe est la seule isoforme du récepteur de la leptine dépourvue de domaine transmembranaire. ObRb est la seule isoforme avec un domaine intracellulaire complet qui interagit avec d'autres protéines qui agissent comme des transducteurs de signal intracellulaire



et est considérée comme un récepteur fonctionnel majeur de la leptine, tandis que le rôle des autres isoformes reste à clarifier (Figure 2). ObRb est fortement exprimé dans l'hypothalamus et son rôle dans la régulation du poids corporel est bien connu (**Thon et al, 2016**).

### **I.7.3 Récepteur de leptine et signalisation :**

La liaison de la leptine à LepRb active de nombreuses voies de signalisation, JAK2/STAT 3 et STAT5, IRS/PI3K, SHP2/MAPK et AMPK/ACC (Figure 3). La cascade de signalisation de la leptine est terminée par l'induction d'inhibiteur de la signalisation des cytokines 3 (SOCS3). SOCS3 inhibe la signalisation JAK2/STAT3, fournissant un mécanisme de rétroaction négative. De plus, la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) est impliquée dans la régulation négative de la signalisation de la leptine (**Parke et Ahima, 2014**).

### **I.8 Le centre d'action de la leptine :**

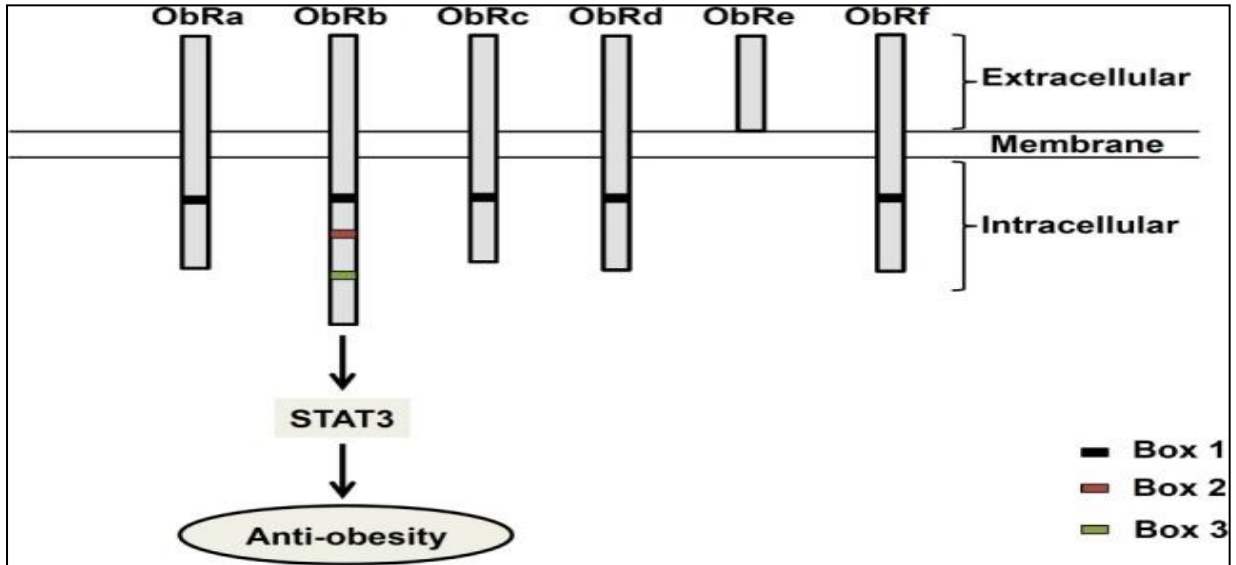
Dans le cerveau, la leptine agit sur plusieurs groupes de neurones LepRb, principalement dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. Alors que le rôle de la leptine dans le nucleus tractus solitarius joue un rôle dans la régulation de la satiété et que la zone tegmentale ventrale LepRb contribue au contrôle de la récompense et de l'aversion, le LepRb hypothalamique semble médier les effets de la leptine sur l'équilibre énergétique. Dans l'hypothalamus, la leptine agit sur diverses populations neuronales exprimant LepRb, notamment la région hypothalamique latérale et les noyaux ventromédian, dorsomédian, prémammillaire ventral et arqué (ARC). Chacun de ces locus contient plusieurs types différents de cellules LepRb, chacune contribuant de manière unique à l'action de la leptine. Le site d'action de la leptine le plus étudié est l'ARC, où la leptine inhibe les neurones orexigènes contenant la protéine/neuropeptide Y (AgRP/NPY) et stimule les neurones anorexigènes contenant de la proopiomélanocortine (POMC). Les neurones POMC produisent des neuropeptides anorexigènes, tandis que l'AgRP est un puissant antagoniste du système de la mélanocortine, et que le NPY assure la médiation des signaux orexigènes supplémentaires (**Allison et Myers, 2014**).

### **I.9 Les fonctions de la leptine :**

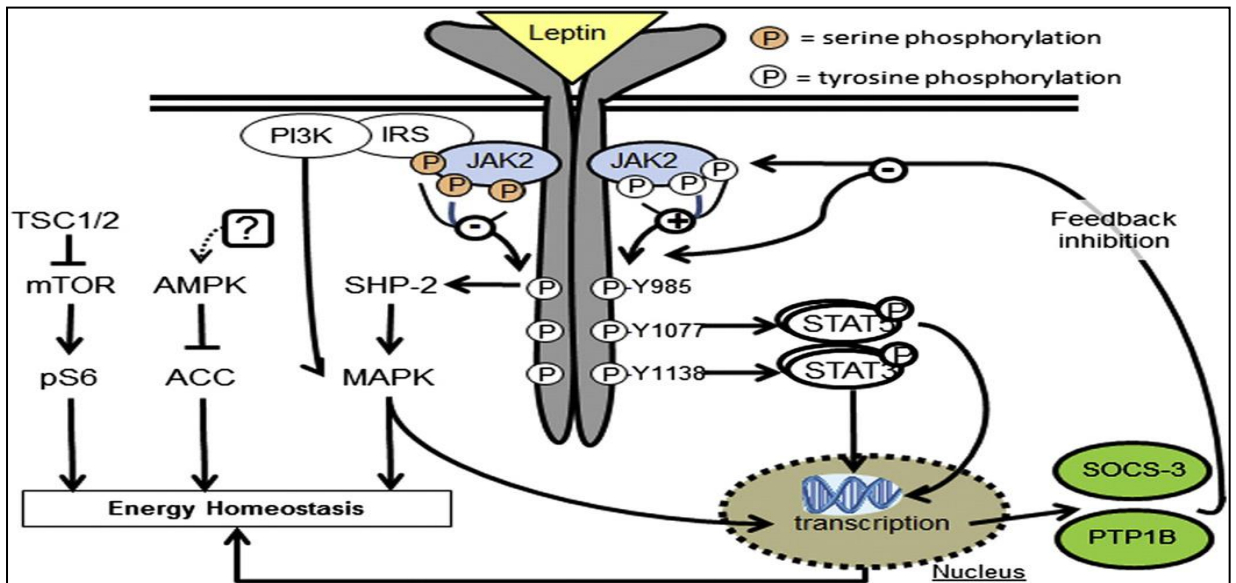
#### **I.9.1 Leptine et homéostasie énergétique :**

Le noyau arqué de l'hypothalamus est un site clé de l'action de la leptine. En effet, L'expression de LepRb a été colocalisée avec deux populations neuronales d'ARC :

Les neurones à POMC et peptide lié à l'agouti orexigène (AgRP)/neurones du neuropeptide Y (NPY).



**Figure2 :** Structure des isoformes du récepteur de la leptine (Thon et al., 2016)



**Figure 3 :** Les voies de signalisation de la leptine (Münzberg et Morrison, 2014).

La signalisation de la leptine stimule directement les neurones POMC et libère ainsi l'hormone de stimulation des mélanocytes ( $\alpha$ -MSH).  $\alpha$ -MSH est un neuropeptide anorexigène qui réduit la prise alimentaire en se liant à la mélanocortine-4 et en l'activant (MC4R). D'autre part, la leptine inhibe également les neuropeptides orexigènes AgRP et NPY, qui antagonisent la signalisation  $\alpha$ -MSH/MC4R, réduisant ainsi l'appétit. (Li et Li, 2015).

### **I.9.2 Leptine et fonction endocrinienne:**

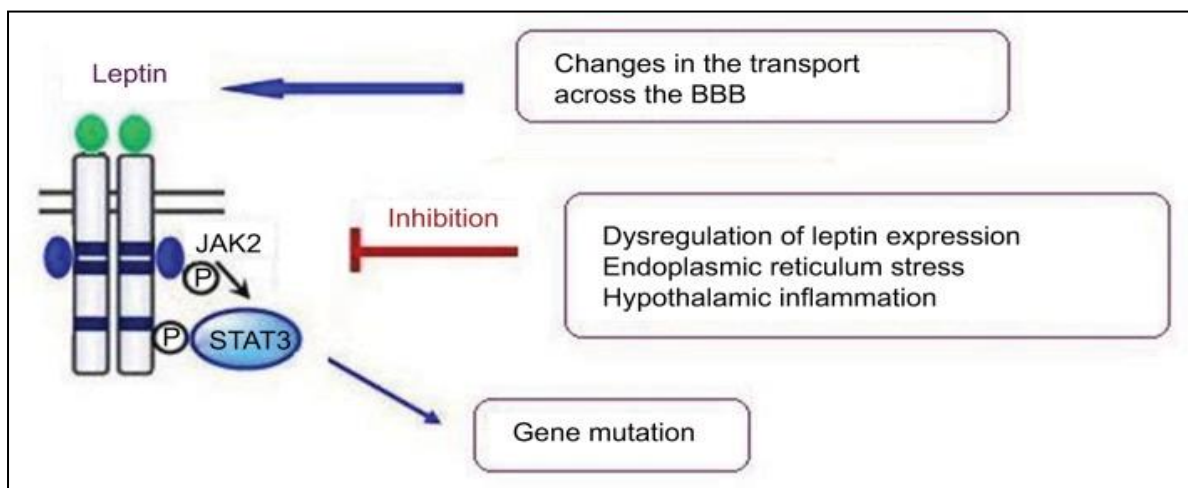
Les niveaux de leptine dans le tissu adipeux et le plasma chutent rapidement pendant le jeûne. De faibles niveaux de leptine pendant le jeûne déclenchent des réponses métaboliques et hormonales chez la souris et l'homme, consistant en une hyperphagie, un hypogonadisme hypogonadotrope et la suppression des niveaux d'hormone de la thyroïde et de l'hormone de croissance (GH), alors que des doses physiologiques de leptine peuvent prévenir ces réactions. L'administration de leptine a restauré les niveaux d'hormones thyroïdiennes, de testostérone et d'hormone lutéinisante (LH) chez les souris à jeun, ainsi que la pulsativité de la LH et les niveaux de testostérone chez des volontaires humains affamés. Ces changements hormonaux sont similaires à une déficience congénitale en leptine qui provoque un hypogonadisme et un échec du développement pubertaire (Park et Ahima, 2015).

### **I.9.3 Leptine et métabolisme :**

Il existe de plus en plus de preuves que la leptine a également une fonction directe dans les tissus périphériques. Par exemple, dans le muscle squelettique, la leptine améliore l'oxydation des acides gras et l'absorption du glucose. Dans le pancréas, la leptine inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Dans le foie, la leptine diminue l'accumulation ectopique de lipides. En outre, la perturbation de la signalisation de la leptine hépatique augmente la sensibilité hépatique à l'insuline et protège les souris de l'intolérance au glucose induite par l'âge et l'alimentation. La leptine augmente l'utilisation du glucose du tissu adipeux brun et la lipolyse dans le tissu adipeux blanc via des neurones sympathiques qui « enveloppent » directement les adipocytes blancs. De plus, la leptine et l'insuline agissent ensemble pour favoriser le brunissement du tissu adipeux blanc et la perte de poids. La leptine affecte différemment le métabolisme osseux par des moyens centraux ou périphériques. En périphérie, des études in vitro et in vivo ont montré que la leptine interagit avec les cellules stromales de la moelle osseuse et les ostéoblastes pour augmenter la masse osseuse globale (Li et Li, 2015).

### I.10 La résistance à la leptine :

La résistance à la leptine fait référence aux états dans lesquels la leptine ne parvient pas à promouvoir ses effets attendus, et coexiste souvent avec une hyperleptinémie marquée. Un marqueur biochimique standard de l'action cellulaire de LepRb est la phosphorylation de STAT3 induite par la leptine, et l'altération de cette induction est souvent interprétée comme une indication de résistance à la leptine (figure4). Plusieurs arguments suggèrent qu'une « résistance à la leptine » sous-tend le développement de l'obésité; néanmoins, il a également été considéré que l'action de la leptine fait naturellement face à un effet plafond au-delà duquel il y a peu d'impact supplémentaire (Andreoli et al, 2019).



**Figure 4 :** Mécanismes de la résistance à la leptine (Gruzdeva et al, 2019).

Plusieurs mécanismes ont été identifiés comme étant potentiellement sous-jacents à la résistance à la leptine, notamment :

#### I.10.1 Les mutations génétiques :

Il est difficile de déterminer le caractère héréditaire de la résistance à la leptine. Les mutations de gène OB chez l'homme sont extrêmement rares et peuvent provoquer une hyperphagie, une obésité peu après la naissance et un hypogonadisme hypothalamique chez les homozygotes.

De telles mutations n'ont été décrites que chez trois sœurs et ont entraîné la substitution de de l'adénine à la guanine au niveau du site donneur d'épissage de l'exon 16 et la génération d'un récepteur de leptine tronqué dépourvu de domaines transmembranaires et intracellulaires. De fortes concentrations de récepteurs mutants circulent et se lient à la leptine (**Gruzdeva et al, 2019**).

### **I.10.2 Modification du transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique :**

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est constituée de plusieurs types de cellules hautement spécialisées qui protègent le cerveau des substances toxiques, régulent le passage des macromolécules et le transport bidirectionnel des nutriments et des hormones entre le sang et le cerveau. La leptine est une adipokine qui reflète le degré d'obésité d'un organisme au niveau du cerveau. Pour jouer ce rôle, elle doit traverser la BHE via un transporteur spécifique et saturable. La résistance à la leptine au niveau de la BHE a été attribuée à des effets de saturation des récepteurs exercés par un excès de leptine ou une inhibition réversible par des facteurs circulants tels que les triglycérides. Aux concentrations physiologiques de leptine circulante, ce transporteur a été décrit comme fonctionnant à 50 % de saturation, suggérant que la leptine exerce son rôle de régulateur du poids corporel dans une plage de concentration bien définie et étroite (**Izquierdo et al, 2019**).

### **I.10.3 Dysrégulation de l'expression de la leptine :**

La concentration de leptine et les effets liés à la leptine dépendent directement de la transcription du gène OB ; par conséquent, les facteurs qui l'affectent peuvent affecter de manière significative l'état du tissu adipeux et le développement de la résistance à la leptine. Des niveaux réduits de leptine dans les adipocytes peuvent entraîner une augmentation du volume du tissu adipeux jusqu'à ce que le niveau de leptine souhaité soit atteint. De plus, la leptine elle-même joue un rôle important dans le développement de sa résistance, un phénomène connu sous le nom de "résistance à la leptine induite par la leptine". Le développement de la résistance à la leptine augmente la susceptibilité des patients à l'obésité induite par l'alimentation, ce qui conduit à son tour à un cercle vicieux d'augmentations supplémentaires des niveaux de leptine et d'aggravation de la résistance à la leptine existante (**Gruzdeva et al, 2019**).

**I.10.4 Inflammation hypothalamique :**

La résistance à la leptine est associée à une inflammation hypothalamique, qui implique la signalisation I $\kappa$ B kinase- $\beta$ /facteur nucléaire- $\kappa$ B(IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B). L'activation des voies IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B induit l'expression de SOCS3 et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL) 1 et 6 et le tumornecrosis factor- $\alpha$ . À leur tour, les cytokines pro-inflammatoires augmentent SOCS3 et PTP1B, entraînant une résistance à la leptine. Notamment, l'activation constitutive d'IKK $\beta$  dans l'hypothalamus altère la signalisation de la leptine et augmente la prise de poids et l'apport alimentaire, tandis que l'inhibition génétique ou pharmacologique de l'activité IKK $\beta$  protège contre l'obésité et augmente la sensibilité à la leptine chez les souris obèses (Andreoli et al, 2019).

**I.10.5 Stress du réticulum endoplasmique :**

La signalisation altérée de la leptine est associée au stress du réticulum endoplasmique (RE), causé par une accumulation excessive de protéines dépliées qui activent les réponses des protéines dépliées. Cette réponse favorise l'amélioration de la capacité de repliement des protéines du RE, la dégradation des protéines mal repliées et une réduction de la charge de nouvelles protéines entrant dans le RE pour résoudre les défauts de repliement des protéines. Le stress ER hypothalamique induit par l'obésité réduit le traitement post-transcriptionnel de la POMC et altère la biosynthèse de l' $\alpha$ -MSH. Notamment, le stress du RE hypothalamique induit pharmacologiquement chez les animaux maigres augmente SOCS3 et PTP1B et favorise la résistance à la leptine. Ainsi, le stress du RE hypothalamique lié à l'obésité peut favoriser la résistance centrale à la leptine (Andreoli et al, 2019).

## Chapitre II : L'obésité

### II.1 Définition de l'obésité :

L'obésité, reconnue comme une maladie chronique par l'organisation mondiale de la santé OMS en 1997, résulte de nombreux facteurs (sociaux, environnementaux, génétique, psychologique) considérés souvent comme facteurs de risque (**Ghiat et Lecheheb, 2018**). Elle est définie comme un excès de masse grasse dans le tissu adipeux, entraînant des inconvénients pour la santé (**Gallissot-Pierrot, 2011**).

Selon l'OMS, au niveau individuel, l'obésité résulte d'une balance énergétique positive, il s'agit d'un excès de calories ingérées par rapport à celle des dépenses, stockées sous forme de graisse corporelle ; cette accumulation adipeuse liée à un comportement individuel dépend d'un système obésogène (**OMS, 2004**).

#### II.1.1 Indice de masse corporelle (IMC) :

En pratique clinique, depuis les années 90, on définit l'obésité par l'IMC qui correspond à la formule : poids (kg)/ taille (m<sup>2</sup>) (le poids et la taille étant mesurés et non rapportés par le patient) (**Gallissot-Pierrot, 2011**). Pour l'estimation de l'obésité et de surpoids chez les populations ; le tableau ci-dessous illustre la répartition des classes d'IMC.

**Tableau 2 :** Classification de l'obésité de l'adulte en fonction de l'IMC (**OMS, 2003**).

Classification	L'IMC (kg /m 2)	Risques de morbidité associée
Insuffisance pondérale	< 18.5	Faible (mais risque accru d'autres problèmes cliniques)
Eventail normal	18.5-24.99	Moyen
Surpoids	≥25,00	Accru
Obésité classe I	30-34.9	Modéré
Obésité classe II	35-39.9	Important
Obésité classe III	> 40	Très important

La définition de l'obésité par l'IMC comporte plusieurs limites. Premièrement, cette définition est approximative, sauf que la quantité de graisse corporelle chez un individu est imprécise et peut être mesurée par diverses méthodes (densitométrie corporelle, évaluation par absorptiométrie, résonance magnétique).

Deuxièmement, ne pensez pas à la composition corporelle d'un individu, mais à son poids total, qui peut être atteint sans augmenter sa masse grasse, notamment en raison d'une masse musculaire importante. Pour cela, il faut dire obésité, car dans la définition de l'obésité, le morphotype d'un individu est aussi important que son IMC.

### II.1.2 Le périmètre abdominal :

Il existe d'autres mesures anthropométriques, telles que le tour de taille et le rapport taille-hanche (RTH), qui peuvent servir d'outils complémentaires pour améliorer le diagnostic et le dépistage de l'obésité viscérale (**Daoudi, 2016**).

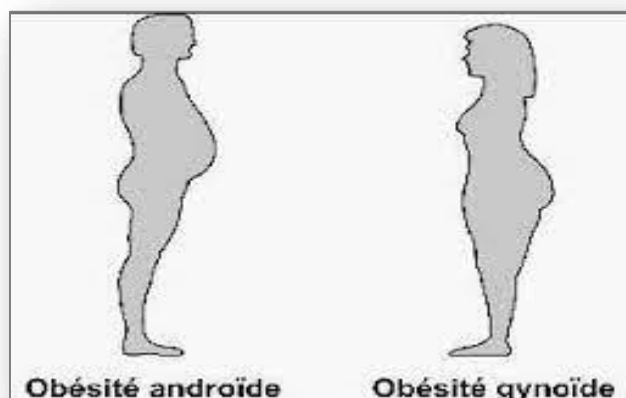
- Supérieur à 102 cm chez l'homme.
- Supérieur à 88 cm chez la femme.

### II.2 Les formes de l'obésité (répartition de la masse grasse) :

On distingue l'obésité abdominale ou *androïde*, elle prédomine sur la partie supérieure du corps : nuque, cou, poitrine, abdomen au-dessus de l'ombilic ; par stockage d'excédent de masse graisseuse.

Elle touche beaucoup plus les hommes mais également les femmes après la ménopause (**Nutrition, 2011**). Ce type d'obésité est éminemment inquiétant car il contribue à de nombreuses maladies, telles que l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires (athérosclérose) et le diabète. Et l'obésité *gynoïde*, caractérisée par une augmentation de tissu adipeux dans la région glutéo-fémorale partie inférieure du corps : hanches, fesses, abdomen sous ombilical, cuisse, jambes plutôt typiques de l'obésité féminin (**Daoudi, 2016**). Ce type d'obésité n'est pas aussi inquiétant que l'obésité androïde, mais les problèmes articulaires et la perte d'autonomie se retrouvent chez les populations les plus touchées (Figure 5).





**Figure 5:** Schématisation montrant la distinction entre l'obésité androïde et gynoïde

### II.3 Epidémiologie :

L'obésité a longtemps été définie comme une maladie des riches, et c'est l'un des problèmes de santé publique les plus apparents mais aussi les plus négligés qui menacent à la fois les pays développés et les pays en développement.

#### II.3.1 Dans le monde :

L'obésité pourrait constituer la première épidémie non infectieuse de notre histoire (**Froguel, 2000**). Selon l'OMS, plus de 300 millions d'adultes sont obèses et 1 milliard d'adultes sont en surpoids. Le surpoids est plus fréquent chez l'homme et l'obésité plus fréquente chez la femme (**OMS, 2003**).

Aux Etats-Unis, l'obésité concerne près d'un tiers de la population soit environ 60 millions de personnes et environ 127 millions d'américains adultes sont obèses ou en surpoids (**Flegal et al, 2002**).

En Europe, on note une augmentation de la prévalence de l'obésité de 10 à 40% dans la plupart des pays européens entre 1985 et 1995 (**OMS, 2003**). Selon l'OCDE (organisation de coopération et de développement économique) les pays qui sont touchés par l'obésité :

Canada 14,9% et 47,4% en surpoids ; Australie 21,7% et 58,4% en surpoids ; Royaume – Uni 23% et 62% en surpoids et la France 12,4% (2006) avec une augmentation annuelle de 5% (OCDE, 2005 ; Charles et al., 2008).

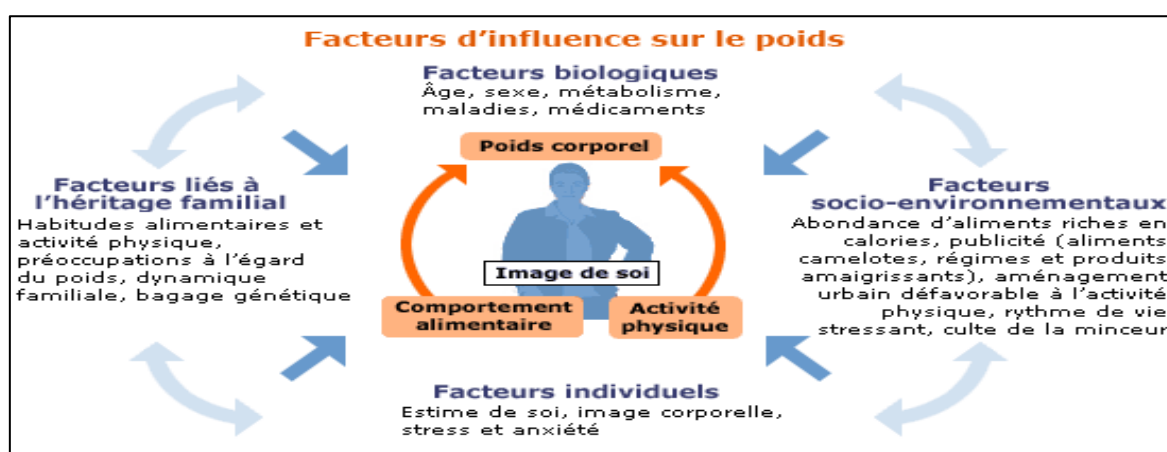
Dans les pays en voie de développement, les études montrent que l'obésité touche 5 à 10% des adultes en Amérique latine, 1 à 15% en Asie. En Proche-Orient, les prédominances de l'obésité peuvent dépasser celles des pays industrialisés (OMS, 1998).

### II.3.2 En Algérie :

En Algérie, le nombre de personnes qui souffrent d'obésité s'accroître significativement. L'enquête TAHINA 2005 (adulte 35-70 ans) détermine la prévalence de surpoids selon le sexe, la fréquence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes à 66,52% vs 41,29% et la prévalence de l'obésité totale était de 21,24 % (plus élevée chez les femmes que chez les hommes) (Mehadji, 2017). Dans un rapport public en 2013, FAO (l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture) a indiqué que plus de six millions d'algériens en surcharge pondérale. Des statistiques qui font de l'Algérie le pays du Maghreb avec le nombre le plus élevé de personnes obèses, 17,5% d'adultes et 15,9% d'enfants (FAO, 2013).

### II.4 Etiologie :

L'obésité et le surpoids sont dus à plusieurs facteurs indiqués en figure 6.



**Figure 6** : les facteurs qui influencent le surpoids (PHARMA, 2012)

#### II.4.1 La flore intestinale :

Récemment, l'intestin et plus précisément les microorganismes qui le colonisent, (microbiote), est considéré comme un facteur pathogène important dans le développement de l'obésité (**Hernandez - Bridier, 2016**).

La flore bactérienne intestinale humaine est constituée en majorité de 2 familles dénommées bactéroïdètes et firmicutes, ces deux familles sont prédominantes et représentent plus que 90% de la flore intestinale (**Yazigi et al, 2008**). En effet, le changement de cette flore intestinale est capable à la fois de modifier nos capacités digestives et d'activer l'inflammation post prandiale physiologique (**Boirie, 2009**).

La souris s'avère être un bon modèle d'étude de la flore intestinale. En effet, le microbiote intestinal de souris génétiquement modifiées et obèses telles que les souris Ob/Ob (délétées pour le gène codant de la leptine) présente la même augmentation de la ratio firmicutes/bactéroïdètes que celle observée chez l'homme (**Yazigi, 2008**). Gordan et al ont étudié le rôle du microbiote intestinal dans le développement de tissu adipeux, dans ces expériences l'apport alimentaire chez les souris sans germes (sans flore digestive) est plus élevé que chez les souris témoins. La colonisation de souris conventionnelles avec une flore bactérienne chez des souris sans germe a entraîné une augmentation de la masse grasse chez ces dernières malgré une consommation alimentaire réduite. La colonisation de flore bactérienne provenant de souris obèses Ob/Ob montre une augmentation de la masse grasse plus importante que lorsqu'elles sont colonisées à partir de souris minces (**Ding et al, 2004**). Ces résultats soulignent à nouveau que l'écologie microbienne est plus efficace pour extraire l'énergie des aliments chez les sujets obèses.

Chez ces derniers, on estime que le nombre de bactéroïdètes tend à diminuer et de firmicutes à augmenter par rapport aux personnes de poids normal, alors que dans un régime hypocalorique pauvre en glucides et en lipides, il se produit une augmentation des bactéroïdètes et une diminution en firmicutes (**Hernandez - Bridier, 2016**).

#### **II.4.2 Facteurs génétiques :**

Dans l'obésité, il existe une prédisposition génétique, et certaines personnes sont plus susceptibles de développer l'obésité (**Gherouache et Ghodbane, 2016**). En effet, la probabilité pour un enfant de devenir obèse varie de 10 à 70% selon la présence ou l'absence d'obésité chez les parents (**Schlienger, 2011**). Lorsqu'un parent est obèse, le risque d'obésité de l'enfant est de 40 %. En revanche, lorsque les deux parents sont obèses, l'enfant a 80 % de risque d'obésité. En revanche, 10 % des enfants de parents plus maigres étaient obèses. L'agrégation familiale de l'obésité n'est pas obligatoirement synonyme de transmission génétique. En effet, de nombreux éléments comportementaux, culturels et socioéconomiques sont partagés par les membres d'une même famille (**Schlienger, 2011**).

#### **II.4.3 Facteurs alimentaires :**

La suralimentation (non compensé par des dépenses d'énergie élevée) aboutit régulièrement à la prise de poids et à l'obésité (**Touil, 2017**). Les mauvaises habitudes alimentaires les plus néfastes sont une alimentation trop grasse, trop sucré, trop salé et surtout en trop grande quantité, mais aussi une alimentation « anarchique » pendant et en dehors des repas ou lors d'épisodes de stress (**Bonnamy et Kurtz, 2014**).

Les aliments qui conduisent à un excès de graisse alimentaire (exemple :beurre, fromage, graisse de cuisson) (**Nutrition,2011**).

#### **II.4.4 Facteurs physiques :**

Aujourd'hui de nombreuses personnes ne font pas d'exercices ou ont peu d'activités physiques régulières, ce qui est l'un des principaux facteurs de prises de poids chez les personnes obèses. Un comportement sédentaire favorise la diminution des dépenses énergétiques des 24 heures ce qui contribue à une épargne énergétique quotidienne estimée à environ 110 kcal/j.

Les gens doivent se dépenser régulièrement, et ce, de façon à ce qu'ils ne stockent pas la totalité de l'énergie absorbée. Si nécessaire, son corps a tendance à tout stocker dans le tissu adipeux, provoquant ainsi l'apparition d'un surpoids (**Chemlel, 2017**).

#### **II.4.5 Facteurs psychologiques :**

Certains troubles psychologiques (dépression, anxiété, stress, etc.) peuvent entraîner des troubles alimentaires chez l'homme comme la boulimie ou l'anorexie, qui altèrent le comportement alimentaire humain. De plus, d'après l'étude Cohorte, la grossesse, la ménopause, l'arrêt du tabac sont des événements importants de la vie associés à la prise de poids. Dans ces situations la consommation d'aliments apparaît comme une réponse comportementale à un désordre affectif, anxiété, une émotion ce qui mène à une déstructuration alimentaire (grignotage et compulsions) qui majore les apports caloriques (**Schlienger, 2011**). Par ailleurs, les troubles psychologiques modifient le bilan énergétique indépendamment de la prise alimentaire (**Sawadogo, 2009**).

#### **II.4.6 Autres facteurs :**

D'autres explications de l'obésité ont été proposées, comme le manque de sommeil, la prise de psychotropes ou la présence de troubles endocriniens.

### **II.5 Physiopathologie de l'obésité :**

L'obésité est une pathologie chronique complexe tant sur le plan physiopathologique que dans la prise en charge (**Faucher et Poitou, 2016**).

#### **II.5.1 Obésité et inflammation :**

Le développement de l'obésité suppose une régulation anormale de la balance énergétique et/ou celle des nutriments ; lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses, l'excès des calories est stocké sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux (**Ziegler et al, 2000**).

Le tissu adipeux possède des caractéristiques métaboliques uniques associées à l'obésité lui conférant un véritable statut de glande endocrine, il est capable de sécréter des substances médiatrices de l'inflammation, de l'athérosclérose et de l'hypertension (**Boirie, 2009**). Cette réponse inflammatoire chronique de faible intensité est provoquée par l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires et une production anormale d'adipokines (hormones adipeuses appelées) ; ceci se traduit par une élévation de l'expression et de la libération par

le tissu adipeux de certains marqueurs de l'inflammation comme le TNF-  $\alpha$ , L'IL-6, L'IL-8, L'IL-1... dans la circulation sanguine (**Bastard et al, 2002 ; Das, 2002 ; Engstrom et al, 2003**).

Le tissu adipeux chez les obèses est particulièrement riche en macrophages résidant pouvant être également à l'origine de l'état de l'inflammation chronique associé à l'obésité (**Wellen et al, 2003 et 2005**).

## **II.6 Les complications de l'obésité :**

L'obésité est une maladie de société avec des déterminants biologiques, comportementaux, économique et environnementaux, qui interagissent entre eux. Ces multiples facteurs conduisent à des complications (**Galissot, 2013**). Le tableau 3 ci-dessous résume les complications de l'obésité dont le traitement doit être intégré dans le projet thérapeutique global (**Schlienger, 2011**).

Le ralentissement psychique est très fréquent chez les personnes obèses marqué l'image corporelle et un sentiment d'échec personnel favorisant l'apparition d'une dépression. Les personnes obèses ont souvent des revenus plus faibles que les personnes non obèses et leur avenir professionnel est altéré, ces conséquences sociales ajoutent à la détérioration de la qualité de vie, donc selon l'OMS on peut considérer l'obésité comme un handicap (**Schlienger, 2011**).

## **II.7 Traitement :**

L'obésité est une maladie multifactorielle. Les traitements actuels ne se focalisent plus sur la seule perte de poids mais sur une approche thérapeutique multidisciplinaire intégrant médecins nutritionniste, psychiatres, endocrinologue, gastro-entérologue et chirurgiens afin d'établir des stratégies thérapeutiques adaptés à chaque patient (**Boirie, 2009**).

### **II.7.1 Médicaments :**

Les médicaments peuvent constituer un complément utile en situation d'échec relatif des mesures nutritionnelles et comportementales. Ils sont réservés à des patients obèses voire en surpoids ( $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ ) s'il existe des comorbidités non contrôlées médicalement (**Schlienger, 2011**).

**Tableau 3 :** Principales complications de l'obésité chez l'adulte (**Schlienger, 2011**)

	Complication
<b>Cardiovasculaires</b>	Hypertension artérielle * Insuffisance coronarienne * Hypertrophie ventriculaire gauche Accidents vasculaires cérébraux * Thromboses veineuses profondes Embolie pulmonaire Insuffisance cardiaque
<b>Respiratoires</b>	Syndrome d'apnées du sommeil* Dyspnée d'effort Syndrome restrictif Hypoventilation alvéolaire Asthme
<b>Ostéoarticulaires</b>	Gonarthrose, coxarthrose, lombalgies
<b>Digestives</b>	Stéatoses hépatiques, NASH* Hernie hiatale Reflux gastro-œsophagien Lithiase biliaire *
<b>Cancers</b>	Homme : prostate, colon Femme : sein, endomètre, ovaire, col utérin
<b>Métaboliques Endocriniennes</b>	Insulinorésistance*, syndrome métabolique * Diabète de type 2* Hypertriglycéridémie* Hypo HDL émie * Hyper uricémie*, goute dysovolution Syndrome des ovaires poly kystiques* Infertilité Hypogonadisme (homme, obésité massive)
<b>Cutanées</b>	Hypersudation Mycoses des plis Lymphoedèmes Acanthosis nigricans *
<b>Rénales</b>	Protéinurie, hyalinose segmentaire et focale Incontinence urinaire
<b>Autres</b>	Hypertension intracrânienne Insuffisance veineuse Complications obstétricales

Le signe \*indique les complications pour lesquelles une répartition abdominale du tissu adipeux est considérée comme facteur de risque indépendant de la corpulence globale.

Les médicaments disponibles aujourd'hui sont l'orlistat (Xenical, Alli) et la Sibutramine (Sibutral) :

- L'orlistat : est un inhibiteur de lipase pancréatique. Ce médicament provoque une réduction de la digestion et de l'absorption des graisses d'environ 20% (**Schlienger, 2011**)
- La Sibutramine : est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et antagoniste de la noradrénaline ; il est également indiqué chez les patients dont l'IMC est égal ou supérieurs à 30 kg/m<sup>2</sup> en association avec les mesures hygiéno-diététiques, il intervient en diminuant la prise alimentaire (**Schlienger, 2011**).

### II.7.2 Régimes :

Le régime alimentaire est la base du traitement de l'obésité. Les conseils diététiques doivent contribuer à une perte de poids de qualité, c'est-à-dire prédominant sur la masse grasse sans remettre en cause l'équilibre alimentaire (**Schlienger, 2011**). Un régime amaigrissant peut être orienté sur une diminution de la proportion de macronutriments tels que les graisses et les hydrates de carbone ou sur une diminution de l'apport énergétique (**Ghiat et Lechehab, 2018**).

Il est recommandé de réduire les apports caloriques aux deux tiers de dépenses énergétiques totales, ce qui correspond souvent à des apports caloriques réduits de 500 à 1000 kcal/j ; les régimes hypocaloriques permettent une perte de poids indépendamment de la répartition en macronutriments (**Schlienger, 2011**).

Les différents types de régimes restrictifs :

- Régime hypocalorique avec réduction des trois macronutriments : la répartition proposée sur le pourcentage des apports énergétiques totaux, repose surtout sur la diminution des apports lipidiques : glucides 45 à 65%, lipides 20 à 35 et protéines 10 à 35%.

La répartition en macronutriments est susceptible d'influer sur le risque cardiovasculaire et sur le risque de carences nutritionnelles (**Schlienger, 2011**).

- Régime hypocalorique hypoglucidique : le but de ces régimes est la perte de poids en réduisant sa consommation de glucides (pâtes, pain, pomme de terre, céréales, produits sucrés etc).



- Selon les régimes, la quantité des glucides pourra varier allant de 150 g de glucides à moins 20g par jour ; il faut savoir qu'à moins de 20 -30 g par jour de glucides le corps passe en état de **cétose**, le corps va venir puiser ses réserves dans les lipides, cela va engendrer une production de corps cétoniques s'avérant être de véritables carburants pour le corps (**Laporte, 2020**).
- Régime hypocalorique de type méditerranéen : à la différence des nombreux régimes alimentaires, il n'est pas un régime hypocalorique ou restrictif, mais correspond à l'alimentation quotidienne traditionnelle de ces populations méditerranéennes depuis des siècles voir des millénaires (**Estelle, 2021**). Cela correspond à une consommation importante de légumes, faible de viande, et la source principale des lipides est en l'huile d'olive riche en acide gras mono insaturés. Ce type de régime a été suggéré un intérêt pour la perte de poids (**Schlienger, 2011**).
- Régimes à basses calories : fournissant moins d'énergie que l'organisme n'en dépense, il oblige ce dernier à puiser dans ces réserves et permet ainsi de perdre du poids, il existe des régimes de très basses calories à 800 ou 1000 kcal/jour ou un peu moins restrictifs, apportant 1200 à 1500 kcal (**Florence Daine, 2018**). Ces régimes peuvent être confectionnés en tout ou en partie à l'aide des aliments habituels, et font appel à des substituts de repas qui sont des aliments conditionnés (repas liquide, repas en barre ou repas surgelés) qui fournissent des repas calibrés en calories. Les substituts de repas contiennent 200 à 400 kcal et peuvent être consommés avec des fruits et légumes pour réaliser un repas « basses calories » satisfaisant. L'utilisation de tels substituts de repas est efficace pour la perte de poids et le maintien de la perte de poids. Ils peuvent être recommandés notamment pour éviter les cas fréquents de saut de repas (**Schlienger, 2011**).

### II.7.3 Activité physique :

La prescription de l'activité physique pourra être envisagée pour augmenter les dépenses d'énergie et maintenir (voir même augmenter) le capital de masse grasse (**Giusti, 2015**). Cela aide aussi au maintien de poids après amaigrissement, la prévention des complications comme le diabète et les pathologies cardiovasculaires (**Nutrition, 2011**). La pratique d'une activité physique régulière constitue un élément du succès de la perte pondérale mais surtout

de la prévention de la rechute à long terme. Les activités physiques d'intensité modérée mais de durée prolongée seront privilégiées (**Schlienger, 2011**).

#### **II.7.4 La chirurgie :**

Le traitement de l'obésité par la chirurgie (ou chirurgie "bariatrique") s'adresse aux personnes adultes souffrant d'une obésité dite "massive" ou "morbide" (IMC supérieur ou égal à 40) ou "sévère" (IMC supérieur ou égal à 35), combinée à une maladie.

On distingue deux types de chirurgies :

- Les chirurgies restrictives qui réduisent la taille de l'estomac (anneau gastrique, gastrectomie en manchon, gastroplastie verticale calibrée).
- Les chirurgies restrictives et "malabsorbatives" qui réduisent la taille de l'estomac et diminuent l'assimilation des aliments par l'organisme ("bypass", dérivation bilio- pancréatique).
- La chirurgie de l'estomac n'est pas sans risques et le patient doit avoir un suivi post opératoire régulier. La chirurgie ne sera efficace que si la personne opérée adopte de bonnes habitudes alimentaires et modifie son hygiène de vie. Il est important d'effectuer un travail psychologique sur soi afin d'apprendre à vivre avec une nouvelle image (**Malakoff, 2020**).

# Analyse d'articles

**Article1:** Hyperleptinemia as a contributing factor for the impairment of glucose intolerance in obesity

Dominik Pretz, Christelle Le Foll, Mohammed Z. Rizwan, Thomas A. Lutz, Alexander Tups (2020). The journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology; 35(2): e21216. <https://doi.org/10.1096/fj.202001147R>

**Objectif de la recherche :**

Le but de cette étude est d'investiguer les effets de l'hyperleptinémie sur l'homéostasie du glucose et le métabolisme énergétique pendant l'obésité.

**Matériel et méthode :**

- Population étudiée : souris mâles âgées de 12 à 14 semaines, logées individuellement sous un cycle lumière/obscurité de 12:12 heures.
- Les souris (n = 6-9/groupe) ont été nourries soit avec un régime riche en graisses (HFD) soit avec un régime pauvre en graisses (LFD) pendant 3 ou 5 jusqu'à 7 semaines, et ont reçu soit une injection par voie intrapéritonéale de leptine PEGylée (PEGLEP-1) à des doses variantes pour augmenter les taux de leptine circulante pendant 3 semaines, ou de PESLAN (100 µg/kg/j ou 1 mg/kg/j); un super antagoniste de la leptine PEGylée, pour bloquer la signalisation excessive de la leptine pendant 1 ou 2 semaines, comme spécifié. Le poids a été mesuré quotidiennement, un test de tolérance au glucose a été réalisé et les taux de glucose sanguin ont été mesurés par un glucomètre. Le même processus précédent a été répété pour effectuer une immunohistochimie sur des cryosections coronales de cerveau de rat, en utilisant un anticorps GFAP (astrocytes) ou Iba-1 (microglie). Les taux circulants de l'insuline et de la leptine ont été mesurés par un immunodosage en sandwich MSD, et les concentrations des différentes cytokines ont été déterminées à l'aide d'un kit de panel proinflammatoire de souris. Les données ont été analysées par le programme GraphPadPrism 5 software.

**Résultats :**

Les résultats de cette étude ont révélé que l'administration chronique quotidienne de PEG-Lep à action prolongée a exacerbé le gain de poids corporel induit par HFD. Comme prévu, l'alimentation HFD a entraîné une augmentation significative du poids corporel et de l'apport alimentaire cumulé par rapport aux animaux nourris LFD. Les souris nourries au HFD ont montré une tolérance au glucose significativement altérée par rapport aux souris nourries au LFD. HFD a considérablement augmenté le nombre total d'astrocytes dans l'ARC par rapport aux souris nourries LFD. Le nombre de microglies était également plus élevé chez les souris nourries au HFD par rapport au LFD. L'administration chronique de PEG-Lep a considérablement augmenté le nombre d'astrocytes et de microglies dans l'ARC chez les souris nourries au LFD ou au HFD. La dose relativement élevée de PESLAN a considérablement augmenté le gain de poids corporel, et a nettement exacerbé l'intolérance au glucose induite par le HFD. Le blocage de la signalisation excessive de la leptine pendant l'obésité liée à l'alimentation a amélioré la tolérance au glucose et a diminué l'astro- et la microgliose hypothalamique.

## **Article 2: Hyperleptinemia, Adiposity, and Risk of Metabolic Syndrome in Older Adults**

Suruchi Mishra, Tamara B. Harris, Trisha Hue, Iva Miljkovic, Suzanne Satterfield, Nathalie de Rekeneire, Mira Mehta, et Nadine R. Sahyoun (2013). *Journal of Nutrition and Metabolism*; 2013:327079. <https://doi.org/10.1155/2013/327079>.

### **Objectif de la recherche :**

L'objectif de cette étude est d'examiner l'association entre la leptine sérique et le développement du syndrome métabolique sur un suivi de 6 ans dans une cohorte d'adultes âgés, et d'examiner si une telle association est indépendante des marqueurs de l'inflammation et des dépôts de graisse corporelle.

### **Matériel et méthode :**

L'étude Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) est une étude de cohorte longitudinale de 3 075 hommes et femmes blancs et noirs, âgés de 70 à 79 ans.

- Pour chaque participant, les paramètres biochimiques suivants ont été mesurés : la leptine sérique, le glucose plasmatique, les triglycérides (TG) et le cholestérol (HDL-C), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF-), l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), et la protéine C-réactive (CRP).
- Les mesures anthropométriques ont été prises et les pressions artérielles ont été mesurées.
- Un questionnaire standardisé a été administré sur les variables sociodémographiques et les variables de style de vie.
- L'analyse statistique a été effectuée séparément selon le sexe. Une régression logistique multivariée a été utilisée pour déterminer l'association entre la leptine et le syndrome métabolique.

Dans Health ABC, le syndrome métabolique à l'année 6 a été défini selon le NCEP ATP III, comme la présence d'au moins 3 des 5 composants de risque suivants : tour de taille > 102 cm pour hommes et >88 cm pour les femmes ; TG  $\geq$  150 mg/dL ; HDL-C <40 mg/dL pour les

hommes et  $<50$  mg/dL pour les femmes ; tension artérielle (TA)  $\geq 130/85$  mmHg ou actuellement sous antihypertenseur; glycémie à jeun  $\geq 110$  mg/dL ou sous traitement antidiabétique.

**Résultats :**

Les concentrations moyennes de leptine différaient selon le sexe, les hommes 7,1 ng/mL et les femmes 18,7 ng/mL. La leptine a prédit le syndrome métabolique chez les hommes et les femmes. Chez les femmes, le risque de syndrome métabolique augmentait avec des taux de leptine plus élevés. La leptine est restée indépendamment associée au risque de syndrome métabolique après un ajustement supplémentaire pour l'adiposité, les cytokines et la CRP. Chez les hommes, cette association n'était plus significative après contrôle de l'adiposité.

### **Article 3:** Role of Selective Leptin Resistance in Diet – Induced Obesity Hypertension

Kamel Rahmouni, Donald A.Morgan, Gina M.Morgan, Allyn L.Mark, William G. Hayness (2005). The journal of American Diabetes Association; 57(7):2012-2018. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.7.2012>.

#### **Objectif de la recherche :**

Le but de cette étude est d'examiner le rôle de la leptine dans l'hypertension associée à une forme acquise d'obésité, à savoir l'obésité induite par le régime alimentaire.

#### **Matériel et méthode :**

- Population étudiée : des souris mâles, âgées de 5 à 6 semaines, logées dans une pièce à température constante (23°C) et à cycle lumière / obscurité de 12h (lumière éteinte à 18h) avec accès gratuit à la nourriture (régime normal ou riche en graisse) et à l'eau du robinet.
- Les souris maigres et obèses en cage individuelle (n= 6-7/groupe) ont été pesées et mesurées quotidiennement pendant 3 jours consécutifs avant le traitement et affectées au hasard à un régime normal ou à un régime riche en graisses, le poids a été enregistré pendant 10 semaines. Les souris ont été anesthésiées par voie intra péritonéale afin de mesurer l'activité nerveuse sympathique, de la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'ANC au rein ; ensuite une implantation intracérébroventriculaire de canule a été implanté dans le ventricule latéral droit du cerveau.

Ils ont ensuite été assignés pour recevoir de la leptine murine intra cérébroventriculaire ou véhicule, le poids corporel et la prise alimentaire ont été mesurés 24h après cette injection.

Après une semaine de récupération après l'intervention chirurgicale, la pression artérielle, la fréquence cardiaque ont été enregistrés et analysés à l'aide d'ANOVA test.



**Résultats :**

Les résultats de cette étude ont dévoilé que les souris ayant un régime riche en graisses ont présentés une pression artérielle systolique, diastolique et moyenne supérieure à la pression artérielle initiale, mais la fréquence cardiaque était significativement plus faible. Le site d'enregistrement n'a pas affecté l'activation sympathique rénale de la leptine, avec une augmentation de l'ANS rénale chez les souris normales ou ayant un régime riche en graisse.

Par rapport aux effets centraux de la leptine intracérébroventriculaires, les souris ayant un régime normal, cette injection a entraîné une diminution significative de la prise alimentaire et du poids corporel mesuré 24h après l'injection ; cependant, chez les souris obèses, la leptine injectée n'a pas eu d'effets significatifs comparativement au véhicule, et chez les souris nourries par un régime alimentaire normal. Chez les souris qui ont subis un régime alimentaire normal et un régime riche en graisse, le traitement par la leptine a provoqué une augmentation significative de la pression artérielle moyenne, mais la fréquence cardiaque n'a pas changé. Ce traitement a également entraîné une diminution significative du poids corporel, de l'apport alimentaire et de la masse grasse.

**Article 4:** Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication

Obradovic Milan, EminaSudar-Milovanovic, Sanja Soskic, MagbubahEssack, Swati Arya, Alan J. Stewart, Takashi Gojobori et Esma R.Isenovic (2021).Front Endocrinol (Lausanne); 12: 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

**Résumé :**

La leptine est une hormone peptidique qui comprend 167 acides aminés et présente la structure tertiaire de molécule globulaire ; elle régule l'apport alimentaire, le poids corporel et la fonction de reproduction, et joue un rôle dans la croissance fœtale, les réponses immunitaires pro-inflammatoires, l'angiogenèse et la lipolyse. Elle a été identifiée en 1994 en tant que produit du gène obèse (Ob) suivant les caractéristiques des souris génétiquement obèses (Ob / Ob) ; ces souris qui présentent un polymorphisme du gène Ob dans le gène codant pour le récepteur LEP-R présentent une signalisation leptinique altérée qui conduit à l'obésité.

Des recherches ont démontré que pendant le jeûne ou la restriction d'énergie, la concentration de la leptine circulante diminue mais augmente pendant la réalimentation ou la suralimentation. En effet, la leptine est principalement produite dans le tissu adipeux blanc, donc lorsque ce dernier augmente, le niveau de la leptine augmente relativement et se lie avec son récepteur transmembranaire (LEP-R) dans le cerveau, cela permet au SNC d'envoyer des signaux pour inhiber l'apport alimentaire et augmenter la dépense énergétique. De plus, La leptine joue un grand rôle dans la régulation de bilan énergétique de l'hypothalamus, elle s'écoule de l'adipocyte dans la circulation sanguine, traverse la barrière hémato encéphalique et arrive dans les zones du cerveau impliquées dans la régulation de ce bilan énergétique, par modulation de l'activité des neurones NPY/AgRP et POMC dans le noyau arqué( ARC), en inhibant la synthèse et la libération du neuropeptide Y dans le noyau arqué ce qui résulte la régulation de l'appétit et du métabolisme. Ce mécanisme de rétroaction négative entre le tissu adipeux et l'hypothalamus joue un rôle crucial dans la régulation de la masse corporelle. La résistance à la leptine est due à l'incapacité de la leptine à atteindre les cellules cibles, à une expression réduite du LEP-R ou à une perturbation de la signalisation du LEP-R.

Cette résistance se caractérise par une diminution de la satiété, une surconsommation de nutriments et un régime riche en graisses, cela conduit à l'obésité, ce qui diminue l'efficacité de la leptine exogène comme agent thérapeutique. Par conséquent, la combinaison de la thérapie à la leptine avec des sensibilisants aide à surmonter cette résistance et donc à vaincre l'obésité. Cette revue examine les données récentes sur la leptine issues d'études humaines et animales chez les sujets obèses génétiquement prédisposés ; les différentes réponses au traitement dans les études cliniques peuvent s'expliquer par des différences dans la population traitée, le plan d'étude et le traitement administré. En outre, la résistance à la leptine et les taux sanguins élevés de cette hormone sont des facteurs importants affectant le succès de la thérapie à la leptine.

Au final, l'utilisation de la thérapie à base de leptine pour traiter l'obésité reste à explorer pleinement. D'autres recherches devraient se concentrer sur l'identification de nouveaux mécanismes de régulation de la leptine au niveau systémique afin de concevoir de nouveaux médicaments pour inverser la résistance à la leptine. À cet égard, la compréhension de la pathogenèse des maladies liées à l'obésité et de la régulation de l'homéostasie énergétique par la leptine devrait fournir de nouvelles alternatives pour le traitement de l'obésité.

# Discussion des résultats

**Article1 :**

Cette étude suggère que l'hyperleptinémie n'est pas suffisante pour perturber la régulation du poids corporel chez les animaux nourris avec du LFD, mais l'augmentation des niveaux de leptine en combinaison avec le HFD semble être nécessaire pour exacerber le gain de poids corporel. L'augmentation expérimentale des niveaux de leptine entraîne des troubles de la régulation du poids corporel et une augmentation de l'astro- et de la microglie hypothalamiques. Paradoxalement, une réduction partielle de la signalisation de la leptine pendant l'obésité liée à l'alimentation exerce les effets opposés et améliore le métabolisme du glucose, ce qui pourrait être médié par une réduction de l'astro- et de la microglie hypothalamique. La leptine a un effet direct sur la microglie, et un effet sur les astrocytes en favorisant leur prolifération dans l'hypothalamus postnatal.

Le blocage de la majeure partie de l'action de la leptine pendant l'obésité a entraîné une augmentation du gain de poids corporel et une tolérance au glucose considérablement altérée, indiquant une action continue de la leptine pendant l'obésité et confirmant une étude d'Ottaway et al. (2019) qui ont montré que les rats obèses conservent toujours l'action endogène de la leptine pour réguler l'apport alimentaire et le poids corporel. Cependant, lorsque la signalisation de la leptine pendant l'obésité n'était que partiellement réduite, l'effet inverse s'est produit et les rats ont montré une tolérance au glucose améliorée. Cela suggère que seul un blocage partiel de la signalisation de la leptine exerce des effets bénéfiques alors qu'une inhibition presque complète de l'action de la leptine altère davantage le métabolisme énergétique.

**Article2 :**

Dans la présente étude, des niveaux plus élevés de concentrations sériques de leptine étaient positivement associés au risque de développer un syndrome métabolique chez les femmes âgées, indépendamment des mesures de la distribution de la graisse corporelle, des cytokines pro-inflammatoires et de la CRP. La différence entre les sexes dans l'association de la leptine sérique avec le syndrome métabolique peut s'expliquer par une insensibilité à la leptine relativement plus grande chez les femmes. L'association indépendante entre la leptine sérique et le syndrome métabolique chez les femmes âgées suggère également que l'étiologie du syndrome métabolique chez les hommes et les femmes peut être quelque peu différente

et nécessite des approches distinctes pour sa prévention. Bien que la leptine sérique ait été liée aux cytokines pro-inflammatoires et que des productions accrues de cytokines pro-inflammatoires aient été impliquées dans le développement de troubles métaboliques, nous avons trouvé une association entre l'hyperleptinémie et le risque de syndrome métabolique indépendamment de cytokines pro-inflammatoires chez les femmes.

### **Article3 :**

L'étude prouve qu'il ya une préservation de la réponse de la pression artérielle et de la réponse sympathique rénale à la leptine dans ce modèle d'obésité et d'hypertension, cette découverte renforce la signification physiopathologique potentielle du phénomène de la résistance sélective à la leptine. Ils ont constaté que la leptine produisait des augmentations comparables de la pression artérielle chez les souris obèses par rapport aux souris maigres. Les données de cette étude appuient sur la préservation de la capacité de la leptine à stimuler l'activité sympathique rénale dans l'obésité pourrait expliquer le rôle de cette hormone dans l'hypertension associée à l'obésité. Leurs résultats suggèrent que la sélectivité dans la résistance à la leptine avec la préservation des réponses du nerf sympathique rénal à la leptine est un mécanisme potentiel pour augmenter la pression artérielle et les actions cardiovasculaires indésirables de la leptine dans l'obésité.

# Conclusion

La découverte de la leptine a fourni de nouveaux renseignements sur la façon de contrôler l'obésité.

L'expression altérée de la leptine et de son récepteur entraîne une résistance à la leptine, qui joue un rôle critique dans les complications liées à l'obésité. Les articles analysés confirment la relation entre la leptine et l'obésité. D'autres recherches devraient se concentrer sur l'identification de nouveaux mécanismes de régulation systémique de la leptine pour la conception de nouveaux médicaments pour inverser la résistance à la leptine. À cet égard, la compréhension de la pathogenèse des maladies liées à l'obésité et de la régulation de l'homéostasie énergétique par la leptine devrait fournir de nouvelles alternatives pour le traitement de l'obésité.



# Références bibliographiques

- Allison, M. B., & Myers, M. G., Jr. (2014). 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *J Endocrinol*, 223(1), T25-35.  
doi: 10.1530/JOE-14-0404
- Andreoli, M. F., Donato, J., Cakir, I., & Perello, M. (2019). Leptin resensitisation: a reversion of leptin-resistant states. *Journal of Endocrinology*, 241(3), R81-R96.  
<https://doi.org/10.1530/joe-18-0606>
- Basdevant, A. (2006). L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*, 329(8), 562-569.  
<https://doi.org/10.1016/j.crv.2006.03.018>
- Bastard, J.P., Maachi, M. and J.T, Van Nhieu & al. (2002). Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(5), 2084–2089.  
<https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8450>
- Boirie, Y. (2009). Obésité : physiopathologie et conséquences, Obésité morbide et urgences (pp 151-157). Clermont-Ferrand.
- Charles, M. A., Eschwege, E., & Basdevant, A. (2008). Épidémiologie de l'obésité de l'adulte en France Les études Obépi 1997–2006. *Obésité*, 3(4), 258-263.  
<https://doi.org/10.1007/s11690-008-0156-y>
- Chemlel, T.A. (2017). Evaluation des marqueurs biochimiques chez une population diabétobèses dans la région de Mostaganem (mémoire de master). Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.
- Daine, F. (2018, 27 septembre). Le régime hypocalorique : efficacité, avantages et inconvénients. Doctissimo.  
[https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/mag\\_2001/mag0427/nu\\_3914\\_regime\\_hypocalorique.htm](https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/mag_2001/mag0427/nu_3914_regime_hypocalorique.htm)
- Daoudi, H. (2016). L'obésité de l'adolescent Constantinois : étude épidémiologique prédisposition génétique, hormonale, et conséquences métaboliques (Thèse de doctorat). UFM Constantine.
- Das UN. (2002). Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. *Nutrition*, 18(5), 430-432.
- Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy, A. & al. Backhed F. (2004). *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage.*: Proc Natl Acad Sci U S A. 101(44), 15718–15723.  
<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0407076101>
- Engström, G., Hedblad, B., Stavenow, L., Lind, P., Janzon, L., & Lindgärde, F. (2003). Inflammation-Sensitive Plasma Proteins Are Associated With Future Weight Gain. *Diabetes*, 52(8), 2097-2101.  
<https://doi.org/10.2337/diabetes.52.8.2097>
- Enseignants de Nutrition. (2011). Item 267 : Obésité de l'adulte. Repéré à [campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_26/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_26/site/html/cours.pdf)


- Estelle, B. (2021, 19 mai). Le régime méditerranéen, le meilleur des régimes ?! Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. <https://www.sante-sur-le-net.com/regime-mediterraneen-le-meilleur-des-regimes/>
- Eurofins Biomnis (2012). Leptine. Précis de biopathologie analyses biomédicales spécialisées.<LEPTINE.pdf>
- FAO. (2013). The state of food and agriculture. repéré à [www.fao.org/publications/sofa/2013/en/](http://www.fao.org/publications/sofa/2013/en/)
- Faucher, P., & Poitou, C. (2016a). Physiopathologie de l'obésité. Revue du Rhumatisme Monographies, 83(1), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2015.08.002>
- Flegal, K. M. (2002). Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999–2000. JAMA, 288(14), 1723. <https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1723>
- Gallissot-Pierrot, E. (2013). Pratique d'une activité physique et ses facteurs limitant dans une population d'adultes obèses: Diminution des affects dépressifs et possibilités d'action par le médecin généraliste (thèse de doctorat médecine). Université de Lorraine.
- Ghiat, K., Lecheheb, A. (2018). Caractérisation du statut pondéral chez les adultes constantinois (mémoire de master). Université des frères Mentouri.
- Greco, M., De Santo, M., Comande, A., Belsito, E. L., Ando, S., Liguori, A., & Leggio, A. (2021). Leptin-Activity Modulators and Their Potential Pharmaceutical Applications. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biomolecules*, 11(7). doi:10.3390/biom11071045
- Gruzdeva, O., Borodkina, D., Uchasova, E., Dyleva, Y., & Barbarash, O. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. [Review]. *DiabetesMetabSyndrObes*, 12, 191-198. doi: 10.2147/DMSO.S182406
- Guerouache, H. Ghodbane, S. (2016). Etude transversale du surpoids et de l'obésité chez les enfants scolarisés dans la commune de Constantine et de OuledRahmoun (mémoire de master). UFM.
- Hernandez – Bridier, M (2016). Obésité de l'adulte: Pratiques et attentes des médecins généralistes dans le dépistage et la prise en charge en Picardie en 2015 (thèse de doctorat). Université de Picardie Jules Vernes.
- Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? [Review]. *Nutrients*, 11(11). doi: 10.3390/nu11112704
- LaPorte, M. (2020, 31 mai). Notre avis sur le régime hypoglucidique : une perte de poids rapide voire ultra rapide ? Ataraksy. <https://www.ataraksy.com/regime-hypoglucidique-avis/>
- Lecoultré, V., & Giusti, V. (2015, 25 mars). Activités physiques adaptées au patient obèse : quelles évaluations pour quelle prescription ? Revue Médicale Suisse. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-467/activites-physiques-adaptees-au-patient-obese-queelles-evaluations-pour-quelle-prescription#tab=tab-toc>

- Lennarz, W. J., Lane, D. M., Modrich, P., Dixon, J., Carafoli, E., Exton, J., & Cleveland, D. (2004). Leptin. Dans *Encyclopedia of Biological Chemistry* (1re éd., p. 541-545). Academic Press.
- Li, S., & Li, X. (2016). Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Science Bulletin*, 61(19), 1480-1488
- Malakoff Humanis. (2021, 5 juillet). L'obésité : causes, traitements et prévention. <https://www.malakoffhumanis.com/s-informer/sante/lobesite-causes-traitements-et-prevention/>
- Mehadji, AE. (2017). Prévalence de l'obésité et du surpoids chez les travailleurs des résidences universitaires de Kharouba Mostaganem en 2017 (mémoire de master). Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.
- BonnamyMM& Kurtz. (2014). Le guide de l'obésité : typologie, conséquences et traitements. Paris : Fine Media.
- Munzberg, H., & Morrison, C.D. (2015). Structure, production and signaling of leptin. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Metabolism*, 64(1), 13-23. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.010
- OCDE (organisation for economic co-operation and development) en chiffres 2005. Statistiques sur les pays membres. L'observateur de l'OCDE 2005
- OMS. (1995). Physical status:the use and interpretation of anthropometry.Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report N°854. Genève: OMS.
- OMS. (2003). Obésité. Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Série de rapport Technique N°894. Genève: OMS.
- Park, H. K., & Ahima, R. S. (2014). Leptin signaling. [Review]. *F1000Prime Rep*, 6, 73. doi: 10.12703/P6-73
- Park, H. K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Metabolism*, 64(1), 24-34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004
- PHARMA, O. (2012). L'huile d'olive et l'obésité. Repéré à <http://oliviebeautyandhealth.blogspot.com/2012/10/lhuile-dolive-et-lobesite-lobesite-est.html?m=1>
- Ramírez, S., & Claret, M. (2015). Hypothalamic ER stress: A bridge between leptin resistance and obesity. *FEBS Letters*, 589(14), 1678-1687. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.04.025>
- Sawadogo, C. (2009). Prévalence de l'obésité à Marrakech (thèse de doctorat). Université Cadi Ayad.
- Schlienger, J.L. (2011). Nutrition clinique pratique. Paris : Elsevier Gezondheidszorg.
- Thon, M., Hosoi, T., & Ozawa, K. (2016). Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. [Review]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7, 138. doi: 10.3389/fendo.2016.00138

- Touil,A. (2017). Etude de la prévalence de l'obésité dans la population de Ouled Mimoun (Tlemcen-Algérie) (mémoire de master).Université AboubekrBelkaid Tlemcen
- Wauman, J., Zabeau, L., & Tavernier, J. (2017). The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? [Review]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 8, 30. doi: 10.3389/fendo.2017.00030
- Wellen, K. E., &Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 115(5), 1111-1119. <https://doi.org/10.1172/jci25102>
- Yazigi, A., Gaborit, B., Nogueira, J. P., Butler, M. E., &Andreelli, F. (2008). Rôle de la flore intestinale dans l'insulinorésistance et l'obésité. *La Presse Médicale*, 37(10), 1427-1430. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.11.020>
- Zhou, Y., & Rui, L. (2013). Leptin signaling and leptin resistance. [Review]. *Front Med*, 7(2), 207-222. doi: 10.1007/s11684-013-0263-5.
- Ziegler, O., Quilliot, D.&Guerci, B. (2008). Physiopathologie de l'obésité, Facteurs nutritionnels et régulation de la balance énergétique. Analyse d'endocrinologie. Doi : AE-12-2000-61-SUP1-0003-4266-101019-ART6

# Annexes

## Hyperleptinemia as a contributing factor for the impairment of glucose intolerance in obesity



Dominik Pretz, Christelle Le Foll, Mohammed Z. Rizwan, Thomas A. Lutz, Alexander Tups 

First published: 23 November 2020 | <https://doi.org/10.1096/fj.202001147R> | Citations: 4

Thomas A. Lutz and Alexander Tups share senior authorship.

**Funding information** This work was supported by the Royal Society of New Zealand Marsden Fund, the Maurice Wilkins Center (to AT), and the Swiss National Science Foundation (SNF 31003A\_156935 [to TAL])

 SECTIONS

 PDF  TOOLS  SHARE



### Abstract

Obesity has emerged as a major risk factor for insulin resistance leading to the development of type 2 diabetes (T2D). The condition is characterized by high circulating levels of the adipose-derived hormone leptin and a state of chronic low-grade inflammation. Pro-inflammatory signaling in the hypothalamus is associated with a decrease of central leptin- and insulin action leading to impaired systemic glucose tolerance. Intriguingly, leptin not only regulates body weight and glucose homeostasis but also acts as a pro-inflammatory cytokine. Here we demonstrate that increasing leptin levels (62,5 µg/kg/d, PEGylated leptin) in mice fed a high-fat diet (HFD) exacerbated body weight gain and aggravated hypothalamic micro- as well as astrogliosis. In contrast, administration of a predetermined dose of a long-acting leptin antagonist (100 µg/kg/d, PESLAN) chosen to block excessive leptin signaling during diet-induced obesity (DIO) showed the opposite effect and significantly improved glucose tolerance as well as decreased the total number of microglia and astrocytes in the hypothalamus of mice fed HFD. These results suggest that high levels of leptin, such as in obesity, worsen HFD-induced micro-and astrogliosis, whereas the partial reduction of hyperleptinemia in DIO mice may have beneficial metabolic effects and improves hypothalamic gliosis.

PESLAN) chosen to block excessive leptin signaling during diet-induced obesity (DIO) showed the opposite effect and significantly improved glucose tolerance as well as decreased the total number of microglia and astrocytes in the hypothalamus of mice fed HFD. These results suggest that high levels of leptin, such as in obesity, worsen HFD-induced micro-and astrogliosis, whereas the partial reduction of hyperleptinemia in DIO mice may have beneficial metabolic effects and improves hypothalamic gliosis.

Show citation

## Hyperleptinemia, Adiposity, and Risk of Metabolic Syndrome in Older Adults

Suruchi Mishra <sup>1</sup>, Tamara B. Harris,<sup>2</sup> Trisha Hue,<sup>3</sup> Iva Miljkovic,<sup>4</sup> Suzanne Satterfield <sup>5</sup>, Nathalie de Rekeneire,<sup>6</sup> Mira Mehta,<sup>1</sup> and Nadine R. Sahyoun<sup>1</sup>

Show more

Academic Editor: Michael B. Zemel

Received	Accepted	Published
30 Jun 2013	03 Oct 2013	26 Dec 2013

### Abstract

**Background.** Abdominal adiposity and serum leptin increase with age as does risk of metabolic syndrome. This study investigates the prospective association between leptin and metabolic syndrome risk in relation to adiposity and cytokines. **Methods.** The Health, Aging, and Body Composition study is a prospective cohort of older adults aged 70 to 79 years. Baseline measurements included leptin, cytokines, BMI, total percent fat, and visceral and subcutaneous fat. Multivariate logistic regression was used to determine the association between leptin and metabolic syndrome (defined per NCEP ATP III) incidence after 6 years of follow-up among 1,120 men and women. **Results.** Leptin predicted metabolic syndrome in men ( $P$  for trend = 0.0002) and women ( $P$  for trend = 0.0001). In women, risk of metabolic syndrome increased with higher levels of leptin (compared with quintile 1, quintile 2 RR = 3.29, CI = 1.36, 7.95; quintile 3 RR = 3.25, CI = 1.33, 7.93; quintile 4 RR = 5.21, CI = 2.16, 12.56; and quintile 5 RR = 7.97, CI = 3.30, 19.24) after adjusting for potential confounders. Leptin remained independently associated with metabolic syndrome risk after additional adjustment for adiposity, cytokines, and CRP. Among men, this association was no longer significant after controlling for adiposity. **Conclusion.** Among older women, elevated concentrations of leptin may increase the risk of metabolic syndrome independent of adiposity and cytokines.



## Role of Selective Leptin Resistance in Diet-Induced Obesity Hypertension FREE

Kamal Rahmouni; Donald A. Morgan; Gina M. Morgan; Alyn L. Mark; William G. Haynes



Address correspondence and reprint requests to Kamal Rahmouni, PhD, Cardiovascular Research Center, 524 MRC, University of Iowa, Iowa City, IA 52242. E-mail: [kamal-rahmouni@uiowa.edu](mailto:kamal-rahmouni@uiowa.edu)

Diabetes 2005;54(7):2012–2018

<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.7.2012> [Article history](#)









Split-Screen Views PDF Share Cite Get Permissions

Leptin is an adipocyte-derived hormone that plays a key role in the regulation of body weight through its actions on appetite and metabolism. Leptin also increases sympathetic nerve activity (SNA) and blood pressure. We tested the hypothesis that diet-induced obesity is associated with resistance to the metabolic actions of leptin but preservation of its renal SNA and arterial pressure effects, leading to hypertension. Mice were fed a high-fat diet for 10 weeks to induce moderate obesity. The decrease in food intake and body weight induced by intraperitoneal or intracerebroventricular leptin was significantly attenuated in the obese mice. Regional SNA responses to leptin were differentially altered in diet-induced obese mice. Renal SNA response to leptin was preserved, whereas lumbar and brown adipose tissue SNA responses were attenuated in obese mice. Radiotelemetric arterial pressure was ~10 mmHg higher in obese mice. Furthermore, the increase in arterial pressure in response to long-term (12 days) leptin treatment was preserved in obese mice. Thus, mice with diet-induced obesity exhibit circulating hyperleptinemia and resistance to the metabolic actions of leptin. However, there is preservation of the renal sympathetic and arterial pressure responses to leptin, which represent a potential mechanism for the adverse cardiovascular consequences of obesity.

---



# Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication

 Milan Obradovic<sup>1</sup>,  Emina Sudar-Milovanovic<sup>1</sup>,  Sanja Soskic<sup>1</sup>,  Magbubah Essack<sup>2</sup>,  Swati Arya<sup>3</sup>,  Alan J. Stewart<sup>3</sup>,  Takashi Gojobori<sup>2,4</sup> and  Esmar R. Isenovic<sup>4</sup>\*

<sup>1</sup>Department of Radiobiology and Molecular Genetics, "VINČA" Institute of Nuclear Sciences - National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Computer, Electrical and Mathematical Sciences and Engineering Division (CEMSE), Computational Bioscience Research Center, Computer (CBRC), King Abdullah University of Science and Technology (KAUST), Thuwal, Saudi Arabia

<sup>3</sup>School of Medicine, University of St Andrews, St Andrews, United Kingdom

<sup>4</sup>Biological and Environmental Sciences and Engineering Division (BESE), King Abdullah University of Science and Technology (KAUST), Thuwal, Saudi Arabia

The peptide hormone leptin regulates food intake, body mass, and reproductive function and plays a role in fetal growth, proinflammatory immune responses, angiogenesis and lipolysis. Leptin is a product of the obese (*ob*) gene and, following synthesis and secretion from fat cells in white adipose tissue, binds to and activates its cognate receptor, the leptin receptor (LEP-R). LEP-R distribution facilitates leptin's pleiotropic effects, playing a crucial role in regulating body mass via a negative feedback mechanism between adipose tissue and the hypothalamus. Leptin resistance is characterized by reduced satiety, overconsumption of nutrients, and increased total body mass. Often this leads to obesity, which reduces the effectiveness of using exogenous leptin as a therapeutic agent. Thus, combining leptin therapies with leptin sensitizers may help overcome such resistance and, consequently, obesity. This review examines recent data obtained from human and animal studies related to leptin, its role in obesity, and its usefulness in obesity treatment.

## المخلص

العنوان فرط الليبتين و السمنة.

السمنة مشكلة صحية عامة. عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة ، تزداد الأنسجة الدهنية ، مما يؤدي إلى فرط إفراز هرمون الليبتين "فرط ليبتين الدم". في الوقت نفسه ، فإن الليبتين المنتشر ، على الرغم من وجوده الزائد ، لا يؤدي دوره ، وهذا ما يسمى مقاومة الليبتين.

في هذا السياق ، تضمن العمل الذي تم إجراؤه تحليل 4 مقالات ، يثبت أن فرط ليبتين الدم والسمنة مرتبطان ارتباطاً وثيقاً.

**الكلمات المفتاحية:** ليبتين- السمنة – فرط الليبتين.

## Le résumé

**Le titre :** L'hyperleptinémie et l'obésité.

L'obésité est un problème de santé publique. Chez les sujets obèses, le tissu adipeux connaît une augmentation, ce qui engendre une hyper-sécrétion de la leptine « hyperleptinémie ». Parallèlement, la leptine circulante pourtant présente en excès, n'assure pas son rôle, c'est ce qu'on appelle la résistance à la leptine.

Dans ce contexte, le travail réalisé comporte une analyse de 4 articles, prouvant que l'hyperleptinémie et l'obésité sont étroitement corrélés.

**Mots clés :** Leptine – obésité – hyperleptinémie.

## Abstract

**The title:** Hyperleptinemia and obesity.

Obesity is a public health problem. In obese subjects, adipose tissue increases, which leads to hyper-secretion of leptin "hyperleptinemia". At the same time, the circulating leptin, although present in excess, does not fulfill its role, this is called leptin resistance.

In this context, the work carried out includes an analysis of 4 articles, proving that hyperleptinemia and obesity are closely correlated.

**Keywords:** leptin – obesity – hyperleptinemia.