

Les eicosanoïdes

- Famille de eicosanoïdes:
 - **prostaglandines (PG)**
 - **Prostacyclines (PC)**
 - **thromboxanes (TX)**
 - **leucotriènes (LT)**
 - **lipoxines (LX)**
- Structure générale de base - 20 atomes de carbone, comprenant un noyau cyclopentane ou non, avec deux chaînes latérales.
- Les eicosanoïdes dérivent tous de **trois précurseurs** formés suite à l'attaque enzymatique des phospholipides membranaires par une phospholipase A2 ou C:
 - **acide dihomog- γ -linolénique**
 - **acide arachidonique**
 - **acide eicosapentaénoïque**
- **Les composés du groupe des eicosanoïdes ne sont généralement produits que suite à la stimulation cellulaire.**
- **Leur biosynthèse de même que leur inactivation est en général très rapide. Le plus souvent, ils ne restent donc actifs que quelques minutes.**

- De nombreux **stimuli** induisent la production de l'un ou l'autre de plusieurs composés bioactifs :
 - infections,
 - frottements, coups, blessures, brûlures,
 - substances toxiques, allergènes, radiations,
 - changements de volume cellulaire,
 - cytokines, hormones,
 - changements de statut métabolique.
- Les eicosanoïdes agissent principalement suivant le **mode paracrine** et **peuvent être produits par de très nombreux types cellulaires**.
- **Les systèmes-cibles** sont également très nombreux. On trouve en effet des **récepteurs spécifiques** sur de très nombreux tissus tels que:
 - muscles lisses (vasculaires, utérins, gastro-intestinaux, respiratoires),
 - muqueuse gastrique,
 - tissu adipeux,
 - médullaire rénale,
 - tissus nerveux central et périphérique,
 - cellules du système immunitaire
 - plaquettes sanguines.

Synthèse

- Ces composés sont désignés par des lettres A, B, G, D, E, F...
- Suivant le type d'attaque enzymatique à laquelle ils sont soumis, ces précurseurs vont donner des:
 - prostaglandines (PG),
 - thromboxanes (TX),
 - leucotriènes (LT)
 - lipoxines (LX).

Enzymes impliquées:

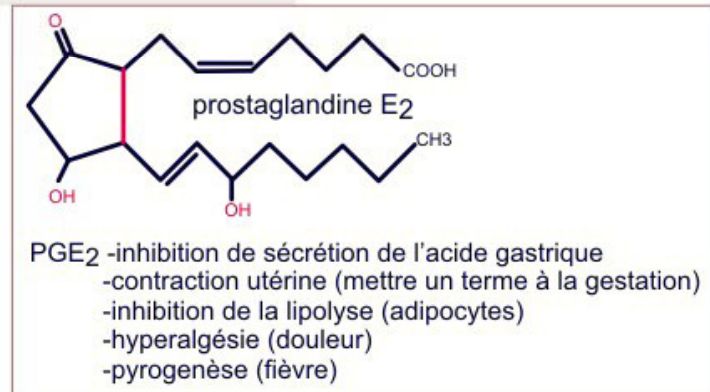
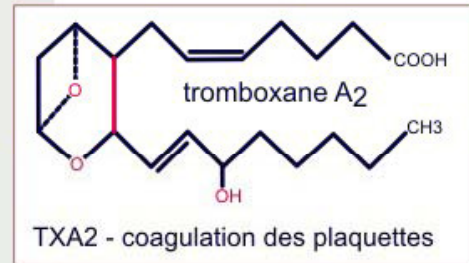
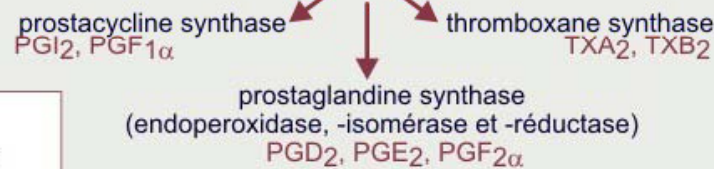
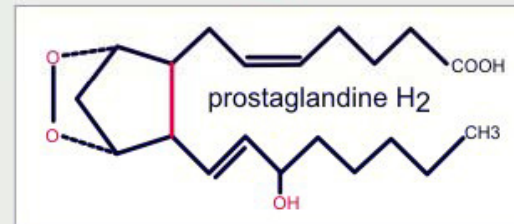
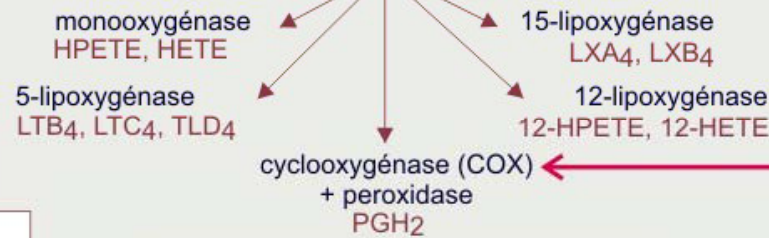
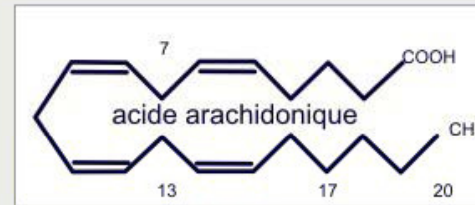
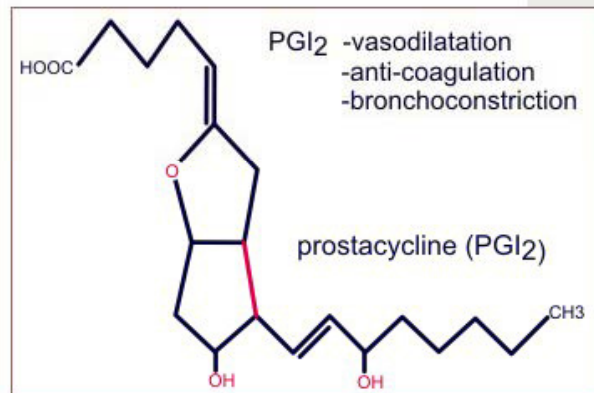
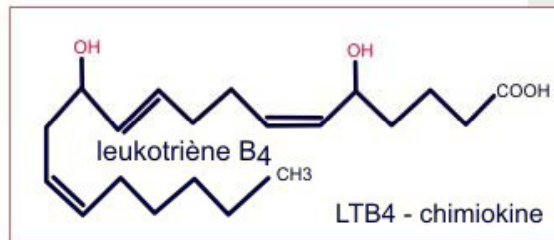
- **Phospholipase A2** (inhibée par **glucocorticoïdes – cortisol, prednison**, etc.)
- **Cyclooxygénase** (COX1 et COX2 - inhibée par **aspirine, indométacine, phénylbutazone**, etc),
- **lipoxygénase** (5-LOX – inhibée par **meclofenamate, zileuton**)
- peroxydase,
- Isomérase, etc.

Cyclooxygénase

La Prostaglandine H₂ Synthase existe sous deux formes principales :

COX 1 (Cyclo-oxygénase 1)	COX 2 (Cyclo-oxygénase 2)
Enzyme constitutive : Enzyme présente <u>en permanence</u> dans <u>tous les tissus</u> , fonctionnant de <u>manière régulière</u> .	Enzyme Inductible : Enzyme présente dans <u>certains tissus</u> en cas de stimulation pathologique par des Cytokines (IL-1) , des Endotoxines , des facteurs de croissance et des facteurs tumoraux

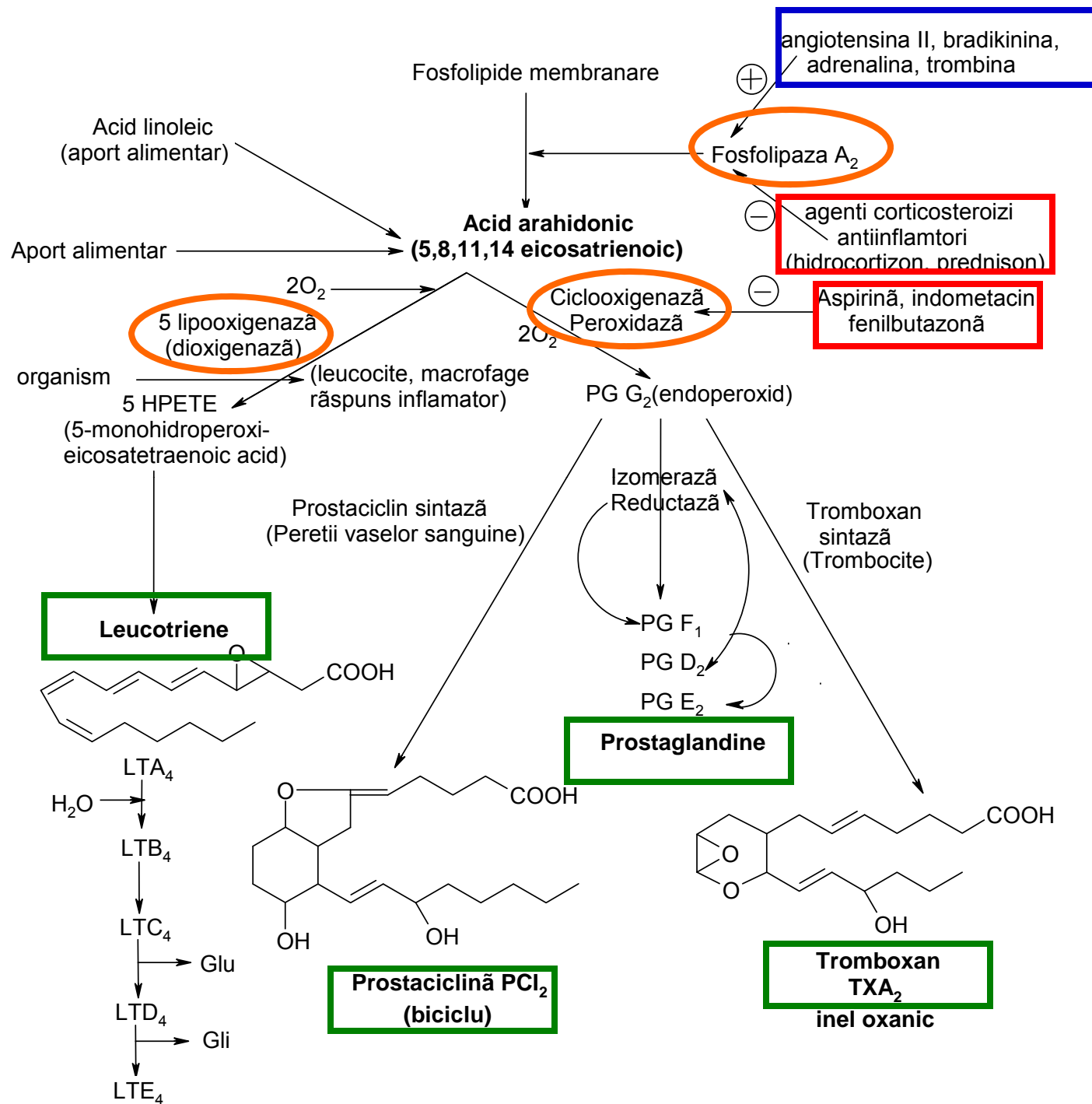
les eicosanoïdes sont
dérivés de l'acide gras acide
arachidonique.
Eicosa (Grec : vingt),
indique le nombre d'atomes C.



phospholipase A₂
(PLA₂)

cible de stéroïdes
anti-inflammatoires
(glucocorticoïdes)

cible de l'aspirine
(et du paracétamol)



Les effets décrits sont extrêmement variés et il est à l'heure actuelle impossible d'en proposer un classement rationnel.

Ils concernent notamment:

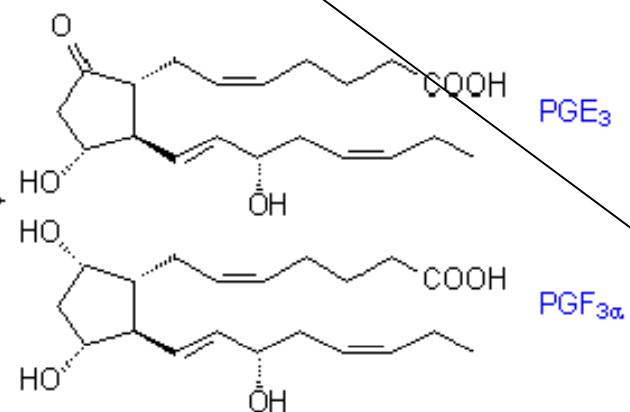
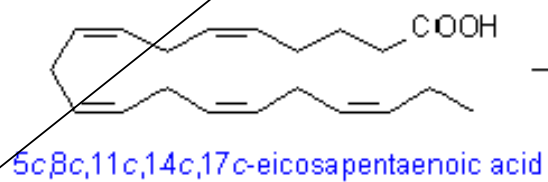
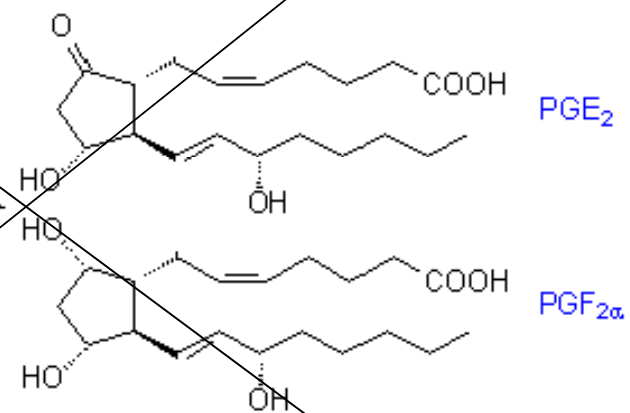
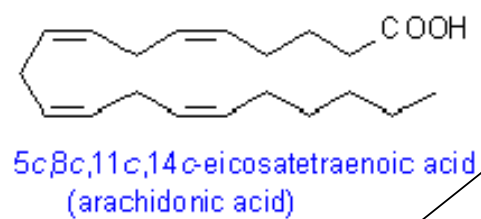
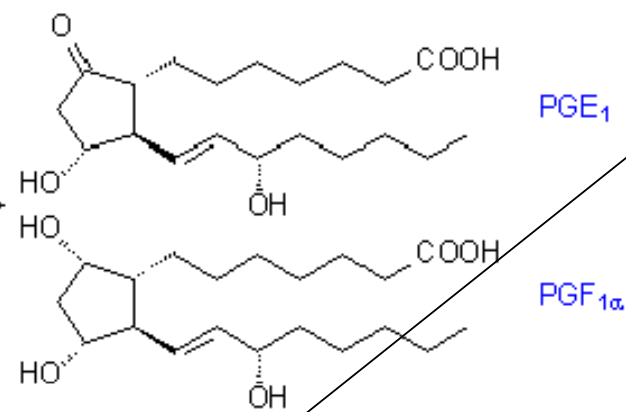
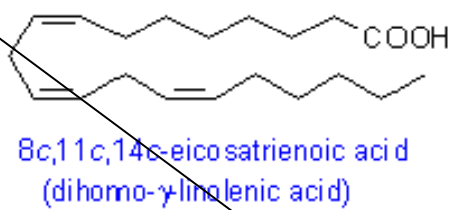
- l'adhésion plaquettaire,
- la prolifération de certains types cellulaires,
- les réactions immunitaires et inflammatoires,
- la coagulation sanguine,
- la contraction et la relaxation de différents muscles lisses (vaisseaux, bronches, utérus, intestin),
- la gamétogenèse mâle et femelle,
- certaines réactions d'hypersensibilité (asthme).
- effets cérébraux (éveil, sommeil), pulmonaires, rénaux,
- Effets tenso-régulateurs ou hormonaux (productions hypothalamique et hypophysaire).
- Ils peuvent également agir en synergie ou en opposition avec différentes cytokines et hormones.

A. Les prostaglandines

- 14 identifiés, dont 6 en grandes quantités E, F, D
- dérivés de l'acide prostanoïque
- Notées avec majuscule A - H selon les substituants du cycle
- indices numériques - désigne le nombre de doubles liaisons -

Biosynthèse

- Non stocké, l'action est dictée par synthèse au niveau cellulaire.
- PGE, PGF - sont synthétisées principalement dans le rein, la rate
- PGI - est synthétisée dans la paroi vasculaire
- PGE, PGF, PGI - à des concentrations égales dans le muscle cardiaque
- Une fois formées, les prostaglandines sont libérées immédiatement dans le voisinage



Catabolisme

- se déroule **très rapidement** dans tous les tissus sous l'action des enzymes membranaires ou cytoplasmiques.
- Le tissu pulmonaire a un rôle important – a un passage de prostaglandines presque 100% d'entre eux sont catabolisées
- Sont transformées en céto-dérivées
- **PGI n'est pas catabolisée par le passage pulmonaire, donc PGI est considérée l'hormone typique avec action à la distance du site de production**

Inhibition de l'activité des prostaglandines

- L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'aspirine, l'indométacine - inhibe la **cyclooxygénase (COX)**
- L'inhibition de la **phospholipase A2** de glucocorticoïdes (hydrocortisone, prednisone)
- Inhibition irréversible de la **cyclo-oxygénase** par les radicaux d'oxygène formés secondairement par la réaction

Effets des prostaglandines

- Les plus importantes prostaglandines, dites primaires, sont: PGE1, PGE2, PGE 3, PGF1 α , PGF2 α , PGF3 α .
- En raison de la différenciation structurelle, les prostaglandines vont entraîner différentes activités biologiques, générant des effets parfois même opposés:
 - Il stimule la contractilité du muscle lisse (bronchique, vasculaire, digestif, de l'utérus)
 - Effets vasoactifs puissants; les prostaglandines agissent différemment selon le territoire vasculaire:
 - vasodilatateurs - PGE, PGD, IGP
 - vasoconstricteur - PGF α , TXA2-
 - PGI2 réduit l'adhésion des plaquettes et leur agrégation.
 - Intensifient la fièvre et la douleur
 - Rôle dans les réactions allergiques et inflammatoires
 - Effets vasculaires rénaux en intensifiant la circulation dans l'appareil juxta-glomérulaire, médullaire, des effets directs tubulaires, augmentent la sécrétion de rénine - rôle dans l'hypertension, l'athérosclérose.

B. Les thromboxanes

- Ils sont synthétisés dans les plaquettes
- Ils favorisent l'adhérence et l'agrégation des plaquettes
- Contraction du muscle lisse - vasoconstricteur

C. Les leucotriènes

- Sont: LTA₄, LTB₄
- Ils sont synthétisés dans les leucocytes, les plaquettes, les macrophages
- Ont un **T_{1/2} plus long, persistant au moins 4 heures.**
- Ils sont des médiateurs de réactions allergiques et inflammatoires, mais ayant des effets type histamine de 100 - 1000 fois plus intense (oedème, prurit); sont généralement produits en quelques minutes après le stimulus.
- Ils stimulent la contractilité du muscle bronchique - rôle pathogène dans l'asthme.

D. Les prostacycline

- Elles sont produites par l'endothélium vasculaire.
- Elles inhibent l'agrégation plaquettaire des parois des vaisseaux sanguins
- effets vasculaires vasodilatateurs - hypotenseurs

E. Les lipoxines

- sont synthétisés par les plaquettes + neutrophiles
- Ont des effets Immunomodulateurs et anti-inflammatoires - inhibe la chimiotaxie, la transmigration, la synthèse du superoxyde et l'activation de NF-kB, effets antagonistes aux leucotriènes

- L'huile de poisson contient C20:5, génère PGI₃ et TXA₃, et empêchent la formation PGI₂ et TXA₂ d'acide arachidonique, inhibe le clivage de phospholipides insaturés, et l'augmentation d'AGL.
- Au Groenland, bien que la population consomme plus de viande et de la graisse des animaux marins, leur teneur élevé en huiles polyinsaturés conduit à une plus faible incidence de maladies cardio-vasculaires.

c) Rôles des Prostanoides

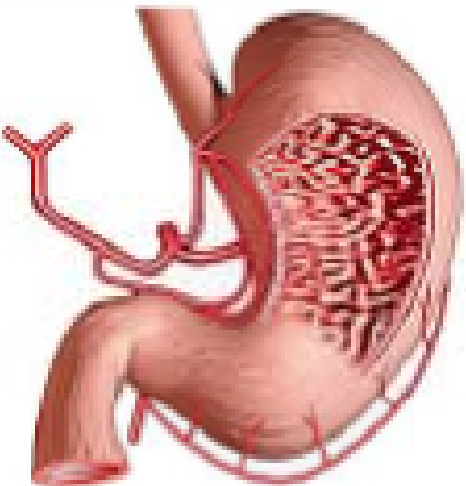
1) Rôles des principaux Prostanoides

Leurs rôles sont nombreux et variés. Ils diffèrent selon le type de Prostanoides et peuvent même être opposés.

Prostacyclines (PGI ₂)	Thromboxane A ₂ (TXA ₂)
Sécrétée surtout par l' <u>endothélium</u> et les <u>muscles lisses vasculaires</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation : Relaxation des muscles lisses vasculaire • Inhibition de l'agrégation plaquettaire 	Sécrété surtout par les <u>plaquettes</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction : Contraction des muscles lisses vasculaire • Stimulation de l'agrégation plaquettaire • Mobilisation du Ca²⁺ intracellulaire
→ Effets Opposés	

Prostaglandine E ₂ (PGE ₂)	Prostaglandine F _{2α} (PGF _{2α})
Sécrétée par <u>tous les tissus</u> (Rein+++) <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation • Relaxation des muscles lisses • Déclenchement du travail • Attraction des Leucocytes 	Sécrétée par <u>tous les tissus</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction • Contraction des muscles lisses • Stimulation des contractions utérines
→ Effets Opposés	

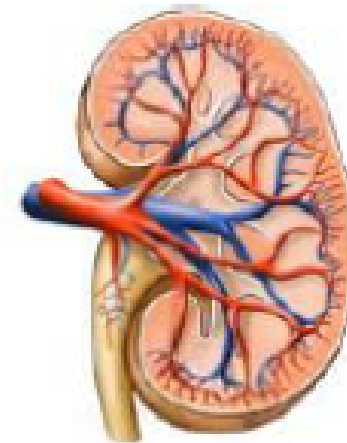
2) Effets sur différents processus physiologiques

Effets au niveau Gastrique	
<p>Les Prostanoides (PGE₂, PGI₂)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inhibent</u> la sécrétion de HCl et de Pepsine • <u>Stimulent</u> la sécrétion de Bicarbonates • <u>Stimulent</u> la production du mucus protecteur • <u>Stimulent</u> l'irrigation de la muqueuse <p>→ Effet protecteur sur la muqueuse gastrique ☺</p>	

Effets au niveau Rénal

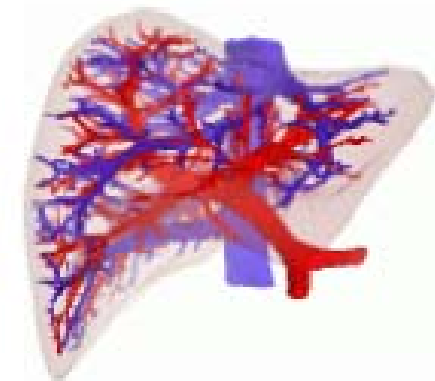
Compétition entre **Prostaglandines** et **Leucotriènes** :

- Les **Prostaglandines E2** ont un effet **vasodilatateur**, en particulier au niveau des vaisseaux rénaux → **filtration glomérulaire** ↗
- Les **Leucotriènes** ont un effet **vasoconstricteur** sur les vaisseaux rénaux → **filtration glomérulaire** ↘



Syndrome Hépatorénal :

Cirrhose Hépatique → HTP → Retention de sang dans le système porte → ↘ volémie systémique → ↘ PA systémique → ↘ PA rénale
→ Activation du SRAA et de la sécrétion d'ADH → Vasoconstriction Rénale + Réabsorption hydrosodée
→ Hypoperfusion Rénale → Insuffisance Rénale + Oligurie



La production de **Leucotriènes** augmente en cas de cirrhose. Ils amplifient le phénomène de vasoconstriction rénale et de d'insuffisance rénale. Les **Prostaglandines** contrebalancent cet effet.

HTP - Hypertension portale; PA – pression artérielle

Effets sur l'accouchement

Les **Prostaglandines** jouent un rôle dans le déclenchement de l'accouchement



Effets Vasculaires et Pro-Inflammatoires

1) **Vasodilatation** : PGI_2 et PGE_2

Vasoconstriction : PGF_2 et TXA_2

→ Modification de la perméabilité vasculaire
= Rôle dans l'**inflammation** +++



2) **Rôle Pro-Inflammatoire** : Attraction/prolifération des leucocytes

3) \searrow **Agrégation Plaquettaire** : PGI_2 ou \nearrow **Agrégation Plaquettaire** : TXA_2

Effets au niveau Pulmonaire

Bronchodilatation/Bronchoconstriction selon le type de **Prostanoïdes**.



Effets sur le Système Nerveux

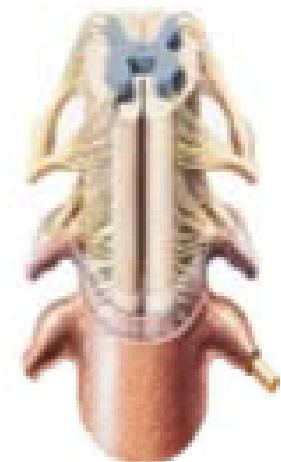
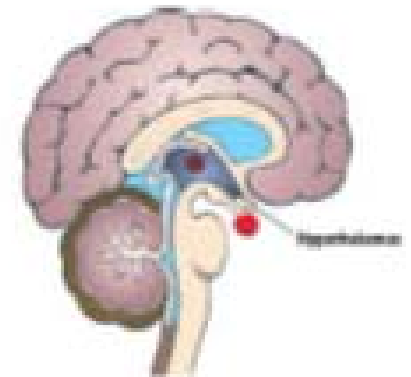
1) Fièvre : **PGE2** contrôle le phénomène de fièvre

Infection virale/bactérienne/parasitaire → Libération de Pyrogènes exogènes (lipopolysaccharides) reconnus par les macrophages et les cellules de Kupffer → Production par ces cellules de Pyrogènes endogènes (cytokines) migrant par voie sanguine jusqu'à l'Hypothalamus + Signaux Nerveux (X) atteignant aussi l'Hypothalamus → Production par l'Hypothalamus de Noradrénaline → Stimulation de la libération de l'AA depuis les mb et de la synthèse de PGE2

Quand PGE2 ↗ : Fièvre ↗ + sensation de froid + frissons

Quand PGE2 ↘ : Fièvre ↘ + sensation de chaleur + suées

2) Douleur : Synthèse de **PGE2** ↗ → ↗ Sensibilité des récepteurs à la douleur : ↗ fréquence des potentiels d'action en direction du cerveau



d) Rôles des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

AINS = Inhibiteurs de la Prostaglandine H₂ Synthase
sous sa forme **COX 1** et **COX 2** → Inhibiteurs de la
synthèse des Prostanoides

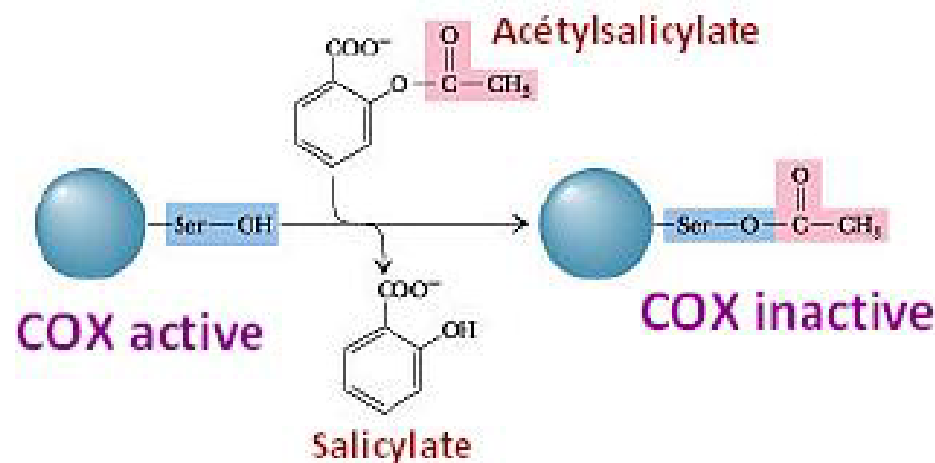
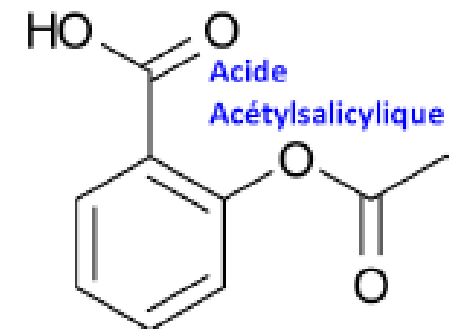
Ex: Aspirine, Ibuprofène, Ketoprofène, Naproxène,...



L'**Aspirine** = **Acide Acétylsalicylique** est l'**AINS** le plus utilisé

Il est capable de transférer son **groupe acétyle** sur le
groupe hydroxyle d'une **Sérine (Ser 530)** se trouvant à
proximité du site actif de l'enzyme, dans le tunnel
hydrophobe.

Le canal est alors bloqué par la **Sérine Acétylée** → l'**AA** ne
peut plus accéder au site actif → La **Prostaglandine H₂**
Synthase est inhibée de manière irréversible.



*Les autres types d'AINS
(AINS non salicylés)
inhibent l'enzyme par
différents mécanismes...*

Les AINS sont :

- **Antipyrétiques** : \searrow Synthèse de $\text{PGE}_2 \rightarrow \searrow$ Fièvre
- **Antalgiques** : \searrow Sensibilité des récepteurs nociceptifs à la douleur
- **Anti-inflammatoires** : \searrow Attraction des Leucocytes et les réactions vasculaires
- **Utiles dans la prévention de récives de l'Infarctus** :
Effet antiagrégant plaquettaire de longue durée (effet inhibiteur plus fugace sur PGI_2 que sur TXA_2)

Effets Indésirables des AINS

- Gastriques : Gastropathies (ulcères +++) car \searrow synthèse des Prostaglandines $\rightarrow \nearrow$ Production de d'HCl et \searrow Production de mucus
- Rénaux : Insuffisance Rénale car \searrow Prostaglandines \rightarrow Vasoconstriction rénale
- Pulmonaires : Asthme car bronchoconstriction
- Vasculaires : HTA car induction d'un déséquilibre entre Prostacyclines et Thromboxanes en faveur des Thromboxanes \rightarrow Vasoconstriction

Il existe des inhibiteurs sélectifs de COX 2 (isoforme impliquées dans les phénomènes pathologiques) \rightarrow On inhibe seulement la production pathologique de Prostaglandines (COX 2) sans affecter la production physiologique (COX 1).

Ex : Celecoxib

e) Gènes COX 1 et COX 2 et leur expression

1. Le Gène COX 1 est exprimé en permanence → Enzyme COX 1 constitutive

Gène : situé sur K9, contient 11 exons

Protéine : 576 aa et 68 kDa

Rôle de l'enzyme : Processus physiologiques au niveau gastrique (pH), rénal (perfusion), vasculaire (homéostasie, aggrégation),...

Localisation de l'enzyme : Nombreux tissus

2. Le Gène COX 2 n'est pas exprimé en permanence et n'est pas exprimé dans tous les tissus → Enzyme COX 2 inductible dans de nombreux processus pathologiques et inflammatoires

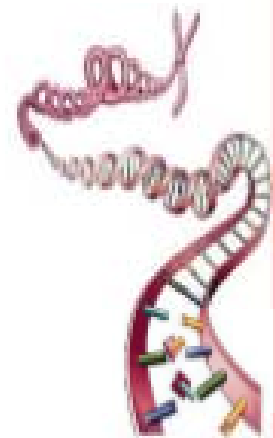
Gène : situé sur K1, contient 8 exons

Protéines : 587 aa et 68kDa

Induction/Rôle : Processus Inflammatoires (cytokines : IL-1, TNF α ,...), endotoxines, facteurs tumoraux et facteurs de croissance, Ovulation, Douleur, Fièvre, Tumeurs, Ischémies, Plaies, Métabolisme Osseux,...

Localisation : Leucocytes, Synoviocyte, Cerveau, d'autres...

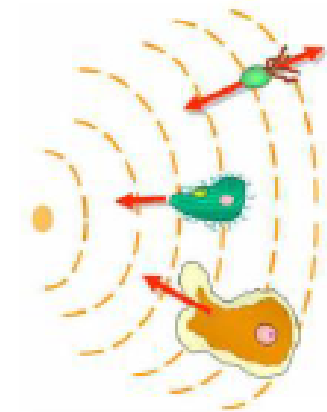
3. Il existe une Enzyme COX 3 qui est codée par le Gène COX 1. Un épissage alternatif conduit à la conservation d'un intron supplémentaire → Enzyme COX 3. Elle serait constitutive et impliquée dans les mécanismes de douleur et de la fièvre...



c) Rôle des Leucotriènes

1. **LTB4** : Sécrété surtout par les **PNN** et les **Monocytes/Macrophages**

→ **Stimulation des fonctions leucocytaires** :
chimiotactisme (PNN et Macrophages +++), migration
transendothéliale, dégranulation et libération des
composants cellulaires, synthèse de Cytokines (INF, IL,...)



2. **LTC4, LTD4, LTE4** : Sécrétés surtout par les **Mastocytes**, les **PNB** et les **PNE**

→ Ces 3 molécules sont les constituants d'un mélange de composés
= **SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)**:

- **Effet Bronchoconstricteur** (constriction lente et continue) impliqué dans l'**asthme**
- Effets stimulant sur la **contraction des muscles lisses digestifs**



PNN - polynucléaires neutrophiles

PNB – platelets from native blood

3. HETE (intermédiaire) : puissants médiateurs de l'inflammation et de l'hypersensibilité immédiate

Autres rôles :

- Sensibilisation des nocicepteurs (récepteurs à la douleur)
- ↑ perméabilité vasculaire + vasodilatation → gonflement (œdème), rougeur, échauffement

Les Leucotriènes sont des molécules Pro-Inflammatoires, Anti-Infectieuses et qui jouent un rôle important dans les réactions d'hypersensibilité (allergies) et l'anaphylaxie.

NB : D'autres molécules importantes dans ces phénomènes sont l'Histamine, la Sérotonine, les Cytokines, la Bradikinine et bien sûr les PG!



d) Pharmacologie

- Il existe des inhibiteurs de la 5-LO (*Zileuton*) utilisés pour traiter l'asthme.
- Il existe des molécules, comme la **Licofélone** capables d'inhiber COX 1, COX 2 et la 5-LO → **Inhibition de la synthèse des Prostaglandines et des Leucotriènes.**

La Licofélone réduit l'inflammation et la douleur (en inhibant les COX) et empêche la dégradation du cartilage et la formation de lésions et d'ulcérations gastriques (en inhibant 5-LO).



Cytokines

- Les cytokines comprennent les interleukines (IL), les lymphokines, les monokines, les chimiokines, les interférons (IFN) facteurs de stimulation de colonies (CSF).
- Sont des peptides ou des protéines hormone-like, ayant le rôle de molécules de signalisation,
- Sont synthétisées et libérées par les cellules du système immunitaire ou d'autres types de cellules.
- Elles régulent le développement et l'homéostasie du système immunitaire, contrôlent le système hématopoïétique et sont impliquées dans la défense non spécifique, affectant les processus inflammatoires, la coagulation du sang et la pression artérielle.
- En général, les cytokines régulent la croissance, la différenciation et la survie cellulaire. Sont aussi impliquées dans l'apoptose (mort cellulaire programmée).
- **L'interféron** est utilisé dans le traitement médical des infections virales (hépatite C) et d'autres maladies.

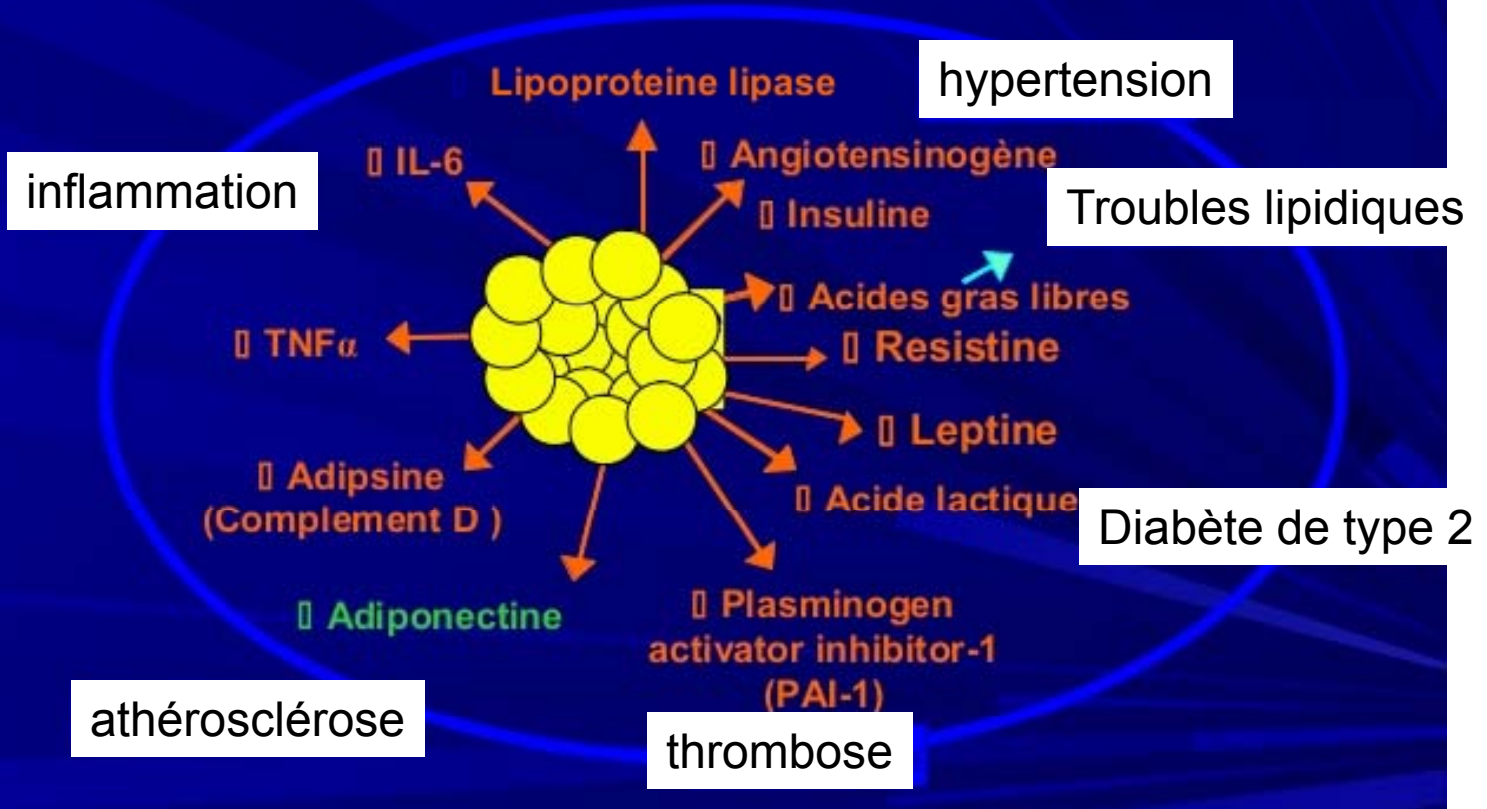
Cytokine - transduction du signal

- Les cytokines sont des **substances signal hydrophiles** qui agissent par liaison au **récepteur de la surface cellulaire**.
- La liaison de la cytokine au récepteur conduit à l'activation de la **transcription de gènes spécifiques**.
- Les récepteurs de cytokines, à quelques exceptions, n'ont pas une activité tyrosine kinasique (utilise la voie **Jak-STAT**).
- La liaison de la cytokine au récepteur détermine la homodimérisation du complexe, et ensuite le couplage d'une **protéine de transduction de signal (STP)** pour former des dimères, ou favorise la dimérisation d'autres STP.
- Le fait que **différentes cytokines peuvent activer le même récepteur par STP** explique l'activité biologique superposée de certaines molécules de cette classe.

Les hormones du tissu adipeux

- Le tissu adipeux n'est pas simplement un dépôt d'énergie mais un **organe endocrine actif**, impliqué dans la sécrétion d'un certain nombre d'hormones impliquées dans:
 - homéostasie énergétique du corps,
 - métabolisme des glucides et des lipides,
 - réponse immunitaire,
 - homéostasie vasculaire,
 - reproduction.
- Le tissu adipeux sécrète des **peptides bioactifs - adipokines** qui présentent des **actions locales (autocrine / paracrine) et systémiques (endocrinien)**.

Le tissu adipeux, un rôle central...



Types de protéines du tissu adipeux

Cytokines et protéines associées aux cytokines	Leptine, TNF α , IL-6
Protéines impliquées dans l'immunité	MCP-1(facteur chimiotactique monocyttaire)
Protéines impliquées dans le système fibrinolytique	PAI, facteurs tissulaires
Complément et protéines associées au complément	Adipsine, adiponectine
Lipides et protéines du métabolisme lipidique ou de transport	Lipoprotéine lipase (LPL), protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP), apolipoprotéine E,
Enzymes impliquées dans le métabolisme des stéroïdes	Aromatase - cytochrome P450-dépendante, 17 β HSD, 11 β HSD1
Protéines RAS	AGT (angiotensinogène)
Autres protéines	Résistine

Le tissu adipeux a des récepteurs qui lui permettent de répondre aux signaux reliés au système endocrinien et au SNC

Récepteurs des hormones hydrophiles	l'insuline, glucagon, GH, TSH, gastrine/CCK-B, peptide 1- glucagon like, angiotensine II type 1 et 2
Récepteurs des hormones lipophiles (nucléaires)	glucocorticoïdes, vitamine D, hormones thyroïdiennes, androgènes, estrogènes, progestérone
Récepteurs pour cytokines	leptine, IL-6, TNF α ,
Récepteurs types α 1, α 2, β 1, β 2, β 3 pour catécholamines	Noradrénaline, adrénaline

Les fonctions du tissu adipeux sont :

- Stockage et libération de l'énergie
- Élément central dans la régulation du métabolisme énergétique, de l'activité du système neuroendocrinien et le système immunitaire.
- La sécrétion des hormones, des enzymes impliquées dans le métabolisme des composés stéroïdiens

L'importance de la fonction du tissu adipeux endocrinien est mise en évidence lors du fonctionnement en excédent ou en déficit.

L'excès de graisse corporelle, ou l'obésité, en particulier dans le compartiment viscérale, peut être associé à :

- résistance à l'insuline,
- hyperglycémie,
- la dyslipidémie,
- l'hypertension,
- état pro-thrombotique
- état pro-inflammatoire.

L'obésité associée à ces morbidités a été nommée le syndrome métabolique (syndrome X).

- **La résistance à l'insuline** semble être le facteur étiologique des maladies cardiovasculaires dans ce syndrome, en raison de son rôle essentiel d'induire des composés de stockage d'énergie, des lipides (triglycérides) dans le tissu adipeux ou des hydrates de carbone sous forme de glycogène dans le foie et le tissu musculaire.
- L'effet de la résistance à l'insuline au niveau de l'homéostasie lipidique est **d'augmenter la concentration des taux circulants de triglycérides, la dyslipidémie** due à la libération périphériques des acides gras qui, dans le foie, conduisent à la **synthèse des triglycérides**.
- Les principales hormones de tissu adipeux sont:
 - **la leptine**
 - **la ghréline**
 - **l'adiponectine**
 - **la résistine**

La leptine

Structure et synthèse

- La leptine est une hormone protéique.
- La synthèse a lieu principalement dans les adipocytes différenciés du **tissu adipeux** et d'autres tissus et organes: **estomac, muscle squelettique, le foie, le placenta**.

La leptine actionne:

- les récepteurs de la leptine se trouvent principalement dans le cerveau, dans différents domaines (hypothalamus, le cervelet, cortex, l'hippocampe, le thalamus, le plexus choroïde), mais aussi dans d'autres régions du corps : **les poumons, les reins, le foie, le pancréas, les ovaires, les surrénales, les cellules souches hématopoïétique et le muscle squelettique**.
- Sur le **SNC**, en particulier l'**hypothalamus**, en se liant à des récepteurs spécifiques, ce qui provoque la **suppression de l'appétit et une augmentation de la consommation d'énergie**.

Réglage de la sécrétion de la leptine :

- La sécrétion de leptine est influencée par un certain nombre de variables hormonaux et non-hormonaux:
 - est **stimulée par**: la suralimentation, l'insuline, les glucocorticoïdes, le TNF- α , IL-1
 - est **inhibée par**: la famine, l'AMPc, les androgènes, les catécholamines, T3 / T4
 - La prise d'aliments augmente la production d'insuline, qui stimule la sécrétion de la leptine à son tour.
- La leptine a une **variation circadienne, avec un pic à 2 heures du matin.**
- Les concentrations circulantes de leptine varient selon le sexe, **les femmes ayant des concentrations sériques de leptine plus que les hommes**, et l'âge - dans les deux sexes il y a une **augmentation de la leptine sérique avec l'âge.**

Effets fonctionnels - en inhibant la production de la **neuropeptide Y**:

- **inhibe l'appétit**
- **augmente la production d'énergie**
- **diminue le poids corporel**
- **augmente le tonus sympathique**
- **intensifie le métabolisme des lipides et des glucides dans le muscle squelettique**

En plus de ses effets métaboliques la leptine **influence aussi de certains des axes du système endocrinien**:

- dans des conditions de privation de nourriture (famine), il y a une faible concentration sérique de leptine - la leptine fonctionne comme un mécanisme d'adaptation, **résultant dans la conservation de l'énergie en supprimant l'axe gonadiques et de la thyroïde et en stimulant l'axe surrénale**, ce qui entraîne:
 - diminution de la thermogenèse par **diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes**
 - mobilisation de dépôts d'énergie en **augmentant la sécrétion de glucocorticoïdes**
 - **suppression de la fonction gonadique** (ce qui explique la présence d'aménorrhée dans l'anorexie mentale)
 - agisse sur la **sécrétion d'insuline** par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas par un **boucle de rétroaction** appelée l'axe de adipo-insulaire.

La ghréline

- est impliqué dans la **stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance GH** par l'hypophyse antérieure
- avec d'autres hormones, elle a des effets significatifs sur **l'appétit et la balance énergétique** de l'organisme.
- **Elle a des effets opposés à ceux de la leptine**

Structure et synthèse

- La ghréline est une hormone **peptidique**
- La synthèse de la ghréline a lieu principalement dans **l'estomac**, mais de petites quantités sont synthétisées dans le **placenta, le rein, l'hypophyse et l'hypothalamus**.

Réglage de la sécrétion de ghréline

- Elle est **produite dans l'estomac en réponse à la faim**;
- Les taux sériques de ghréline **augmentent lorsque la privation de nourriture** (par ex., le taux de la ghréline est 2 fois plus élevé avant le repas) et diminue après un repas ordinaire.
- Le taux sérique de ghréline est également **augmenté au cours de la nuit**.
- **La concentration de ghréline circulante est inversement corrélée avec la masse de graisse corporelle**, IMC (indice de masse corporelle), la taille des adipocytes, les **taux plasmatiques de leptine et d'insuline**.
- La ghréline est un marqueur approprié pour l'état nutritionnel de l'organisme, sa concentration est en train de changer avec le changement de l'équilibre énergétique du corps de la manière suivante:
 - Le **bilan négatif d'énergie** (les régimes à faible teneur en calories, l'exercice intense, l'anorexie mentale, etc.) **augmente la concentration de la ghréline**
 - Le **bilan énergétique positif** (augmentation de l'apport calorique, l'obésité) **diminue la concentration sérique en ghréline**;
 - **La perte de poids chez les patients obèses augmente la ghréline sérique**

Effets fonctionnels

- La ghréline possède à la fois des effets métaboliques et endocriniens :
- Elle a des effets inverses à la leptine sur l'appétit et le métabolisme, à savoir:
 - stimule l'appétit (effet orexigène)
 - augmente l'apport alimentaire
 - augmente de poids
 - diminue l'oxydation des lipides et la masse du tissu adipeux augmente.
- Elle a un effet gastrocinétique, en favorisant l'augmentation de la motilité et la vidange de l'estomac.
- Elle stimule la sécrétion lactotrope et corticotrope.
- Elle a des effets cardiovasculaires positifs :
 - diminue la résistance vasculaire systémique
 - augmente la fraction d'éjection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque
- Elle détermine l'inhibition de la sécrétion d'insuline et l'augmentation de glucose sériques.

L'adiponectine

- Cette hormone **règle** les processus métaboliques: **catabolisme des acides gras et le métabolisme du glucose**.
- Elle joue un rôle important dans la pathogenèse de troubles métaboliques: **diabète de type II, l'obésité, et l'athérosclérose**.

Structure et synthèse

- Structure **protéique**, sécrétée **seulement dans le tissu adipeux** et dans le plasma sanguin à des concentrations élevées en comparaison avec d'autres hormones.

Réglage de la sécrétion

- est **stimulée par**: **insuline** (après administration aiguë), **l'IGF-1**, **l'activation de PPAR γ** (peroxisome proliferator – activated receptor γ)
- est **inhibée par**: **TNF α** , par l'administration chronique de **l'insuline**, des **glucocorticoïdes et de l'AMPc**.
- Les niveaux d'adiponectine plasmatiques sont:
 - **bas** - dans des conditions associées à la **résistance à l'insuline**: **l'obésité, le diabète de type II et les maladies coronariennes**
 - **augmentées** - dans **l'anorexie mentale, le diabète de type I et l'insuffisance rénale chronique**.

Effets métaboliques et fonctionnels

- L'adiponectine est impliquée dans le métabolisme du glucose et des lipides.

Dans le muscle squelettique :

- augmente l'oxydation des acides gras et l'utilisation du glucose.
- diminue la concentration en triglycérides.

Dans le foie

- un effet négatif sur la néoglucogenèse
- Augmente l'oxydation des acides gras.
- Diminue le taux de triglycérides.
- Tous ces changements **augmentent la sensibilité à l'insuline**.

L'adiponectine a une activité **anti athérosclérose** par inhibition de l'expression du récepteur «scavenger», qui se lie et internalise les formes oxydées et acétylées de LDL, et qui sont impliqués dans la pathogenèse de l'athérosclérose

Activité anti-inflammatoire : par inhibition de l'expression de cytokines et de molécules d'adhésion impliquées dans l'inflammation