



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Le rôle de la leptine et de l'adiponectine
sur la prédisposition à l'insulinorésistance et au syndrome
métabolique
chez les enfants obèses

Présentée et soutenue publiquement le 07/03/2014 à 16h
au Pôle Formation

Par Aude DEWITTE-SQUEDIN

Jury

Président : Madame le Professeur Anne VAMBERGUE
Assesseurs : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND
Madame le Docteur Marie PIGEYRE (MCU-PH)

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jacques WEILL

Liste des abréviations

IR : insulino-résistance

CHE : clamp hyperinsulinique euglycémique

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

IMC : indice de masse corporelle

DEXA : absorptiométrie biphotonique différentielle

TA : tissu adipeux

SM : syndrome métabolique

FLVS : Fleurbaix Laventie-Ville Santé

OBE : Obésité de l'Enfant

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION	3
I. GENERALITES.....	5
A. Insulinorésistance chez l'enfant obèse.....	5
1. Définition	5
2. Exploration.....	6
a. La méthode de référence	6
b. Les épreuves dynamiques alternatives.....	6
c. Indices statiques	8
B. Obésité infantile, insulinorésistance et syndrome métabolique.....	9
1. Obésité	9
2. Obésité et insulinorésistance.....	10
3. Obésité et syndrome métabolique	11
a. Définitions du syndrome métabolique	11
b. Prévalence et normes chez l'enfant.....	12
c. Chevauchement entre insulinorésistance et syndrome métabolique.....	13
C. Adiponectine.....	16
1. Généralités, action physiologique et métabolisme	16
2. Régulation.....	19
a. Facteurs génétiques.....	19
b. Facteurs environnementaux.....	19
3. Récepteurs.....	21
4. Effets physiologiques	23
a. Effets globaux.....	23
b. Effets cellulaires.....	28
D. Leptine.....	30
1. Génétique moléculaire et métabolisme de la leptine	30
2. Régulation de la production de leptine.....	32
a. Génétique.....	32
b. Masse grasse	32
c. Autres facteurs régulateurs	32
3. Récepteurs.....	33

4.	Actions physiologiques	36
a.	Appétit et métabolisme énergétique	36
b.	Leptine et insuline	38
c.	Autres effets endocriniens	40
d.	Effets cardiovasculaires	41
e.	Autres effets	42
II.	Matériels et méthodes	44
A.	Objectifs	44
1.	Objectif principal	44
2.	Objectifs secondaires	44
B.	Méthode et population	44
1.	Méthode	44
2.	Population	45
3.	Outils d'analyses statistiques	49
III.	Résultats	50
A.	Les sujets	50
B.	HOMA-IR	50
C.	Corrélations entre les différentes variables	54
1.	Corrélations brutes	54
2.	Corrélations ajustées	58
a.	Corrélations entre HOMA-IR ajustées pour le sexe, l'âge et l'IMC et leptine, d'une part, et adiponectine d'autre part	58
b.	Corrélations des éléments du syndrome métabolique avec la leptine et l'adiponectine après ajustement par le sexe, l'âge, l'IMC et HOMA-IR	60
3.	Comparaison entre les classes d'insulinosensibilité	62
IV.	Discussion	65
A.	Constitution des cohortes	65
B.	Dosages hormonaux	65
1.	Insuline	65
2.	Leptine	65
3.	Adiponectine	66
C.	Indices d'insulinorésistance	66
1.	Pertinence	66
a.	HOMA-IR	66
b.	Indices dynamiques (Indice de Matsuda)	67

2.	Comparaison avec les données de la littérature.....	68
D.	Relation entre Leptine, Adiponectine et HOMA-IR.....	69
1.	Adiponectine.....	69
2.	Leptine.....	71
E.	Relation entre Leptine, Adiponectine et Syndrome métabolique.....	71
1.	Adiponectine.....	71
2.	Leptine.....	72
V.	Conclusion : Limites et perspectives.....	73
VI.	Références bibliographiques.....	74
VII.	Annexes.....	97
Annexe 1.....		97
Annexe 2.....		98
Annexe 3.....		99
Annexe 4.....		100
Annexe 5.....		101
Annexe 6.....		102

RESUME

Contexte : Parmi les adipokines, hormones sécrétées par le tissu adipeux, nous nous intéresserons à la leptine et à l'adiponectine. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer s'il existe un lien entre l'adiponectine et/ou la leptine avec l'insulinorésistance chez les enfants obèses.

Méthode : La population de référence était représentée par des enfants de 8 à 18 ans, d'IMC normal, de deux villes du Nord Fleurbaix et Laventie (cohorte FLVLS). Pour les enfants obèses, les données phénotypiques tant anthropométriques que biologiques ont été recueillies sur une base de données dite OBE.

Résultats : Au total, il y avait 276 enfants de la cohorte OBE qui avaient un dosage simultané de l'adiponectine et de la leptine. En fonction de HOMA-IR ajusté pour le sexe, l'âge-stade pubertaire et l'IMC, et par comparaison avec la cohorte FLVLS, la cohorte OBE a été subdivisée en 3 classes : hypersensible à l'insuline n=1, « insulino-neutres » (IN) (36,2%) et insulinorésistant (IR) (63,4%). La corrélation entre adiponectine et HOMA-IR ajusté était négative et significative ($r = -0,215$), et celle entre la leptine et HOMA-IR ajusté était positive et significative ($r = 0,514$). Les corrélations entre adiponectine et leptine, avec la plupart des éléments du syndrome métabolique étaient fortement significatifs et persistaient après ajustement pour HOMA-IR. La comparaison entre les classes IR et IN montre une différence entre les deux classes y compris pour la glycémie sensibilisée, par une HGPO (glycémie à T120 min et aire sous la courbe de glycémie). Après ajustement pour HOMA-IR, les éléments du syndrome métabolique demeuraient corrélés à l'adiponectine et à la leptine.

Conclusion : Cette étude confirme que l'adiponectine est insulinosensibilisatrice et qu'elle exerce un effet favorable sur le syndrome métabolique. La leptine semble générer l'IR, ce qui est paradoxal au vu de ses actions physiologiques habituelles. L'influence de ces hormones sur le SM est partiellement indépendante de l'IR.

INTRODUCTION

Compte tenu de sa progression rapide dans le monde, l'obésité infantile est de nos jours un phénomène de santé de plus en plus inquiétant (1). Selon les estimations de l'OMS de 2010, le monde compte plus de 42 millions d'enfants en surpoids. En raison de cette prévalence croissante, les maladies métaboliques et cardiovasculaires sont devenues un sujet de grande préoccupation pour les pédiatres. De plus, des études ont révélé que l'obésité infantile persiste habituellement à l'âge adulte (2). Chez les adultes, l'obésité est associée à l'augmentation du risque à la fois de diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (3,4). Les enfants et les adolescents souffrant d'obésité sont plus susceptibles de présenter des signes du syndrome dit cardio-métabolique : élévation de la pression artérielle, dyslipidémie et intolérance au glucose (5,6). Ainsi, les maladies qui surviennent normalement à l'âge adulte, tel que le diabète de type 2 et la dyslipidémie sont de plus en plus fréquemment observés chez les enfants et les adolescents obèses, du moins aux USA et de manière prédominante dans certaines ethnies : Afro-américaine, Hispanique et Amérindienne (5,7,8).

L'augmentation de la masse grasse notamment abdominale ou périviscérale est fortement associée à la résistance à l'insuline et aux facteurs de risque métabolique, lesquels se superposent dans une certaine mesure (9).

Il est maintenant reconnu que le tissu adipeux (TA) est un organe endocrine capable de synthétiser de nombreuses molécules protéiques, appelées adipokines ou adipocytokines, dont certaines modulent la sensibilité à l'insuline et l'équilibre énergétique. Les adipokines agissent à la fois par voie autocrine (sur les adipocytes),

paracrine (sur les cellules non adipocytaires contenues dans le tissu adipeux, vasculaires, inflammatoires et immunitaires) et endocrine (à distance, par voie sanguine) (10,11).

Parmi les adipokines, nous nous intéresserons particulièrement à la leptine dont la sécrétion augmente chez les sujets obèses et à l'adiponectine dont la sécrétion est inversement corrélée avec l'indice de masse corporelle et avec l'adiposité viscérale (12).

De nombreuses données cliniques et expérimentales ont démontré que l'adiponectine exerce une action insulinosensibilisante, tandis que le déficit en adiponectine contribue à l'insulinorésistance (IR) associée à l'état d'obésité (13).

L'action de la leptine à l'égard de la sensibilité à l'insuline est plus complexe et sera discutée ultérieurement.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer s'il existe un lien entre l'adiponectine et/ou la leptine et l'insulinorésistance chez les enfants obèses. L'objectif secondaire est d'évaluer leur relation avec le syndrome métabolique.

Plusieurs pistes nous laissent espérer qu'il soit pertinent d'étudier l'adiponectine, car à ses propriétés insulinosensibilisatrices se conjuguent ses activités anti-inflammatoires et antiprolifératives. Ces propriétés semblent particulièrement bénéfiques dans la lutte contre l'athérosclérose et pourraient à très long terme être mises à profit pour développer de nouvelles thérapeutiques.

I. GENERALITES

A. Insulinorésistance chez l'enfant obèse

1. Définition

L'insuline est un acteur essentiel du métabolisme intermédiaire. Lors d'un repas, sa sécrétion par les cellules β du pancréas est stimulée par le glucose et par les acides aminés. L'insuline exerce alors des effets anaboliques à la fois sur le glucose, en le mettant en réserve sous forme de glycogène polymérique hépatique et musculaire ; sur les acides aminés qui s'accumulent sous forme de protéines dans les organes ; et sur les lipides, en facilitant l'entrée des acides gras ainsi que leur conjugaison au glycérol pour former des triglycérides, notamment au niveau du tissu adipeux et, dans une moindre mesure, dans le foie. L'anabolisme glucidique limite l'excursion glycémique d'un facteur d'environ 1/10. Dans l'état post-absorptif, par exemple après le jeûne nocturne, la sécrétion d'insuline est inhibée, tandis que celle du glucagon, issu des cellules alpha pancréatiques est stimulée, ce qui permet la libération du glucose du glycogène hépatique et des acides gras libres du tissu adipeux. Les acides gras libres permettent l'épargne de l'utilisation du glucose par les tissus comme substrat énergétique. La production hépatique de glucose est renforcée par la gluconéogenèse, c'est-à-dire la production de glucose à partir d'acides aminés spécifiques. L'ensemble de ces mécanismes permet d'éviter l'hypoglycémie de jeûne (14). Chez le sujet diabétique, le jeûne sans insulinothérapie induit une hyperglycémie avec cétose. Chez le sujet normal, le jeûne ne provoque ni hyperglycémie ni cétose. Cette divergence tente à prouver que lors du jeûne chez le sujet normal, la production d'insuline n'est pas totalement inhibée.

Selon la conférence de consensus de l'association américaine du diabète (ADA), l'insulinorésistance se définit comme « une réponse biologique altérée à l'insuline exogène ou endogène ». En réalité, malgré la multiplicité des actions de l'insuline, c'est surtout celle sur la glycémie qui est utilisée pour qualifier l'insulinorésistance (15,16).

2. Exploration

a. La méthode de référence

La méthode de référence est le clamp hyperinsulinique euglycémique (CHE) décrit par DeFronzo en 1979. Le CHE est une méthode invasive et laborieuse réservée à la recherche. Son principe repose sur la quantité de glucose à perfuser pour maintenir la glycémie constante et normale, lors d'une perfusion d'insuline, suffisante pour inhiber la production hépatique de glucose.

Le clamp hyperinsulinémique hyperglycémique permet en plus d'explorer la capacité de réponse insulinaire à un stimulus glucose. Il consiste à perfuser du glucose afin de maintenir la glycémie du sujet 5,5 mmol/l au-dessus de sa glycémie basale. Il est difficilement réalisable chez les diabétiques (17).

b. Les épreuves dynamiques alternatives

- Le minimal model de Bergman :

Il repose sur une hyperglycémie provoquée par voie veineuse associée à une modélisation mathématique de la déconvolution des glycémies par rapport aux insulinémies fréquemment mesurées au cours de l'épreuve (18). Comparativement au CHE, cette méthode permet l'évaluation d'autres paramètres comme l'insulinosécrétion. Par contre les données sont souvent difficiles à analyser, en

particulier chez les patients diabétiques et la mesure de la sensibilité à l'insuline repose sur l'utilisation d'un logiciel.

- Calcul de l'indice de disponibilité du glucose (DI):

Cette méthode correspond à la combinaison d'une hyperglycémie intraveineuse (0,3 g/kg de glucose 20 %) qui permet de mesurer la sécrétion d'insuline sur 60 minutes, suivie d'un CHE. L'insulinémie et la glycémie sont reliées par une relation hyperbolique (19). Ainsi, le maintien d'une tolérance au glucose normale est réalisé grâce à l'adaptation de la sécrétion d'insuline en fonction de l'insulinorésistance, le niveau de la courbe hyperbolique indiquant la capacité sécrétoire de la cellule β du pancréas. Néanmoins, ce calcul du DI n'est pas encore couramment utilisé et nécessite d'être validé dans de grandes études.

- Test de tolérance intraveineuse à l'insuline :

Ce test consiste en l'injection de 0,1 unité d'insuline par kilogramme de poids corporel et permet le calcul d'un index de décroissance de la glycémie au cours des 15 à 30 premières minutes suivant l'injection d'insuline. Il est simple à réaliser mais présente le risque de survenue d'une hypoglycémie susceptible d'induire une contre-régulation hormonale.

- Mesures dérivées de l'hyperglycémie provoquée par voie orale :

L'HGPO est un test de charge orale en glucose standardisé (75 g chez l'adulte et 1,75 g/kg de poids chez l'enfant sans dépasser 75 g) qui a été largement utilisé pour le diagnostic d'intolérance glucidique. Les index les plus utilisés actuellement sont ceux publiés par Matsuda et DeFronzo : le *whole body insulin sensitivity index* (WBISI) et l'indice de sensibilité à l'insuline (ISI) par Stumvoll et al. (20,21). Les indices dérivés de l'HGPO permettent d'obtenir trois informations au cours du même

test : la tolérance glucidique, la sensibilité à l'insuline et les capacités sécrétoires du pancréas. L'indice ISI-M (M = Matsuda) s'établit comme suit : $(100\,000 / (G_0 \text{ [mmoles/l]} - I_0 \text{ [mUI/l]} \times GM \text{ [mmoles/l]} \times IM \text{ [mUI/l]})^{1/2}$, où G_0 et GM symbolisent la glycémie au temps 0 et la glycémie moyenne lors de l'épreuve et I_0 et IM les insulinémies à T_0 et moyenne).

c. Indices statiques

Afin d'éviter la lourdeur des méthodes précédentes, des formules mathématiques dérivées des mesures de glycémie et d'insulinémie à jeun reposant sur un seul prélèvement à jeun ont été proposées. Elles peuvent donc être utilisées à de plus grandes échelles que les épreuves dynamiques. Plusieurs formules mathématiques ont été proposées, mais il a été démontré que les index dont les formules étaient présentées sous la forme de somme ou de produit de la glycémie et de l'insulinémie étaient plus pertinents que ceux présentés sous forme de rapports de ces deux variables (22).

Deux indices sont communément utilisés : le modèle *homeostasis model assessment* (HOMA) (23) ($HOMA-IR = (glycémie \text{ [mmol/l]} \times insulinémie \text{ [mUI/l]}) / 22,5$), et plus récemment le quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) ($1 / [\log (Insulinémie) \text{ [mUI/l]} + \log (Glycémie) \text{ [mmol/l]})$) (24), qui se révèle être approximativement l'inverse logarithmique du HOMA-IR. Les index HOMA et QUICKI permettent une évaluation de l'insulinorésistance essentiellement hépatique (22). On estime actuellement que 55 % à 65 % de la variance de la sensibilité à l'insuline déterminée par le CHE peut l'être par ces index. Le coefficient de variation intra-sujet du HOMA-IR est de l'ordre de 20 % et correspond à celui, physiologique, de l'insulinémie. Il est cependant important de noter qu'il n'y a pas de normalisation des

techniques de dosage d'insuline, d'où l'intérêt de la centralisation des dosages dans les études multicentriques. Ces index se sont avérés intéressants dans l'évaluation du risque de diabète de type 2 (25).

B. Obésité infantile, insulino-résistance et syndrome métabolique

1. Obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis par un excès de masse grasse. *Stricto sensu*, la masse grasse est évaluée par des méthodes biophysiques, notamment par l'absorptiométrie biphotonique différentielle (DEXA), qui repose sur l'absorption différentielle de rayons X, caractérisant 3 compartiments : la masse maigre, la masse grasse et l'os. Le pourcentage de masse grasse augmente à la puberté, dans une plus grande proportion chez la fille que chez le garçon. L'impédancemétrie et l'hydrodensitométrie, qui reposent sur le différentiel respectivement d'impédance électrique et de densité des masses maigre et grasse, ainsi que l'imagerie (scanner et IRM), ont également été utilisés (26). Cliniquement, l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI = poids [kg]/T [m]²) est fortement corrélé au pourcentage de masse grasse déduit de la DEXA ou de l'impédancemétrie, y compris chez l'enfant obèse (27). Chez l'adulte, le surpoids et l'obésité sont définis de manière projective, en fonction des complications cardiovasculaires, par un IMC égal ou supérieur respectivement à 25 et à 30 kg/m². Chez l'enfant, l'IMC varie avec l'âge. Les pays développés ont établi individuellement de manière statistique des courbes d'IMC en fonction de l'âge, dont celles de Rolland-Cachera *et al.* en France (28). Les courbes ainsi obtenues ne sont pas gaussiennes, si bien qu'une méthode dite LMS, mise au point par Cole *et al.* les normalise en corrigeant leur distorsion horizontale (curtosis) et verticale (skewness), ce qui permet d'exprimer l'IMC en Z score sous forme de

déviation-standard (DS) et de les comparer à travers les deux genres et à travers des âges différents (29). Une caractérisation internationale (International ObesityTask Force = IOTF), basée sur 5 pays très différents les uns des autres, a été mise sur pied par Cole *et al.*, définissant l'obésité infantile selon un mode également projectif par les courbes d'isocentiles d'IMC traversant de l'âge de 2 ans à l'âge de 18 ans les valeurs respectives de 25 et de 30 kg/m² à l'âge adulte (30). Par ailleurs, la distribution de l'obésité constitue un facteur majeur de risque cardiovasculaire : l'obésité abdominale, traduite par le quotient périmètre abdominal/périmètre de hanche (31) est un paramètre prédictif indépendant des accidents coronariens à la maturité (32).

2. Obésité et insulino-résistance

Chez l'enfant y compris, divers indices d'IR comme l'insulinémie et HOMA-IR sont corrélés à l'IMC et, à un degré plus important au périmètre abdominal (33). Cette IR est attribuée à deux mécanismes principaux :

a) la concurrence entre les acides gras non estérifiés (augmentés dans l'obésité) et le glucose (34) au niveau des mitochondries, des muscles et du foie (« cycle de Randle »), selon divers mécanismes : le contrôle allostérique, la phosphorylation réversible, l'expression enzymatique et probablement de nombreux autres phénomènes encore inédits (35). Les dépôts lipidiques non sous-cutanés, dits ectopiques (périviscéraux, hépatiques, musculaires), accrus au cours de l'obésité et réputés plus lipolytiques que le tissu adipeux (36), sont censés augmenter cette perturbation, comme cela a encore été très récemment décrit chez l'enfant (37). Mais des arguments viennent s'accumuler pour le rôle également insulino-résistogène des

adipocytes sous-cutanés, dont le pouvoir prolifératif diminue et qui deviennent alors vers le stade hypertrophique, métaboliquement nocif (38).

b) Les cytokines, sécrétées par des cellules dispersées, circulant par voie endocrine ; elles proviennent classiquement de deux origines ; d'abord du tissu adipeux contenant des cellules inflammatoires libérant des cytokines interférant directement avec le récepteur de l'insuline (10,39) ; ensuite, les cellules principales du TA, les adipocytes distribuent leurs nombreuses propres cytokines, dites adipocytokines, dont l'adiponectine et la leptine, qui feront l'objet de notre étude.

c) Enfin, en conciliant selon des données plus récentes, les deux précédents mécanismes, il est probable que les acides gras, ou plutôt leurs dérivés peroxydés, oxystérols et aldéhydes réactifs, favorisent l'inflammation au niveau musculaire (40).

3. Obésité et syndrome métabolique

a. Définitions du syndrome métabolique

En 1988, RG Reaven a forgé le concept de syndrome métabolique (SM) ou « X » associant l'obésité abdominale, la dyslipidémie, l'intolérance au glucose, et l'hypertension, exposant au risque d'accidents cardiovasculaires et de diabète de type 2. Le substrat biochimique commun est représenté par l'hyperinsulinisme, traduisant l'insulinorésistance (3).

Chez les enfants, une définition a été élaborée par un groupe d'experts sous l'égide de la Fédération internationale du Diabète en 2007 (annexe 1) (41).

b. Prévalence et normes chez l'enfant

Un des obstacles dans l'appréciation de la prévalence du syndrome métabolique chez l'enfant réside dans la grande variabilité de la définition utilisée. Ainsi, Golley *et al.* (42) estiment que la prévalence du SM varie de 0 % à 60 % en fonction de sa définition. Goodman *et al.* (43) ont trouvé une prévalence de 4 % en utilisant la définition du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (44) et de 8 % en utilisant la définition de l'organisation mondiale de la santé (45) (annexe 2). Quelle que soit la définition utilisée, une grande proportion d'enfants en surpoids et obèses ont des facteurs de risques cardiovasculaires et métaboliques (43,46,47). Il avait déjà été par ailleurs précisé que les normes des éléments du SM dépendaient de l'ethnie, du genre et de l'âge, sans compter le mode de vie et l'alimentation (48). L'obstacle majeur reposait sur l'absence de normes.

Un point important, est que les facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique varient chez les enfants en fonction du sexe, de l'ethnie, du mode de vie, de l'alimentation mais également du stade pubertaire (48,49). Ce n'est qu'en 2012, que l'équipe de recherche épidémiologique en diabétologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré, dirigée par Claire Lévy-Marchal, a établi des valeurs de référence en fonction du genre et de l'âge pour les facteurs de risque cardiovasculaire chez les enfants d'Europe de l'Ouest, en étudiant un panel représentatif de 1976 enfants français de 7 à 20 ans (50). Ces valeurs de référence concernent le tour de taille, la pression artérielle systolique et diastolique, le dosage de cholestérol, HDL, LDL et triglycérides (TG) et la glycémie et l'insulinémie à jeun (Annexes 3, 4, 5). L'aspect pratique de cette étude consiste en la possibilité de

traduire en déviation-standard l'ensemble de ces éléments pour un sujet donné grâce à un logiciel mis à la disposition des professionnels de santé par l'Institut Danone (51). Les éléments du syndrome métabolique ont spontanément tendance à se prolonger et à s'amplifier de l'enfance au stade d'adulte jeune (52). Ce logiciel permet en outre un suivi thérapeutique des éléments du SM.

Comme le montre l'annexe 6, l'hyperinsulinisme induit des effets pathologiques collatéraux, qui peuvent être rattachés au syndrome métabolique : rétention rénale de sodium et hyperandrogénie d'origine ovarienne, hypercoagulabilité par augmentation des protéines sanguines pro-coagulantes, diminution des protéines anti-coagulantes et de la fibrinolyse, dysfonction endothéliale.

Cependant, si l'obésité est fréquemment associée à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique, il y a des enfants obèses métaboliquement sains qui demeureront métaboliquement sains une fois parvenus au stade d'adulte jeune (53). Quoiqu'il en soit, ce concept d'obésité métaboliquement saine, qui a suscité de nombreuses publications a été récemment battu en brèche : des études prospectives réalisées chez des adultes d'âge moyen ont montré que la mortalité à long terme est identique entre obèses classés métaboliquement sains et « non-sains » (54), voire que le passage entre les deux statuts ne seraient qu'une affaire de temps (55).

c. Chevauchement entre insulinorésistance et syndrome métabolique

Les chevauchements des deux entités sont importants et ils le sont déjà quant aux facteurs causaux. Plus que l'obésité mesurée par l'index de masse corporelle,

c'est la localisation intra-abdominale et périviscérale du tissu adipeux, appréciée par le tour de taille, qui permet le mieux d'identifier les enfants ayant un profil métabolique à risque (56,57). Les dépôts adipeux périviscéraux résistent plus que les dépôts sous-cutanés à l'action anti-lipolytique de l'insuline (38) et répondent mieux à la lipolyse induite par les catécholamines circulantes et libérées par les fibres nerveuses les innervant (58). Les acides gras non estérifiés arrivent ainsi directement par circulation portale au niveau du foie pour y augmenter la production de glucose et la synthèse de triglycérides, ensuite relâchés dans la circulation sanguine ou stockés sur place pour y induire la stéatose (Non Alcoholic Steatosis Hepatic = NASH), cirrhogène (59). Un troisième type de localisation extra-sous-cutannée de triglycérides réside dans les muscles (60), où les acides gras qu'ils libèrent inhibent la signalisation de l'insuline (61). A ces mécanismes d'insulinorésistance et de syndrome métabolique s'associe la (lipo)toxicité des acides gras, et de leurs dérivés peroxydés via leurs récepteurs LXR, sur les cellules bêta du pancréas endocrine pour favoriser la progression vers le diabète (62,63). Cependant, en pratique clinique, le chevauchement entre insulinorésistance et syndrome métabolique est loin d'être parfait : chez l'adulte, la prévalence de l'obésité métaboliquement sain est de 70.4%, 59.7% ou 28.5%, selon l'utilisation de divers critères et 24.2% selon le modèle homéostatique. Il semblerait donc que dans l'ensemble, le syndrome métabolique soit plus fréquent que l'insulinorésistance chez les adultes obèses (64). Cependant chez l'enfant, les travaux de R Weiss ont montré une très forte corrélation de l'indice d'insulinorésistance HOMA-IR avec l'IMC et avec la plupart des paramètres du syndrome métabolique (tableau 1). Ils ont même pu établir que chaque demi déviation-standard du score Z est associée simultanément à

un risque relatif moyen d'augmentation de 1,12 d'une unité de HOMA-IR et de 1,55 du risque relatif du score de syndrome métabolique (65).

Variable	BMI z Score	Log- Transformed Triglycerides	HDL Cholesterol	Log- Transformed Insulin Resistance	Glucose		Blood Pressure	
					Baseline	At 2 Hr	Systolic	Diastolic
BMI z score								
Correlation coefficient	1.0	0.04	-0.14	0.31	0.08	0.12	0.13	-0.01
P value		0.33	0.001	<0.001	0.08	0.007	0.003	0.82
Log-transformed triglycerides								
Correlation coefficient	—	1.0	0.42	0.25	0.04	0.18	0.64	-0.01
P value			<0.001	<0.001	0.34	<0.001	0.16	0.76
HDL cholesterol								
Correlation coefficient	—	—	1.0	-0.25	-0.07	-0.11	-0.03	0.08
P value				<0.001	0.10	0.01	0.46	0.07
Log-transformed insulin resistance								
Correlation coefficient	—	—	—	1.0	0.39	0.35	0.19	0.09
P value					<0.001	<0.001	<0.001	0.04
Glucose								
Baseline								
Correlation coefficient	—	—	—	—	1.0	0.25	0.10	0.09
P value						<0.001	0.01	0.04
At 2 hr								
Correlation coefficient	—	—	—	—	—	1.0	0.09	-0.01
P value							0.03	0.86
Blood pressure								
Systolic								
Correlation coefficient	—	—	—	—	—	—	1.0	0.32
P value								<0.001
Diastolic								
Correlation coefficient	—	—	—	—	—	—	—	1.0
P value								

Tableau 1 : Corrélations réciproques de l'IMC (Z score), du log de triglycérides, de HDL cholestérol, de l'insulinorésistance (HOMA-IR), de la glycémie lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale et de la pression artérielle systolique et diastolique (65).

C. Adiponectine

1. Généralités, action physiologique et métabolisme

Une molécule du tissu adipeux a été initialement décrite en 1995 et 1996 sous différents noms (ACRP30 ou adipoQ) chez la souris (66,67) et chez l'homme (GBP28= GelatinBindingProtein 28 et ApM1=adipose most abundant gene transcript 1), dont l'ARN messenger se multipliait par 100 au cours de la différenciation adipocytaire (68,69). La même année, en utilisant une technique de clonage différentiel, le groupe de Spiegelman a mis en évidence l'ADN complémentaire d'une molécule du tissu adipeux qu'ils croyaient nouvelle et qu'ils ont appelée adipoQ. La particularité de cette adipoQ était que son expression, très élevée, était spécifique du tissu adipeux mais qu'elle était réduite dans l'obésité de plasma humain (67). En réalité, il s'agissait de la même molécule, désormais dénommée adiponectine.

Les concentrations circulantes d'adiponectine sont importantes, de l'ordre de 5 à 30 mg/L, représentant 0.01% des protéines plasmatiques, dans des conditions physiologiques. Il existe un sex-ratio pour l'adiponectinémie avec des concentrations sériques plus faible chez l'homme que chez la femme (70). Ces concentrations accusent un rythme nycthéral, indépendant de l'état alimentaire, avec des chutes en milieu de nuit (71). Nous n'avons pas trouvé de notion quant à sa variabilité intra-sujet d'un jour à l'autre.

Le gène de l'adiponectine est composé de 3 exons et de 2 introns, et il s'étend sur 16kb. Seul 2 exons sont traduits en une protéine de 244 acides aminés chez l'homme. Elle est composée de 4 domaines avec une séquence signal dans le domaine amino-terminal, suivie d'une région variable sans spécificité, d'un domaine collagène et d'un domaine globulaire carboxy-terminal. Sa masse est de 30 kDa chez la souris et de 28 kDa chez l'homme. La majeure partie de l'activité biologique de

l'adiponectine est imputable au domaine C-terminal (66–69) . Des analyses de liquide baignant des explants de tissu adipeux ont montré qu'elle est plus volontiers sécrétée par les adipocytes du tissu sous-cutané que périviscéral et par les adipocytes de petite taille que de grande taille (72).

Suite à sa sécrétion, le monomère d'adiponectine subit des modifications post-traductionnelles intra-adipocytaires importantes telles que des hydroxylations et glycosylations sur des résidus proline et lysine spécifiques. Ces modifications post-traductionnelles jouent un rôle crucial dans la formation d'oligomères d'adiponectine, et sont essentielles pour l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique et pour la liaison du ligand à ses récepteurs membranaires. La sécrétion de monomères versus d'oligomères d'adiponectine est contrôlée dans le réticulum endoplasmique par des protéines chaperonnes. L'assemblage des parties globulaires (liaison hydrophobe) permet de former des trimères alors que les interactions au niveau du domaine collagène (ponts disulfures, catalysés par une oxydoréductase des liens disulfure (73)) permettent la formation des hexamères et des formes de haute masse moléculaire (2 à 6 trimères). On retrouve ainsi l'adiponectine dans la circulation sous différentes formes moléculaires (figure1) : la forme dite LMW (low molecular weight) correspondant aux trimères, la forme MMW (medium molecular weight) correspondant à des hexamères (assemblage de 2 trimères) et la forme dite HMW (high molecular weight) qui correspond à un assemblage de 3 hexamères (74). La forme HWM de l'adiponectine est la forme circulante majoritaire (> 80%) et serait la plus active (75). Cependant, les rôles physiologiques et les facteurs de régulation de ces différentes formes circulantes d'adiponectine ne sont pas encore complètement éclaircis.

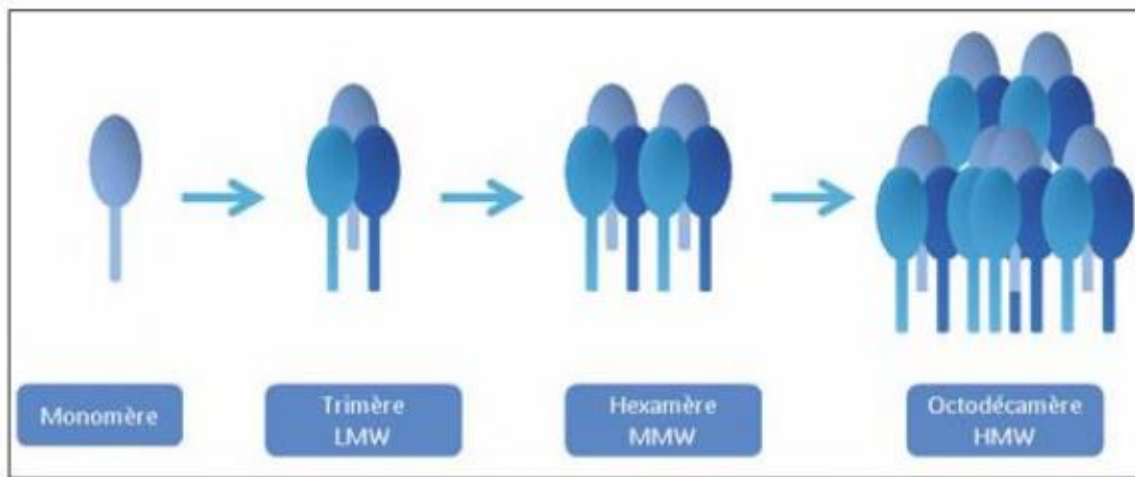


Figure 1 (76) : Polymérisation de l'adiponectine. LMW : *low molecular weight* ; MMW : *medium molecular weight* ; HMW *high molecular weight*

Concernant la clairance et la dégradation de l'adiponectine, la demi-vie de l'adiponectine serait de l'ordre de 1 heure et demie chez l'homme, alors qu'elle serait plus courte chez la souris (70,77). Le foie serait impliqué de façon majeure dans la clairance de l'adiponectine (77), vu l'augmentation des concentrations circulantes de l'hormone au cours de la cirrhose (78). Néanmoins une excrétion rénale est aussi suggérée puisque l'adiponectine est objectivée dans les urines en particulier chez les patients ayant des lésions rénales (79). D'ailleurs, l'adiponectinémie est augmentée chez les insuffisants rénaux, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (80,81). La clairance de l'adiponectinémie serait donc majoritairement hépatique mais une composante rénale non négligeable doit également être prise en compte.

L'adiponectine n'est pas produite que dans le tissu adipeux. Pendant la vie foetale, son ARN messenger est exprimé dans des tissus d'origine mésodermique (tissu adipeux blanc et brun, fibres musculaires striées du diaphragme et du psoas, fibres musculaires lisses de l'intestin grêle, gaines nerveuses et capsule rénale) et d'origine ectodermique (épiderme et cristallin) (82). Après la naissance, il est exprimé dans les myocytes cardiaques (83) et du muscle strié squelettique (84), de même

que dans l'hypothalamus, où elle pourrait servir de senseur de l'état nutritionnel et dans l'antéhypophyse où elle pourrait moduler la sécrétion hormonale (85). En dernier lieu, l'adiponectine a pu être identifiée dans le liquide céphalorachidien humain (86). Comme l'hormone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (87), cette présence résulte de sa sécrétion par des structures cérébrales.

2. Régulation

a. Facteurs génétiques

L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à des polymorphismes intéressant le promoteur et les zones d'épissage du gène de l'adiponectine (88,89).

b. Facteurs environnementaux

- Obésité :

L'obésité diminue la production d'adiponectine. Le périmètre abdominal et la masse grasse abdominale sont encore plus corrélés à l'adiponectine circulante que l'IMC et la masse grasse totale, tant chez l'adulte que chez l'enfant (65,90). Cette diminution paradoxale d'une adipokine avec la masse grasse est expliquée par le stress du système réticuloendothélial (91) généré par une hypoxie due à une insuffisance de vascularisation (92). Parallèlement, l'obésité abolit le rythme nyctéméral de l'hormone (93). Une perte de poids, même modeste (au-delà de 5 kg chez l'adulte obèse), induit une augmentation de l'adiponectinémie (94), à l'inverse, les taux élevés se réduisent lors de la réhabilitation nutritionnelle de l'anorexie mentale (95).

- Autres paramètres nutritionnels :

L'adiponectinémie n'est pas influencée par un jeûne prolongé sur 72 heures, ce qui tend à démontrer que c'est de la masse de tissu adipeux à long terme qu'elle dépend et non des variations aiguës d'apport nutritif (96). In vitro, la sécrétion de l'hormone est favorisée par les acides aminés (97). La concentration plasmatique d'adiponectine est diminuée dans le plasma de rats soumis à un régime à haute teneur en graisse proportionnellement au quotient acides gras saturés /monoinsaturés/polyinsaturés (98).

- Hormones et récepteurs orphelins :

L'adiponectine réprime sa propre production, ce qui assure un rétrocontrôle négatif (99).

L'insuline stimule la synthèse d'adiponectine par une voie dépendant de la 3' inositol-phosphatidyl kinase (97).

- Concernant les hormones sexuelles :

Une chute de l'adiponectine plasmatique est observée en début de puberté chez les garçons, lors du pic de testostérone, mais non chez les filles mais ces différences entre genre sont effacées par l'obésité (100,101) . Ce sont bien les androgènes qui en sont responsables : chez le rat adulte, l'ovariectomie n'affectant pas le taux de l'hormone (102). Chez l'homme hypogonadotrope, l'adiponectinémie est élevée et normalisée par l'androgénothérapie substitutive (103) , bien que le retrait de cette dernière ne la modifie pas à court terme (104).

- Cytokines inflammatoires contenues dans le tissu adipeux:

In vivo, il existe une corrélation inverse entre la concentration plasmatique de l'adiponectine et celle de l'interleukine 6 et, in vitro, Tumor Necrosis Factor alpha et l'interleukine 6 répriment la synthèse de l'ARN messager de la molécule (105).

- Hormones ou messagers divers :

La production d'adiponectine in vitro est augmentée par l'adénosine A1 et diminuée par l'adrénaline et le dibutyryl AMP cyclique à forte concentration, ainsi que par un inhibiteur du transport mitochondrial des électrons, la roténone (106).

Enfin PPAR gamma, un récepteur orphelin insulinosensibilisateur et adipogène augmente in vitro et in vivo la production d'adiponectine (107).

3. Récepteurs

Deux récepteurs de l'adiponectine ont été clonés :

- l'isoforme AdipoR1 qui a une expression ubiquitaire mais avec une forte prédominance musculaire, et ayant une plus grande affinité pour la forme globulaire de l'adiponectine.
- l'isoforme AdipoR2 exprimée de façon prédominante dans le foie et ayant une plus grande affinité pour la forme complète de l'adiponectine (108,109).

Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires qui sont fonctionnellement distinct des autres récepteurs couplés aux protéines G. Outre ces deux isoformes, le récepteur T-Cadhérine exprimé dans les cellules endothéliales et les cellules

musculaires lisses a aussi été identifié comme un récepteur potentiel de l'adiponectine (110).

Yamauchi *et al.* ont démontré que chez la souris et l'homme, l'expression d'AdipoR1 était élevée dans le muscle squelettique et, particulièrement chez la souris dans les cardiomyocytes, les reins, les poumons et la rate (108,111). Bien qu'abondant dans beaucoup de tissus, l'ARN messager d'AdipoR2 est surtout exprimé dans le foie (108). Fasshauer *et al.* ont caractérisé l'expression d'AdipoR2 dans le tissu adipeux, où elle est stimulée par l'hormone de croissance (112). La coexistence de la sécrétion locale d'adiponectine et de ses récepteurs dans le cœur et le tissu adipeux suggère un mode d'action autocrine de l'hormone. L'obésité diminue l'expression des récepteurs de l'adiponectine dans les tissus adipeux (113). Il a été montré dans les tissus adipeux d'adultes obèses que l'ARN messager de l'adiponectine et de ses récepteurs connaissent un rythme nyctéméral, avec une chute nocturne (113). Les récepteurs de l'adiponectine se lient à des protéines modulatrices, APPL1 (ADAPTOR PROTEIN, PHOSPHOTYROSINE INTERACTION, PH DOMAIN, AND LEUCINE ZIPPER-CONTAINING PROTEIN 1), une protéine à structure GTP-ase impliquée dans l'apoptose cellulaire (et ainsi présumée anticancéreuse) et dans la signalisation de l'insuline et d'IGF1, avec les protéine-kinases C1 et CK2 β et la protéine 46 du réticulum endoplasmique (114), ainsi qu'avec les syntrophines, protéines associées à la dystrophine musculaire (115).

4. Effets physiologiques

a. Effets globaux

L'hormone exerce des effets pléiotropes. Nous insisterons sur ceux concernant la nutrition, le métabolisme intermédiaire et l'athérogénèse, ne faisant qu'effleurer les autres.

Métabolisme glucidique et sensibilisation à l'insuline :

De nombreuses études ont montré l'existence d'une relation inverse entre les concentrations circulantes d'adiponectine et la résistance à l'insuline dans plusieurs pathologie à haut risque cardiovasculaire telles que l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 (10,11). La question est de connaître le sens de cette interaction. Les souris invalidées pour le gène de l'adiponectine développent une résistance hépatique, mais non globale, à l'insuline, avec une augmentation de 65% de la production hépatique de glucose et, soumises à une diète riche en acides gras saturés, une intolérance glucidique, corrigée par l'administration aigue d'adiponectine recombinante, sans modification de la captation musculaire de glucose. A la suite de cette administration, l'expression hépatique des enzymes de la gluconéogénèse, la phosphoenol-carboxykinase et la glucose-6-phosphatase est accrue, sans changement de l'insulinémie, ce qui traduit bien une sensibilisation à l'insuline (116). De plus la notion d'une activité insulinosensibilisatrice de l'adiponectine est renforcée par la constatation chez les individus présentant une insulino-résistance extrême d'une concentration d'adiponectine élevée et non pas basse (117–119).

Lipides et adipocytes :

Des souris invalidées de manière homozygote pour son gène présentent une stéatose hépatique à long, mais non à court terme. A l'inverse des souris transfectées par son gène ont un contenu hépatique en triglycérides réduit et, alimentées par un régime riche en graisse, limitent l'accumulation hépatique de triglycérides et des dérivés lipidiques.

A l'inverse, l'adiponectine favorise la différenciation des adipocytes, leur sensibilité à l'insuline et leur accumulation de triglycérides (120). Il apparaît donc que l'adiponectine détourne les acides gras des dépôts lipidiques ectopiques (non sous-cutanés) vers des dépôts d'adipocytes jeunes sous-cutanés, moins générateurs d'insulinorésistance (121). N'ayant pas trouvé de mention sur des études des effets in vitro de l'adiponectine sur les lipoprotéines, il nous est difficile de distinguer si la dyslipidémie liée à l'hypoadiponectinémie résulte d'un effet hépatique direct de l'hormone ou d'un effet indirect de l'insulinorésistance.

Appétit :

L'adiponectine active dans les neurones hypothalamiques des voies de signalisation connues pour favoriser l'appétit (122).

Cellules β du pancréas

L'adiponectine stimule la sécrétion d'insuline en augmentant l'expression de son gène et en favorisant son exocytose. En plus elle exerce sur la cellule bêta des effets antiapoptotiques. En conséquence ses effets antidiabétogènes sont liés à l'action conjuguée d'une sensibilisation à l'insuline et à une stimulation de la sécrétion de celle-ci (123).

Effets cardiovasculaires :

L'adiponectine agit sur le métabolisme lipidique, comme déjà examiné, sur l'endothélium artériel, sur la pression artérielle, et sur les monocytes de la paroi artérielle pour contrecarrer l'athérogénèse. Pour compléter ses effets cardiovasculaires, s'y ajoutent les effets sur les cardiomyocytes.

Sur l'endothélium artériel :

L'adiponectine augmente l'activité de la NO synthase endothéliale, générant le puissant vasodilatateur que constitue l'oxyde d'azote (NO) et atténue la production de radicaux réactifs d'oxygène, délétères (124).

Sur la pression artérielle :

Les métaanalyses confirment que l'hypoadiponectinémie est liée à l'hypertension (125). L'adiponectine agit sur la pression artérielle directement, via la vasodilatation, comme nous l'avons mentionné, mais également indirectement par le tonus du système nerveux sympathique, à partir du noyau du solitaire situé dans le pont cérébral (126).

Sur les monocytes- macrophages :

La paroi artérielle contient des macrophages résultant de la fusion de monocytes circulants attirés par des substances attractives sécrétées par l'endothélium vasculaire. Ces macrophages sont de deux types : M1, activés, libérant des cytokines et des protéines inflammatoires nocives pour l'endothélium et phagocytant les lipides oxydés, ce qui constitue une phase précoce de l'athérogénèse et M2, moins agressifs. L'adiponectine conduit les monocytes à fusionner en macrophages de type M2 (127).

Sur les cardiomyocytes :

L'hormone favorise le transport des acides gras supportés par la carnitine du cytoplasme dans la mitochondrie à travers la membrane externe mitochondriale, de l'organite dans lequel ils seront oxydés, grâce à une enzyme spécifique, la palmityl-carnitine transférase 1(128). Dans l'insuffisance cardiaque, le contenu du myocarde en récepteur AdipoR2 est diminué et rétabli par un ARN anti-sens à l'égard du microARN 150, qui constitue une cible thérapeutique potentielle au cours de la maladie (129).

Autres effets de l'adiponectine :

Sur l'os :

Dans les ostéoblastes en culture, l'hormone diminue leur prolifération favorise leur apoptose, diminue leur production d'ostéocalcine, augmente leur production du facteur de transcription RANKL, qui les couple aux ostéoclastes, dont le nombre augmente en coculture avec des monocytes. Cette action ostéopénisante est contrée par l'augmentation de l'activité sympathique ostéogénique dépendant du Nucleus accumbens (130,131), si bien que la densitométrie fait apparaître une minéralisation osseuse normale chez des adolescentes saines, non surentraînées (132). L'adiponectine complète l'axe os-métabolisme initié par l'ostéocalcine, sécrétée par les ostéoblastes et insulinosensibilisatrice (133).

Sur l'axe reproductif :

L'adiponectine inhibe in vitro la libération de GnRH et de LH à partir d'explants respectivement d'origine hypothalamique et hypophysaire.

Dans le sexe féminin, l'hyperinsulinisme, que contrecarre l'adiponectine agit indirectement sur l'ovaire et ses follicules en provoquant une hyperandrogénie et un syndrome des ovaires micropolykystiques, sources d'infertilité. De manière directe, l'ovaire et le follicule ovarien expriment les deux isoformes des récepteurs de l'adiponectine. Le traitement in vitro, des cellules de la granulosa des ovaires de porcs par de l'adiponectine recombinante, induit des modifications morphologiques de la granulosa caractéristiques de la période préovulatoire. De plus, des effets additifs sont observés sur l'expression moléculaire de la granulosa entre l'adiponectine et l'insuline, ce qui suggère que les effets de l'hormone sur la granulosa transitent par son action insulinosensibilisatrice. Les récepteurs de l'adiponectine sont également exprimés dans l'endomètre utérin, avec une concentration maximale en milieu de cycle, suggérant un effet de l'adiponectine sur la préparation de la muqueuse à la nidation de l'embryon. Ces récepteurs sont retrouvés chez l'embryon et la concentration en adiponectine dans la circulation foetale et dans le cordon ombilical est deux à trois fois plus élevée que dans la circulation maternelle, ce qui évoque un rôle de l'hormone dans la croissance foetale(134).

Dans le sexe masculin, la richesse du sperme humain en spermatozoïdes et leur mobilité sont positivement corrélés à la concentration locale en adiponectine (135).

Sur le cancer :

Diverses publications démontrent une corrélation inverse entre la concentration plasmatique d'adiponectine et le risque de cancer du sein et de cancer du pancréas, essentiellement chez les femmes ménopausées. De faibles concentrations de

l'hormone augmentent le risque de cancer de l'endomètre et de la prostate. Dans le cancer colorectal, le polymorphisme du gène de l'adiponectine joue un rôle important. Selon les types de cancer, l'IMC intervient ou non (136,137).

b. Effets cellulaires

L'action de l'adiponectine est signalée par différents médiateurs :

AMP kinase (AMPK) :

AMPK est un hétérotrimère alpha-béta-gamma activé par la décroissance des concentrations d'ATP et par l'augmentation de celles d'AMP, respectivement par la phosphorylation et la déphosphorylation de sa sous-unité catalytique alpha sur le résidu thréonine en 172 par les kinases LKB1 ou la calmoduline-kinase-kinase β . Quant à l'ADP, il se lie à 2 sites de la sous-unité régulatrice gamma pour stimuler indirectement la thréonine en 172. A la fois les quotients ATP/AMP et ATP/ADP régulent AMPK (138).

L'AMPK contrôle le métabolisme intermédiaire, la prolifération, la polarité, la migration et les mouvements cytosquelettiques de la cellule (139).

Métabolisme intermédiaire :

Sur un mode aigu, AMPK régule indirectement le trafic du transporteur du glucose GLUT4 et constitue un élément de contrôle critique pour les enzymes limitant la synthèse des acides gras, les deux acétyl-CoA carboxylases, et celui limitant la synthèse des stérols, l'HMG-CoA réductase. Sur un mode chronique, AMPK participe à la reprogrammation du métabolisme par des modifications transcriptionnelles par le biais de la phosphorylation de l'histone H2B et de celle de

l'histone acétylase p300 et de la déphosphorylation des histones déacétylases de classe IIa. Elle interfère également avec divers facteurs de transcription, dont SREBP, qui commande les acétyl-cocarboxylases, et d'autres liés au rythme circadien.

Prolifération cellulaire :

Dans le contexte de carence nutritionnelle, AMPK limite la prolifération cellulaire via le suppresseur de tumeur TSC2, dont la cible est la cible du complexe de la rapamycine 1 (mTORC1).

Contrôle de la polarité, de la migration et du cytosquelette cellulaire :

AMPK contrôle les kinases et les phosphatases qui régulent le degré de phosphorylation de la chaîne légère de la myosine, support du cytosquelette et de la protéine terminale du myotubule, CLIP1, responsable de sa dynamique.

AMPK sert d'intermédiaire à l'adiponectine :

- dans ses effets sur le métabolisme hépatique des glucides et des lipides (111).
- dans ses effets sur le muscle squelettique, où elle stimule la biogénèse mitochondriale, la bêta oxydation des acides gras et dans la production de la citrate synthase, la première enzyme qui permet aux acétylCoA d'entrer dans le cycle dégradatif de Krebs, constituant ainsi un facteur majeur d'adaptation musculaire à l'exercice.
- dans ses effets sur le muscle strié cardiaque, où elle s'avère cardioprotectrice (140).
- dans ses effets sur la prolifération adipocytaire (141).

- dans ses effets sur les artères
 - elle phosphoryle une sérine de l'isotype endothélial de la synthèse du puissant vasodilatateur qu'est l'oxyde d'azote, Enos (142).
 - elle induit la différenciation des fibres musculaires lisses dans la paroi artérielle (143).
 - elle favorise la différenciation des précurseurs monocytaires en isotype M2 des macrophages, moins agressifs pour la paroi artérielle (127).
 - l'ensemble de ces effets vasculaires contribue à faire de l'adiponectine un puissant agent anti-athérogène.
- sur l'hypothalamus, où elle favorise les mécanismes orexigènes (144).

APPL1, qui s'associe aux deux récepteurs de l'adiponectine, et les MAPkinases p38 (MAPK 11 à 13) constituent les médiateurs de l'hormone vis-à-vis de ses effets métaboliques, cardiovasculaires et antiprolifératifs (145).

D. Leptine

1. Génétique moléculaire et métabolisme de la leptine

Dès 1950, l'équipe de George Snell décrit chez la souris une mutation récessive théorique associée à une obésité massive et à un diabète. La souris est alors dénommée *ob/ob* en raison de son phénotype obèse. A l'époque, les outils moléculaires n'ont pas permis de caractériser avec précision la mutation et le gène impliqué, mais ce type de souris devient un modèle d'étude permettant de multiples avancées dans la compréhension de divers métabolismes (146). Et c'est seulement en 1994, que la leptine est découverte par l'équipe de Zhang qui identifie le gène *ob* chez la souris (147).

Les concentrations circulantes de la leptine, sont de l'ordre de 2 à 8 $\mu\text{g/L}$. Il existe comme pour l'adiponectine, un sex ratio pour la leptine avec des concentrations sériques plus faibles chez l'homme que chez la femme (148).

Le gène *ob* est situé chez l'homme, sur le chromosome 7 en position 7q31.3, il est composé de 3 exons et de 2 introns (149). Les exons 2 et 3 sont transcrits en un ARNm de 4,5 kb chez la souris et de 3,5 kb chez l'homme (149,150). Ce gène *ob*, s'exprime principalement au niveau du tissu adipeux mais il a également été trouvé à un niveau d'expression plus faible dans d'autres organes comme l'hypothalamus, l'hypophyse, l'épithélium gastrique, les muscles squelettiques, les glandes mammaires, les gonades et le placenta (151).

La leptine est initialement traduite à partir du transcrit du gène *ob* en une protéine de 166 a.a dont les 21 premiers sont ensuite clivés en peptide signal N-terminal de 16 KD. La protéine *ob* a la structure d'une cytokine, composée de quatre hélices α et de deux courts feuillets β (152,153). La partie N-terminale de la protéine est indispensable à l'activité biologique de la leptine. Elle comporte un pont disulfure entre les cystéines 96 et 146, qui serait important pour la sécrétion, la stabilité et la solubilité de la leptine (154).

La concentration sérique de la leptine subit des variations circadiennes avec un nadir diurne et un pic nocturne. Comme c'est le rythme inverse de celui du cortisol, il a été suggéré que le cortisol joue un rôle dans la chronobiologie de la leptine (155). Elle subit aussi des variations au cours du cycle menstruel, avec un pic en mi-cycle et ensuite une chute en fin de cycle. Le mécanisme de ce profil chronobiologique, indépendant des variations des hormones ovariennes, demeure obscur (156).

2. Régulation de la production de leptine

a. Génétique

Peu d'études concernent la relation des polymorphismes du gène de la leptine et ses concentrations plasmatiques. Un polymorphisme commun de la base -2459 de son promoteur provoque chez la fille obèse une variation de 25% de celles-ci, à degré d'obésité égal (157). Chez l'adulte non obèse, le même phénomène est retrouvé pour un polymorphisme en -2548 ; or cette région se lie avec affinité à un extrait nucléaire contenant probablement un facteur de transcription (158).

b. Masse grasse

Peu de temps après sa découverte, et conformément aux attentes suscitées par le phénotype de la souris ob/ob dépourvue de son gène, on a démontré que chez l'adulte comme chez l'enfant, minces ou obèses, les concentrations plasmatiques et l'expression adipocytaire du gène de la leptine sont corrélées à l'indice de corpulence et à la masse grasse (159,160).

c. Autres facteurs régulateurs

Chez l'homme adulte, normale comme hypogonadique substitué ou non, les concentrations plasmatiques de leptine dépendent négativement de celles de testostérone (161). De même à la puberté, elles diminuent chez le garçon, parallèlement à celles de la testostérone et, après correction par l'IMC, elles sont plus basses chez lui que chez la fille (162) . La testostérone réprime donc la production de leptine.

La production de leptine est encore diminuée par l'hormone de croissance (163) et par la thyroxine (164). Le cortisol joue un rôle positif dans la sécrétion de

leptine : dans les syndromes de Cushing, la leptinémie est élevée, même après ajustement pour l'IMC (165) et in vitro le cortisol favorise la production de l'hormone par les adipocytes (166). Nous verrons ultérieurement ce qu'il en est de l'insuline.

Parmi les facteurs de croissance ou les cytokines, l'IGF1 constitue le médiateur des effets de l'hormone de croissance (167) et le facteur de croissance Transforming Growth Factor bêta (TGF β), ainsi que la cytokine inflammatoire Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) diminuent la production de leptine par des adipocytes en culture, ce dernier préférentiellement sur les adipocytes périviscéraux (168).

3. Récepteurs

Différentes isoformes (Ob-Ra, b, c, d, e, f) du récepteur de la leptine ont été identifiées. Ces isoformes se répartissent en trois classes : ObRb (forme longue), ObRa,c,d,f (formes courtes au domaine intracellulaire tronqué, d'où activation partielle des voies de signalisation) et ObRe (forme soluble circulante correspondant à une protéine de liaison de la leptine, sans domaine transmembranaire ni intracellulaire) (169,170). La forme longue du récepteur de la leptine assure les actions physiologiques de la leptine telles que le maintien de la balance énergétique. Cette forme est fortement exprimée dans le noyau arqué de l'hypothalamus, qui régule l'appétit, la dépense énergétique et la libération des gonadotrophines hypophysaires, mais aussi, à un moindre degré dans les autres structures hypothalamiques impliquées dans le métabolisme énergétique, les noyaux ventromédian et dorsomédian et dans les méninges adjacentes, notamment le plexus choroïde et la leptoméninge (171). Sa localisation dans l'hippocampe évoque un rôle dans la mémoire et les émotions (172). En périphérie, l'ARN messenger du récepteur est présent dans divers tissus et sous différentes isoformes, suggérant de

multiples rôles: follicules ovariens préantraux foëtaux et adultes et à un moindre degré dans la granulosa (173) ; cellules testiculaires de Leydig (174); rate surtout, mais aussi foie, rein,et poumon (175) ; cellules bêta du pancréas (176). Enfin, remarquablement, il figure dans le tissu adipeux (177).

La liaison de la leptine à son récepteur active une voie de signalisation intracellulaire impliquant des facteurs de transcription dont STAT3, conduisant à la régulation de l'expression de gènes-cibles tels que SOCS3 (Suppressor Of Cytokine Signaling 3), AGRP (Agouti-Related Protein) ou encore le gène codant pour la proopiomélanocortine (POMC), le précurseur de l'ACTH, de la β endorphine et des Hormones MélanoStimulantes (MSH) α et β . SOCS3 est une protéine suppresseur général du signal des cytokines ; l'Agouti Related Protein (AGRP) est un peptide synthétisé par les neurones du Noyau Arqué hypothalamique et coexprimé avec le neuropeptide Y (NPY). La β endorphine et α MSH, qui se lie au Récepteur MélanoCortine 4 (MC4R) et AGRP et NPY sont orexigènes La leptine stimule l'expression des peptides anorexigènes et inhibe celle de NPY et d'AGRP, directement et via les neurones Gamma-Amino- Butyrate (GABA)-ergiques. Elle complète l'action centrale de l'insuline. Cette action sur les centres de l'appétit est doublée d'une action positive sur la dépense énergétique via le système nerveux périphérique sympathique qui grâce à la médiation par NPY active la graisse brune (178,179) (schémas 1 et 2).

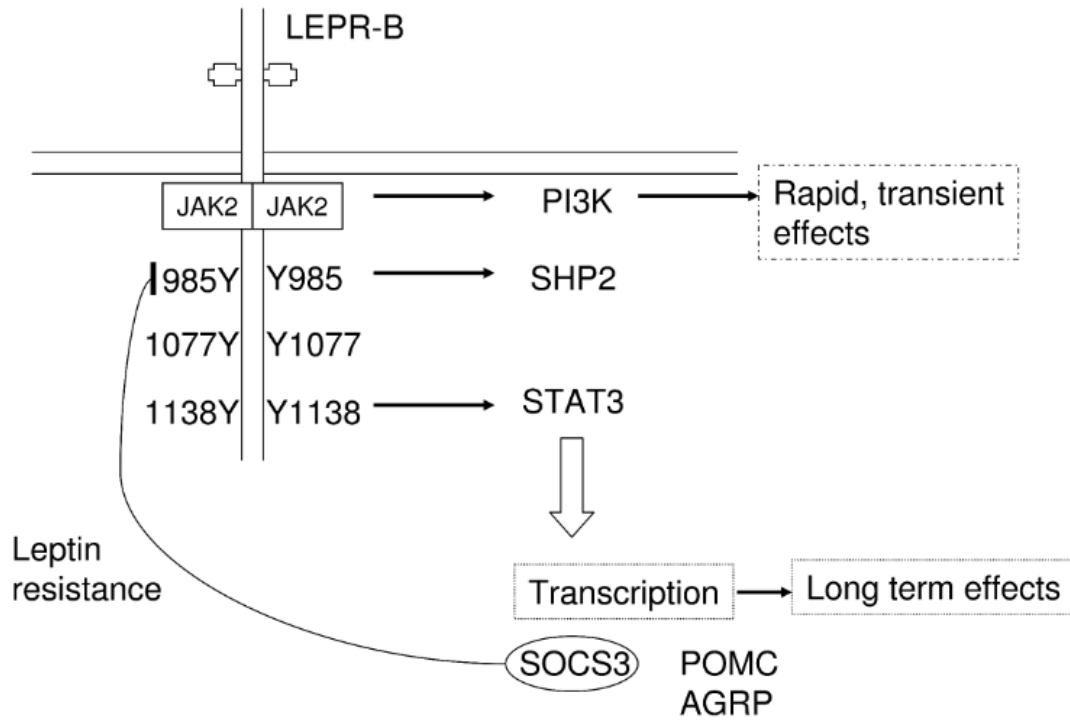


Schéma 1 : Mécanismes de transduction du signal après liaison de la leptine à son récepteur

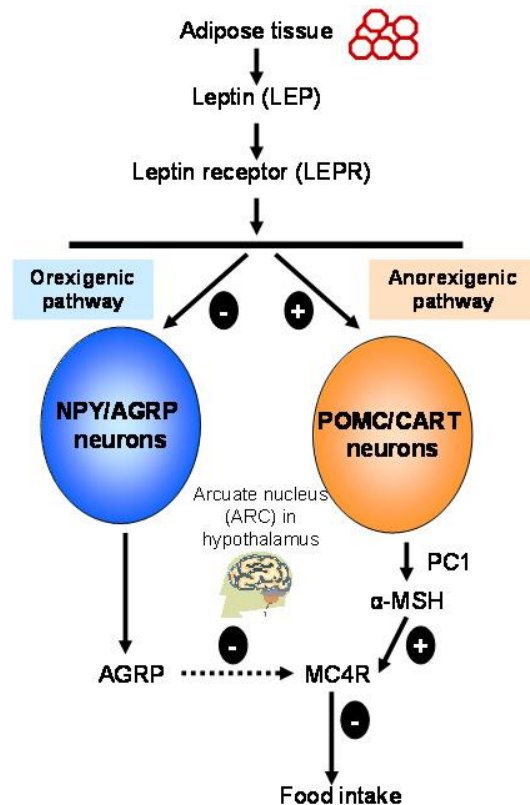


Schéma 2 : Schéma des voies leptinergiques du Noyau Arqué de l'hypothalamus

(178)

4. Actions physiologiques

a. Appétit et métabolisme énergétique

Du fait de l'action décrite précédemment, l'administration de leptine recombinante provoque une réduction drastique de la prise alimentaire et de l'obésité chez la souris *ob/ob* (180) et chez les patients porteurs d'une délétion homozygote du gène de l'hormone (181). A court terme, et chez l'homme normal, l'effet du jeûne est controversé : certains ont décrit une augmentation des concentrations plasmatiques de l'hormone (182), d'autres l'absence de modification de son expression au niveau du tissu sous-cutané (183). Dans la situation inverse, de surnutrition par ingestion d'un régime riche en graisses (« high fat »), la leptinémie baisse, tant chez le rat (184) que chez l'homme (185).

C'est ainsi que l'avènement de la leptine avait suscité de grands espoirs pour la thérapeutique de l'obésité commune. Malheureusement, contrairement au cas des animaux ou des humains porteurs d'une altération génétique de la sécrétion de leptine, l'administration périphérique de leptine réduit l'appétit de rats normaux, mais non de rats obèses « high fat » (186). Très tôt a émergé le concept de « résistance » à la leptine dans le cas de l'obésité commune, lié à la persistance d'une concentration plasmatique élevée de l'hormone (187). Plusieurs mécanismes ont été invoqués à son origine :

- La diminution du franchissement de la barrière hémato-encéphalique : la leptine est transportée par un mécanisme saturable par ses récepteurs dans le liquide céphalorachidien (LCR) à travers les plexus choroïdes (187,188). Or le quotient leptine LCR/leptine plasmatique est diminué chez les patients obèses par rapport aux non obèses (187). Parallèlement, chez

le rat « high fat », la signalisation hypothalamique de la leptine, incarnée par le facteur de transcription STAT3, est quasi totalement abaissée. L'administration périphérique de leptine ne corrige nullement ce défaut, à la différence de son administration dans les ventricules cérébraux (189).

- Un défaut intra-hypothalamique de la signalisation de l'hormone : son injection dans les ventricules cérébraux des animaux « high fat » provoque une réponse de l'expression hypothalamique de STAT3 moindre que chez les animaux témoins recevant une alimentation restreinte en graisses (189).

Ce défaut intrahypothalamique peut à son tour être expliqué par 2 mécanismes :

- une diminution de l'expression de ses récepteurs (190).
- une augmentation de la répression de la signalisation de l'hormone en aval par la surexpression en aval de facteurs de transcription négatifs, comme SOCS3 (191).

Une autre dimension de la résistance à la leptine réside dans sa probable transmission transgénérationnelle : la leptinémie du sang du cordon foetal humain est positivement corrélée à celle de la mère (192). Or l'administration néonatale de leptine à des rats, simultanément à lactation, pendant une courte période, provoque une résistance à la leptine avec hyperleptinémie, diminution de l'expression hypothalamique de ses récepteurs, augmentation de l'appétit, expansion de la graisse périviscérale (193). Il y a tout lieu de penser que la résistance à la leptine est programmée par l'obésité maternelle, génératrice d'hyperleptinémie foetale jusqu'au stade adulte.

b. Leptine et insuline

Il existe une stricte corrélation entre insulinémie et leptinémie, y compris chez l'enfant obèse comme non obèse (194). Il se pose alors la question de la direction de cette relation.

Effets de l'insuline sur la leptine :

De manière aiguë, la leptinémie n'est pas modifiée par l'administration aiguë d'insuline, lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique chez des enfants minces ou obèses (194). Par contre lorsque chez des adultes volontaires sains on pratique des clamps prolongés pendant 48 à 72 heures, la leptinémie et l'expression adipocytaire de son gène augmentent (195). Des manipulations diverses des doses d'insuline et de glucose perfusés pendant ces clamps montrent l'influence prédominante du métabolisme du glucose sur celle de l'insuline (196). L'hyperinsulinisme généré par l'insulinorésistance peut provoquer une hyperleptinémie, y compris après correction pour l'IMC : tel est le cas des parents au premier degré de diabétiques de type 2 (197).

Effets de la leptine sur la résistance à l'insuline :

Dans certains modèles pathologiques expérimentaux et humains l'insulinorésistance extrême avec absence de sécrétion de leptine est corrigée par l'administration substitutive de l'hormone: il en est ainsi de la délétion génétique du gène de l'hormone (180,181) et des lipoatrophies généralisées (198,199). Par ailleurs, chez le rat normal, la perfusion sous-cutanée de leptine augmente la sensibilité à l'insuline, ainsi qu'en atteste les clamps hyperinsulinémiques (200). Les

substrats de l'action insulinosensibilisatrice de la leptine reposent dans le muscle sur l'augmentation du transport du glucose par son transporteur GLUT4, en complément de l'insuline (201) et sur l'augmentation de la bêta oxydation des acides gras et la déplétion du contenu en triglycérides, en opposition avec l'insuline (202). La leptine est médiée dans ses effets musculaires par la kinase dépendant de l'AMP cyclique et se comporte ainsi comme un agoniste de l'adiponectine (203). Dans le foie la perfusion périphérique de leptine n'exerce pas d'effet global sur la production de glucose, du fait de l'équilibre entre l'inhibition de la glycogénolyse et la stimulation de la gluconéogenèse (204).

Si l'insuline augmente la sécrétion de leptine, et si la leptine diminue celle de l'insuline via l'insulinosensibilité, un rétrocontrôle négatif s'établit. Ainsi, en dehors de l'occurrence d'une perturbation, la concentration des deux hormones s'équilibre à un niveau stable, dépendant de l'IMC.

Effet de la leptine sur la sécrétion d'insuline

La leptine diminue la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas *in vitro* (176). De même, *in vivo*, chez le rat soumis à un clamp hyperinsulinémique hyperglycémique, l'administration intracérébroventriculaire, et non périphérique de leptine provoque une diminution de la sécrétion d'insuline, ce qui démontre que sur l'organisme entier la diminution de la sécrétion de l'insuline est médiée par le système nerveux central (204). Or, comme chez l'obèse, il existe une résistance centrale à la leptine (187,189), on peut en déduire que celle-ci tend à aggraver la carence insulinaire.

Leptine et diabète :

Dans le diabète de type 1 non traité, la leptinémie est basse et ne dépend pas du degré d'adiposité (205). Dans le diabète de type 1 traité et dans le diabète de type 2, moins carencé en insuline que le diabète de type 1, avant traitement, la leptinémie dépend plus de l'indice de masse corporelle que du facteur diabète (206,207).

c. Autres effets endocriniens**- Hypophyse :**

Les souris *Ob/Ob* et les humains porteurs d'un déficit complet en leptine ou un déficit dans le récepteur de l'hormone développent un déficit complet hypophysaire multiple, en hormone de croissance, en prolactine et en TSH, corrigé par l'administration de leptine recombinante(180,181,208,209). C'est surtout le déficit de l'axe reproductif, avec l'impubérisme qui a attiré l'attention, via le déficit en FSH/LH, également corrigé par l'administration de leptine (210). L'existence d'une aménorrhée dans l'anorexie mentale est bien connue. Frisch et Mc Arthur ont démontré qu'elle survenait en dessous d'un quotient poids par rapport à la taille, qui correspond environ à un pourcentage de masse grasse de 12% (211). Ainsi, la leptine est considérée comme l'intermédiaire essentiel entre les disponibilités énergétiques et l'axe reproductif (212). Quant à l'axe corticotrope, contrairement aux autres fonctions hypophysaires, il est déprimé par la leptine, dont l'administration prolongée diminue le nombre de cellules immunoréactives à l'ACTH chez la souris normale (213). Cette action transite au moins en partie par l'hypothalamus, dans la mesure où cette même administration diminue l'expression de l'hormone hypothalamique de libération de l'ACTH, le CRH, dans le noyau paraventriculaire (213).

- Ovaires :

A fortes concentrations, la leptine exerce *in vitro* de faibles effets inhibiteurs sur la prolifération et la sécrétion respectivement d'oestradiol et de progestérone de cellules de la *granulosa* et de la thèque interne en culture en présence d'IGF1 (214), effets qui s'effacent devant la puissante activité gonadotrope de l'hormone.

- Testicules :

De même, la leptine inhibe *in vitro* la synthèse basale de testostérone par des cellules de Leydig murines et ovines immatures, mais non par ces cellules rendues matures par une stimulation par les gonadotrophines chorioniques (215).

- Corticosurrénales :

L'action anticorticotrope de la leptine est renforcée par une action antisurrénalienne directe, la sécrétion de cortisol par des cellules corticosurrénales bovines diminuant *in vitro* en sa présence (216).

- Médullosurrénale :

La leptine stimule la prolifération de cellules chromaffines, ainsi que leur sécrétion de catécholamines *in vitro* (217).

d. Effets cardiovasculaires

De manière générale, l'observation de puits fenêtrés et de cornées de rats montre que la leptine favorise l'angiogénèse par la prolifération de l'endothélium vasculaire via les facteurs de croissance Fibroblast Growth Factor 3 (FGF3) et Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF) et les protéinases métalliques, qui dissolvent la matrice extracellulaire (218). L'utilisation de substances

antiangiogéniques montre que l'angiogénèse induite par la leptine favorise l'expansion du tissu adipeux (219). Cette action est cependant tempérée par un effet antiadipogénique direct (220).

Sur les vaisseaux, elle provoque chez le rat normal une vasodilatation à la fois dépendante et indépendante de l'oxyde d'azote (221). Cette action directe aigue contraste avec l'augmentation du tonus sympathique que son administration prolongée provoque et qui est responsable d'une tendance hypertensive (221). Elle est également responsable *in vitro* d'une prolifération des fibres musculaires lisses de la paroi artérielle (222). Stimulant l'enzyme mitochondrial acétylCoA-acétyl transférase, elle favorise l'accumulation d'esters de cholestérol dans les macrophages de la paroi artérielle, aboutissant à la constitution de cellules spumeuses, phase initiale de l'athérogénèse (223). En résumé, malgré son action sur la vasodilatation artérielle et sur la sensibilisation à l'insuline la leptine apparaît plutôt athérogène.

Au niveau des myocytes cardiaques, le déficit congénital en leptine provoque chez la souris une insuffisance myocardique (224). Expérimentalement, la leptine provoque une amélioration du volume et de la performance des myocytes cardiaques, qui pourrait servir de cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque (225).

e. Autres effets

- Rein

L'administration prolongée de leptine à des rats provoque une tubulopathie avec augmentation de l'excrétion de sodium et de protéines. L'expression des endothélines est augmentée et les effets de cette administration sont neutralisés par l'administration simultanée de losartan, un de leurs antagonistes (226).

- **Os :**

Chez l'enfant obèse ou non la densité minérale osseuse n'est pas corrélée à la concentration plasmatique de leptine (227). *In vitro*, elle stimule la prolifération et les fonctions d'ostéoblastes et d'ostéoclastes en coculture (228).

- **Cellules inflammatoires et immunitaires :**

L'ensemble des études portant sur la leptine, la fait apparaître comme une des cytokines inflammatoires, dont elle partage le mode de signalisation(229–233).

- **Effets sur le système nerveux central, le psychisme et les performances cognitives:**

Les souris *ob/ob* sont caractérisées par un défaut d'afférents au Noyau Arqué de l'hypothalamus, régulateur central du métabolisme énergétique. L'administration de leptine pendant la période néonatale, qui représente une période critique, avec un pic de sa concentration plasmatique, rétablit ces connections, mais non une administration plus tardive (234). Caractérisées par l'expression de la forme longue du récepteur de la leptine, les zones sensibles à l'hormone dans la période néonatale sont impliquées dans le métabolisme énergétique (Noyaux Arqué, Ventromédian et Dorsomédian, Aire Hypothalamique Latérale), dans la reproduction (Noyaux Préoptique et Prémamillaire Ventral). En dehors de l'hypothalamus, le marquage est retrouvé dans le noyau du faisceau solitaire, qui contrôle la vasomotricité et dans certaines zones du cortex et de l'hippocampe (235). Expérimentalement, la leptine, impliquée dans la gestion du stress, semble lutter contre l'anxiété. (236–238).

II. Matériels et méthodes

A. Objectifs

1. Objectif principal

Examiner s'il existe une différence de la concentration plasmatique d'adiponectine et/ou de leptine entre des enfants obèses sensibles ou résistants à l'insuline. L'indice statique d'insulinorésistance sera ajusté pour les principaux déterminants environnementaux et la classification en sensible ou résistant à l'insuline résultera d'une comparaison avec une population normale d'enfants.

2. Objectifs secondaires

a) Etablir les normes de l'indice d'insulinorésistance et le comparer aux données de la littérature.

b) Evaluer les relations entre les concentrations plasmatiques de leptine et d'adiponectine avec l'indice d'insulinorésistance d'une part, les éléments du syndrome métabolique d'autre part et, le cas échéant, explorer si ces deux hormones sont reliées aux éléments du syndrome métabolique indépendamment de l'insulinorésistance.

B. Méthode et population

1. Méthode

L'obésité et la maigreur ont été définies en utilisant les mêmes critères que Mellerio *et al.* (50): les enfants dont l'IMC était supérieur au centile équivalent à un IMC adulte de 30 kg/m², et les enfants dont l'IMC était inférieur au centile équivalent à un IMC adulte de 17 kg/m², respectivement (Cole *et al.*, BMJ 2000; Cole *et al.*, BMJ

2007, cités dans Mellerio *et al.*) (30,239). L'indice de corpulence est exprimé en Kg/m². La taille est exprimée en DS par rapport au sexe et à l'âge, en comparaison avec la population générale. La puberté est évaluée selon la cotation de Tanner et Whitehouse. Les pressions artérielles diastoliques et systoliques sont mesurées au repos par l'appareil Dynamap à 3 reprises, la moyenne de ces 3 mesures étant retenue.

Biologiquement, après prélèvement à jeun, la glycémie est mesurée par une méthode enzymatique à l'hexokinase, le cholestérol total par une méthode enzymatique CHOD-PAP, la fraction HDL du cholestérol par méthode homogène avec détergent sélectif et accélérateur, la fraction non HDL du cholestérol, dite LDL, calculée à partir du cholestérol total et de l'HDL-cholestérol, les triglycérides par une méthode enzymatique GPO-PAP. L'insulinémie est mesurée par méthode immunoradiométrique (trousse Immunotech France).

L'indice d'insulinorésistance statique HOMA-IR et l'indice dynamique, dit de Matsuda, basé sur une épreuve dynamique d'hyperglycémie provoquée par voie orale, sont calculés selon les formules classiques (voir paragraphe IA2) (20,240).

L'adiponectine a été mesurée à New York par l'anticorps élaboré par P Scherer, kit Linco research et la leptine par méthode ELISA (kit Linco, Saint Charles, Mo).

2. Population

La population de référence était représentée par des enfants de 8 à 18 ans de deux villes proches situées dans le département du Nord, Fleurbaix et Laventie, mi-rurales et mi-urbaines. Elles ont servi à établir des données générales de la santé métabolique d'une population générale puis ont fait l'objet d'études interventionnelles

dans le cadre des études dites FLVS (Fleurbaix Laventie- Ville Santé). Les enfants obèses et maigres de cette population ont été exclus de l'étude (241).

Les obèses ont été recrutés par différents services d'endocrinologie pédiatrique, notamment celui du centre régional et universitaire de Lille, mais aussi d'autres hôpitaux ainsi que directement à partir des familles après plusieurs campagnes d'annonces.

L'anamnèse familiale de diabète, d'obésité ou de diabète de type 2 et les données phénotypiques tant anthropométriques que biologiques ont été recueillies sur une base de données dite OBE (Obésité de l'Enfant) dans le Laboratoire de Génétique des Maladies Multifactorielles à l'Institut Pasteur de Lille (UMR 8199), dirigé par le Professeur Philippe Froguel.

Dans les deux cohortes, les enfants sont âgés entre 8 et 18 ans. La répartition des âges dans FLVS et OBE est représentée sur la figure 2.

Les données concernant les 2 populations sont consignées sur le tableau 2. Il y avait 463 enfants répartis dans 265 familles différentes (cohorte FLVS), et 850 enfants répartis dans 602 familles différentes (cohorte OBE), respectivement. Les caractéristiques anthropométriques et biologiques des 2 cohortes sont consignées sur le tableau 2. En ce qui concerne les mesures de la leptine et de l'adiponectine, 423 patients obèses avaient bénéficié d'un dosage de la première, dont 276 simultanément d'un dosage de la seconde.

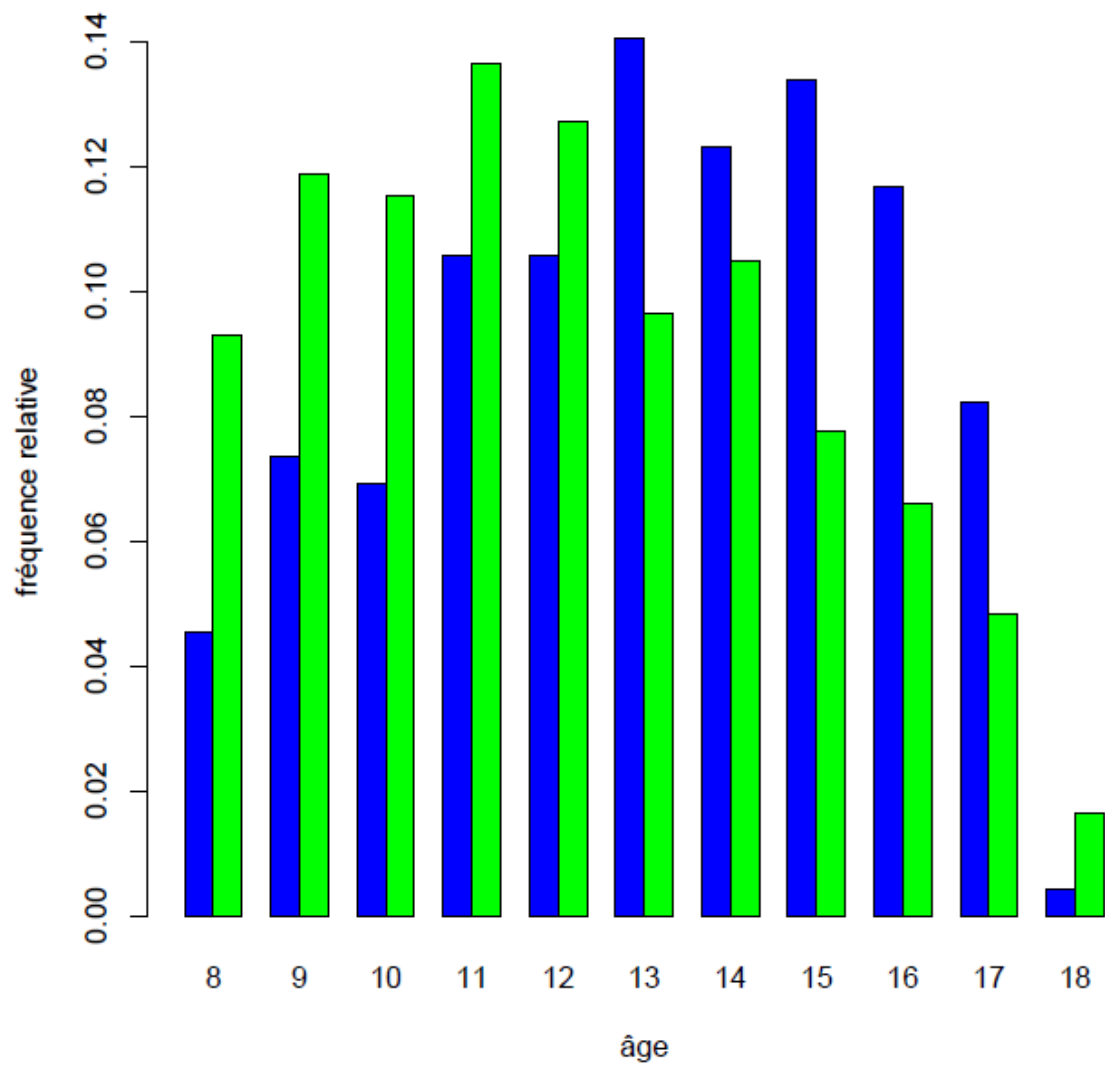


Figure 2 : Répartition de l'âge des enfants dans les cohortes FLVS (bleu) et OBE (vert)

Variable	FLVS (n = 463)	OBE (n = 850)	Valeur-p
% de garçons	51,0	49,6	0,64
Age (ans)	13,5 ± 2,6	12,0 ± 2,7	< 2.2 x 10 ⁻¹⁶
IMC (kg/m²)	18,7 ± 2,9	29,2 ± 6,3	< 2.2 x 10 ⁻¹⁶
G0 (mmol/L)	4,7 ± 0,4	5,0 ± 0,5	< 2.2 x 10 ⁻¹⁶
G120 (mmol/L)	ND	5,6 ± 1,1	ND
Insulinémie (mUI/L)	6,0 ± 3,5	15,2 ± 12,0	< 2.2 x 10 ⁻¹⁶
HOMA-IR	1,28 ± 0,81	3,38 ± 2,78	< 2.2 x 10 ⁻¹⁶
Indice de Matsuda	ND	109,21 ± 232,42	ND
HDL-chol (mmol/L)	ND	1,3 ± 0,3	ND
LDL-chol (mmol/L)	ND	3,21 ± 0,85	ND
Trigly (mmol/L)	ND	1,08 ± 0,5	ND
PAS (mm Hg)	ND	115,2 ± 13,9	ND
PAD (mm Hg)	ND	70,0 ± 11,6	ND
Leptine (ng/mL) †	ND	27,7 ± 16,1	ND
Adiponectine(µg/mL) ‡	ND	6,8 ± 3,0	ND

Tableau 1 : G0 et G120 : glycémie à T0 et T120 d'une HGPO ; HDL-chol = HDL-cholestérol ; LDL-chol : LDL-cholestérol ; Trigly = Triglycérides ; PAS = Pression

Artérielle Systolique ; PAD = Pression Artérielle Diastolique

† n = 423; ‡ n = 287

3. Outils d'analyses statistiques

L'analyse statistique a retenu des modèles mixtes pour tenir compte de la dépendance entre enfants d'une même famille. Le modèle linéaire mixte représente une extension de la régression linéaire classique, puisqu'il permet de mieux estimer la variabilité entre des sujets apparentés. Les variables retenues pour ajustement de l'HOMA-IR ont été l'âge, l'âge au carré (pour tenir compte de la relation non-linéaire entre HOMA-IR et âge), le sexe et l'IMC. Le stade de développement pubertaire (TANNER) n'a pas été retenu car il n'apportait rien à l'ajustement après inclusion de l'âge, du sexe et de l'IMC. Toutes les analyses statistiques ont été produites à l'aide du logiciel R (R Core Team (2013)).

III. Résultats

A. Les sujets

Il existait une différence de moyenne d'âge entre les deux populations de même qu'une différence de distribution de l'âge (figure 2) .Comme on pouvait s'y attendre, l'IMC, la glycémie à jeun, l'insulinémie et HOMA-IR différaient entre les deux populations.

B. HOMA-IR

En utilisant les 3^{ème} et 97^{ème} percentiles du log(HOMA-IR) dans FLVS, 15 enfants dans OBE appartenaient à la classe hypersensibilité à l'insuline.

Les distributions du log(HOMA-IR) étaient très différentes entre les 2 cohortes (figure 3-4).

Quelques percentiles de la distribution du log(HOMA-IR) étaient utilisés pour déterminer des classes d'enfants dans OBE. Pour log(HOMA-IR) brut dans FLVS, le 3^{ème} percentile, la médiane et le 97^{ème} percentile valaient -1,211, 0.128 et 1.090, respectivement Pour log(HOMA-IR) brut dans OBE, le 3^{ème} percentile, la médiane et le 97^{ème} percentile valaient -0.619, 0,973 et 2,267, respectivement.

Ensuite, nous avons ajusté HOMA-IR selon le sexe, l'âge, l'âge au carré et l'IMC.

Pour HOMA-IR ajusté dans FLVS, le 3^{ème} percentile, la médiane et le 97^{ème} percentile valaient -0,612, 0,107 et 0,689, respectivement. Pour HOMA-IR ajusté

dans OBE, le 3^{ème} percentile, la médiane et le 97^{ème} percentile valaient 0,145, 0,927 et 1,752, respectivement.

Le sexe, l'âge (âge + âge au carré) et l'IMC expliquaient respectivement 6,2%, 34,9% (17,9% + 17%) et 26,7% de la variance dans la cohorte FLVS et 2,5%, 29,2% (14,6% + 14,6%) et 32,2% de la variance dans la cohorte OBE.

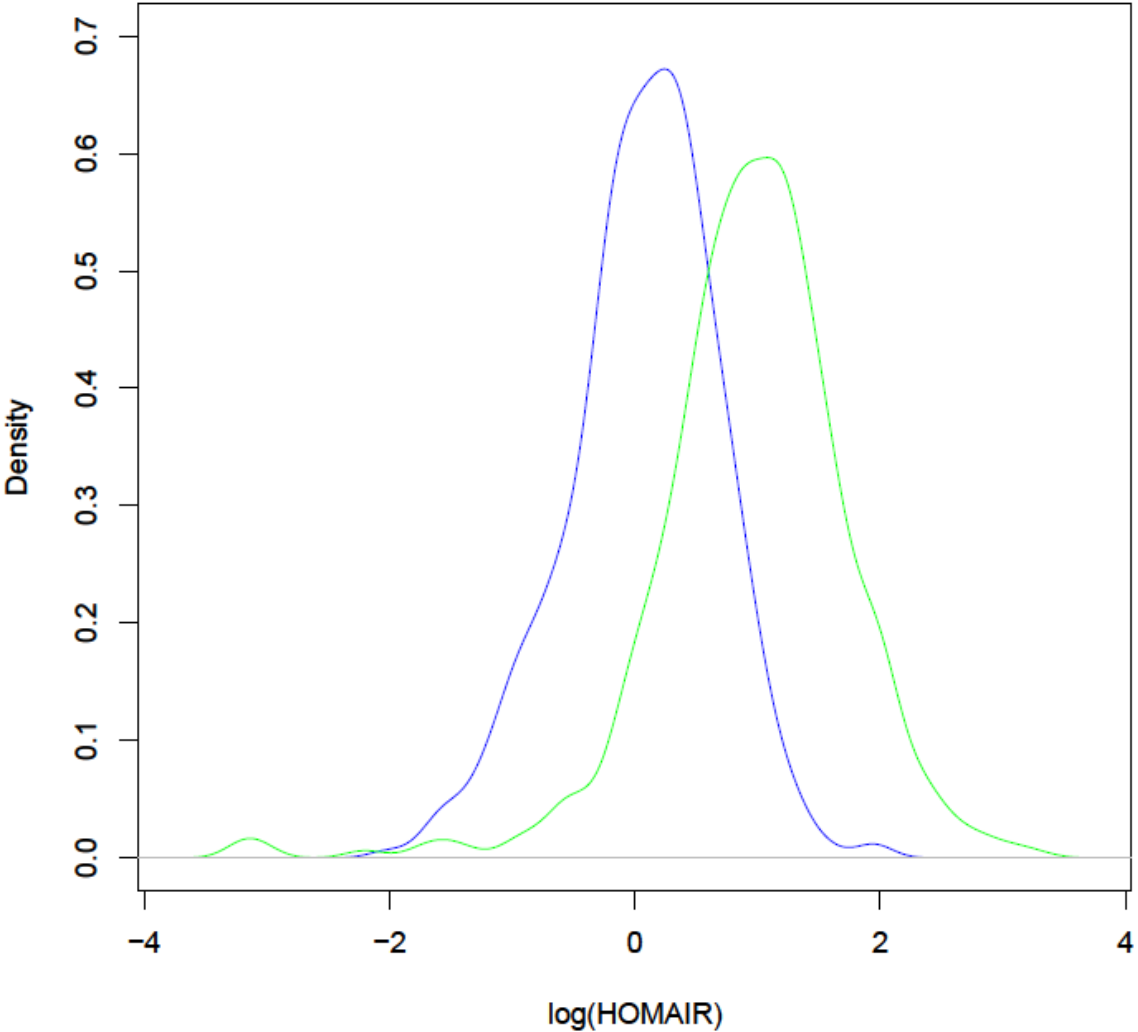


Figure 3 : Distribution de log(HOMA-IR) brut

Légende :

Bleu : cohorte FLVS; vert : cohorte OBE

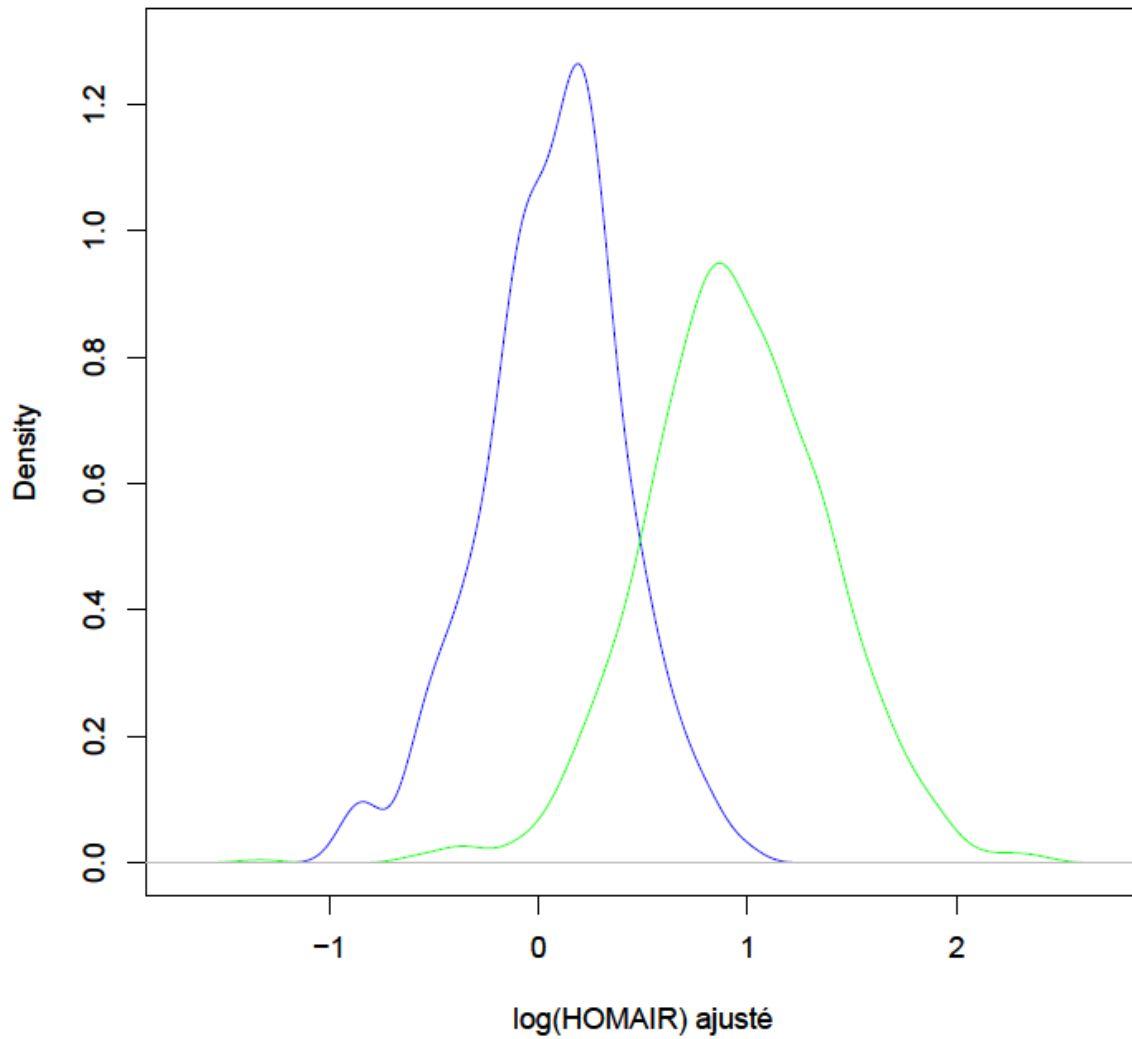


Figure 4 : Distribution de log(HOMA-IR) ajusté selon l'âge, l'âge au carré, le sexe et l'IMC.

Légende :

Bleu : cohorte FLVS; vert : cohorte OBE

C. Corrélations entre les différentes variables

Dans cette section C, toutes les analyses ont été produites en considérant les 276 enfants de la cohorte OBE pour lesquels la leptine et l'adiponectine ont été mesurées.

1. Corrélations brutes

Dans le tableau 3, une transformation logarithmique a été appliquée sur les variables BMI, TG, HOMA-IR, leptine et adiponectine avant le calcul des corrélations.

	IMC	TG	HDL	HO-IR	HO-IR ajusté	G0	G120	PAS	PAD	leptin	adipo
IMC	1										
TG	0.279	1									
HDL	-0.448	-0.381	1								
HO-IR	0.382	0.301	-0.237	1							
HO-IR ajusté	0.673	0.276	-0.347	0.805	1						
G0	0.098	0.070	-0.042	0.247	0.185	1					
G120	0.195	0.291	-0.171	0.265	0.214	0.343	1				
PAS	0.405	0.168	-0.188	0.168	0.283	-0.011	0.093	1			
PAD	0.219	0.096	-0.036	0.118	0.150	0.066	0.087	0.649	1		
leptin	0.551	0.253	-0.181	0.408	0.514	0.050	0.210	0.186	0.120	1	
adipo	-0.276	-0.187	0.266	-0.212	-0.215	-0.127	-0.177	-0.161	-0.019	-0.058	1

Tableau 3 : corrélations entre les différentes variables dans la cohorte OBE

Légende :

- TG : Triglycérides, HDL : HDL-cholestérol
- HO-IR : HOMA-IR, HO-IR ajusté : HOMA-IR ajusté
- G0 : glycémie à T0 (min), G120 : glycémie à T120 (min) d'une HGPO

- PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique

- leptin : leptinémie ; adipo : adiponectinémie

En rouge : les corrélations significativement différentes de 0 (valeurs-p < 0,05).

On notait ainsi une corrélation significativement positive entre l'IMC et HOMA-IR, la glycémie au temps 120' de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, les triglycérides, les pressions artérielles systolique et diastolique et significativement négative entre HOMA-IR et la fraction HDL du cholestérol de même que l'adiponectine. Parallèlement, HOMA-IR était corrélé positivement avec la glycémie aux temps 0 et 120, les triglycérides, la pression artérielle systolique et la leptine et négativement avec l'HDL-cholestérol et l'adiponectine.

La corrélation, positive, entre la leptine et HOMA-IR est représentée graphiquement sur la figure 5 et celle, négative, entre l'adiponectine et HOMA-IR sur la figure 6.

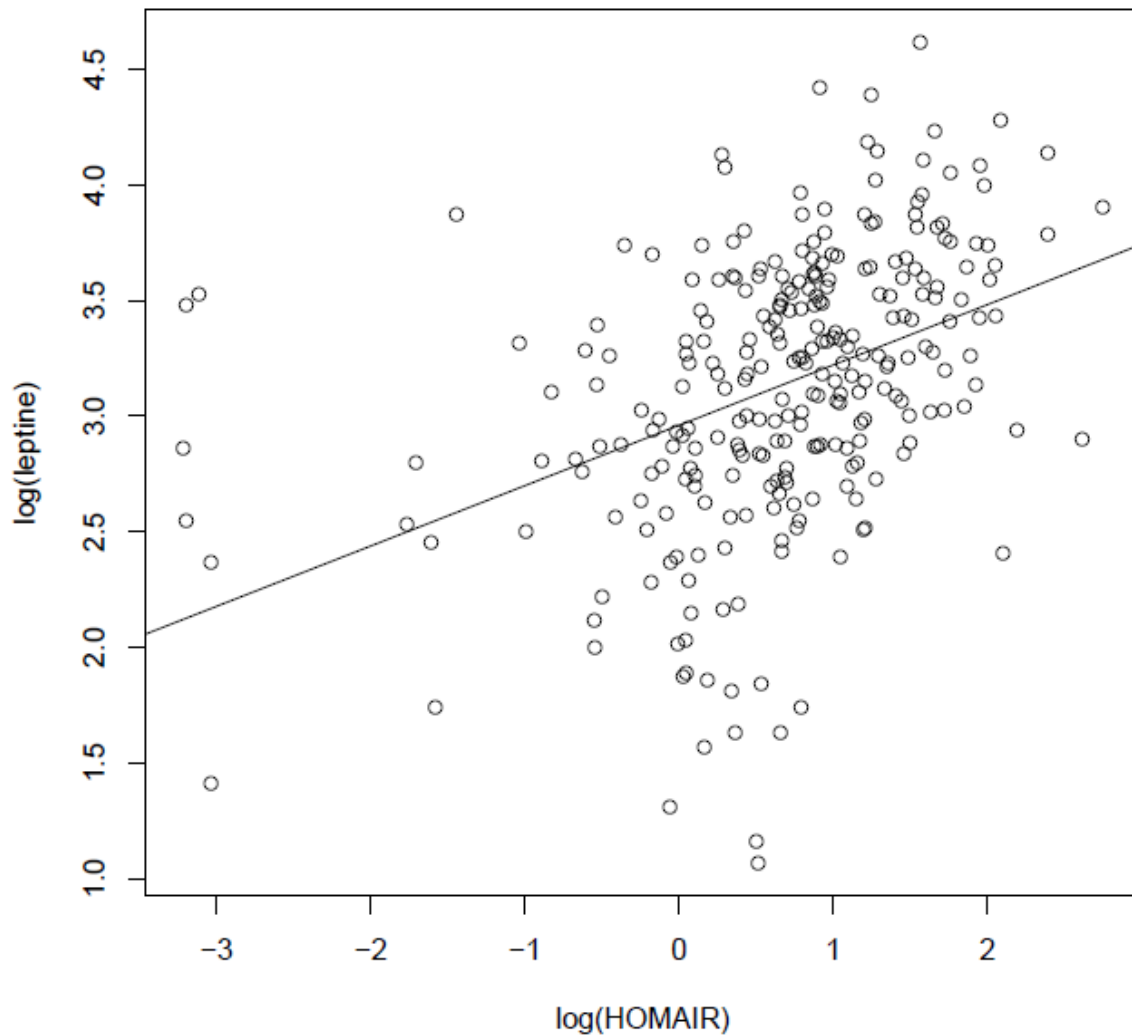


Figure 5 : Corrélation entre le logarithme de HOMA-IR et celui de la leptine ($r=0,408$).
En enlevant les 6 observations de $\log(\text{HOMA-IR})$ près de -3, le coefficient de corrélation devenait plus fort ($r = 0,440$).

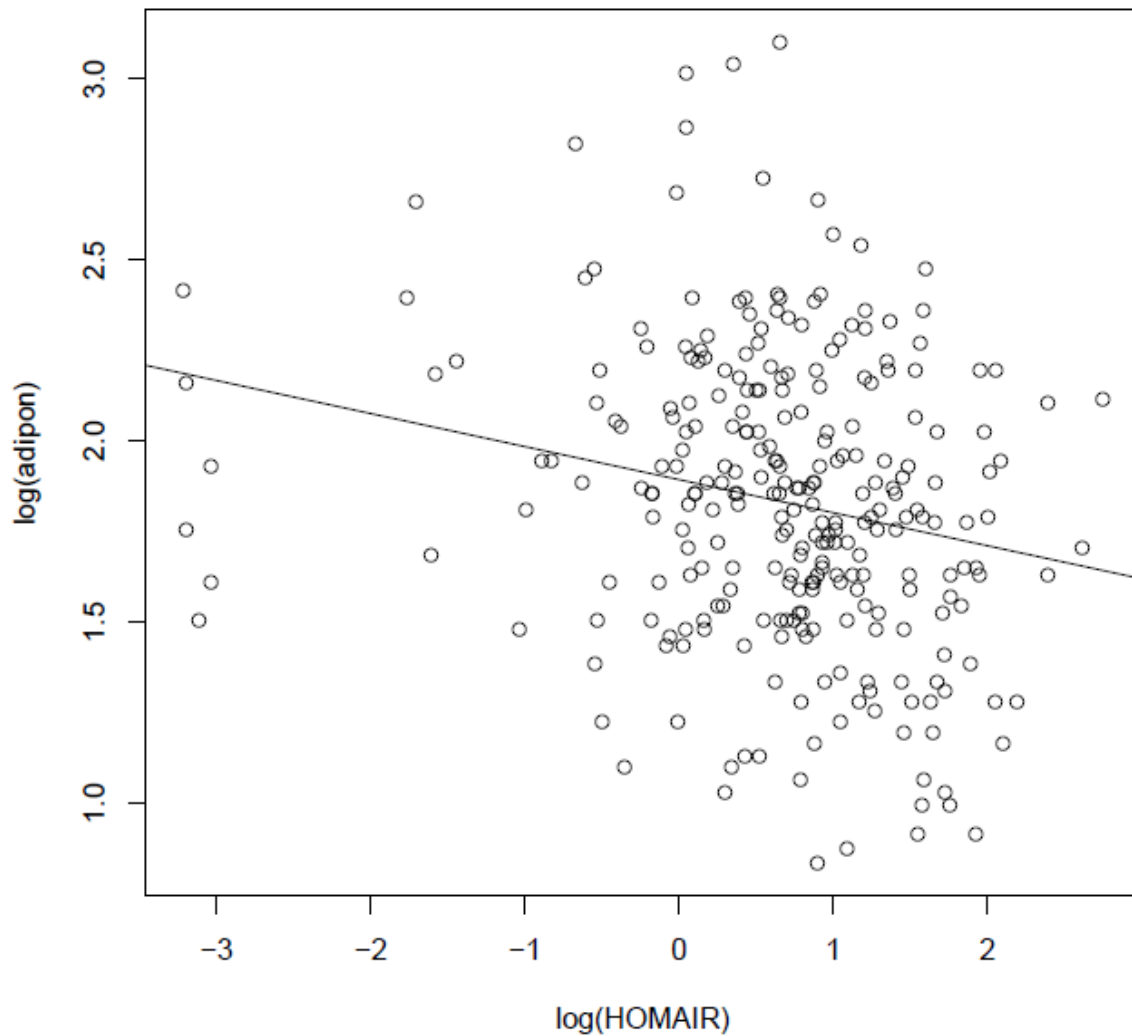


Figure 6 : corrélation entre le logarithme de HOMA-IR et celui de l'adiponectine ($r = -0,212$). En enlevant les 6 observations de log(HOMA-IR) près de -3, le coefficient de corrélation devenait plus fort ($R = -0,247$).

2. Corrélations ajustées

a. Corrélations entre HOMA-IR ajustées pour le sexe, l'âge et l'IMC et leptine, d'une part, et adiponectine d'autre part

Lorsque l'on ajustait HOMA-IR pour le sexe, l'âge et l'IMC, la corrélation HOMA-IR-leptine et la corrélation HOMA-IR – adiponectine se renforçaient (figure 7 et 8).

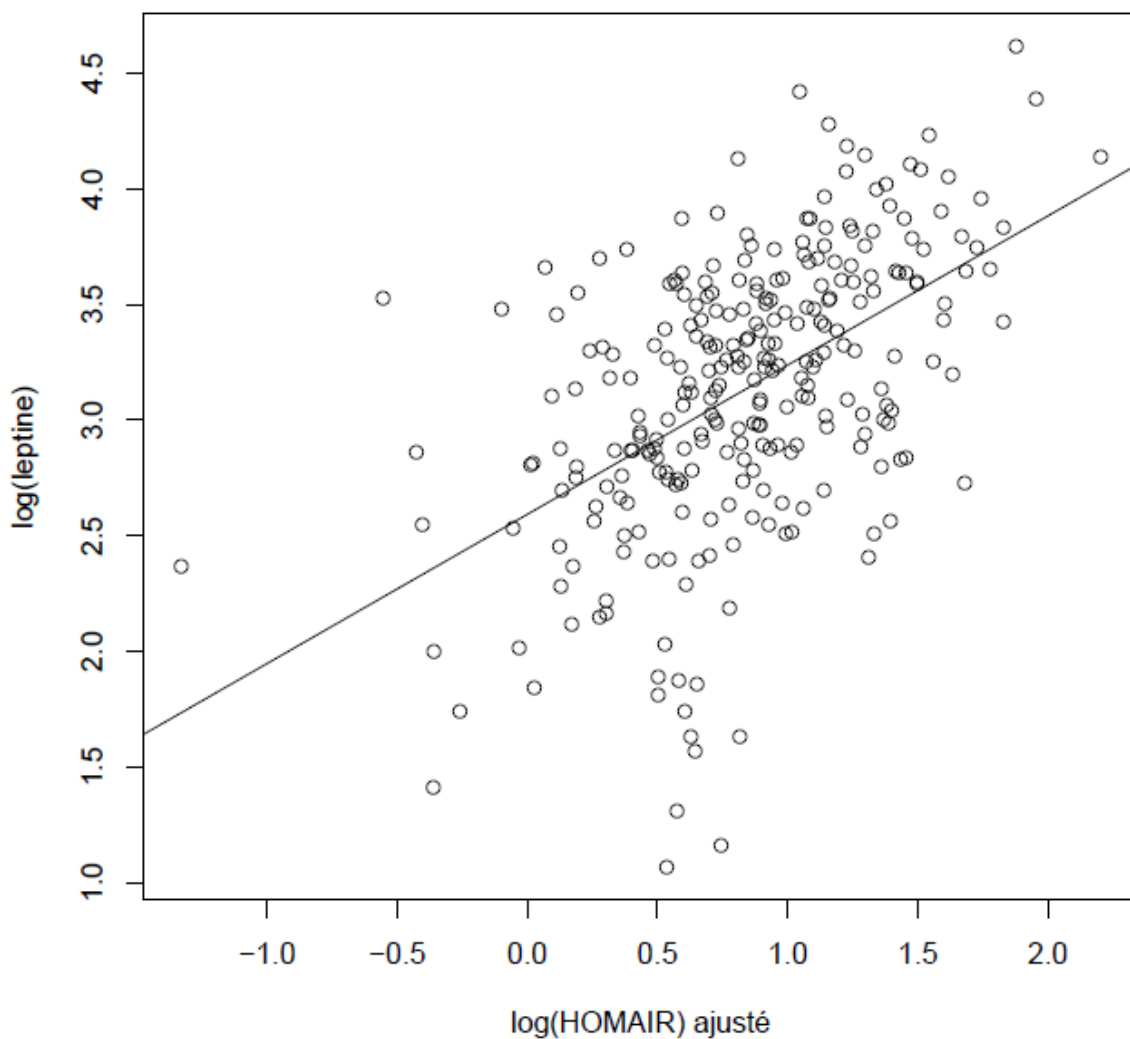


Figure 7 : Distribution de log(leptine) en fonction de log(HOMA-IR) ajusté

$$(r = 0,514)$$

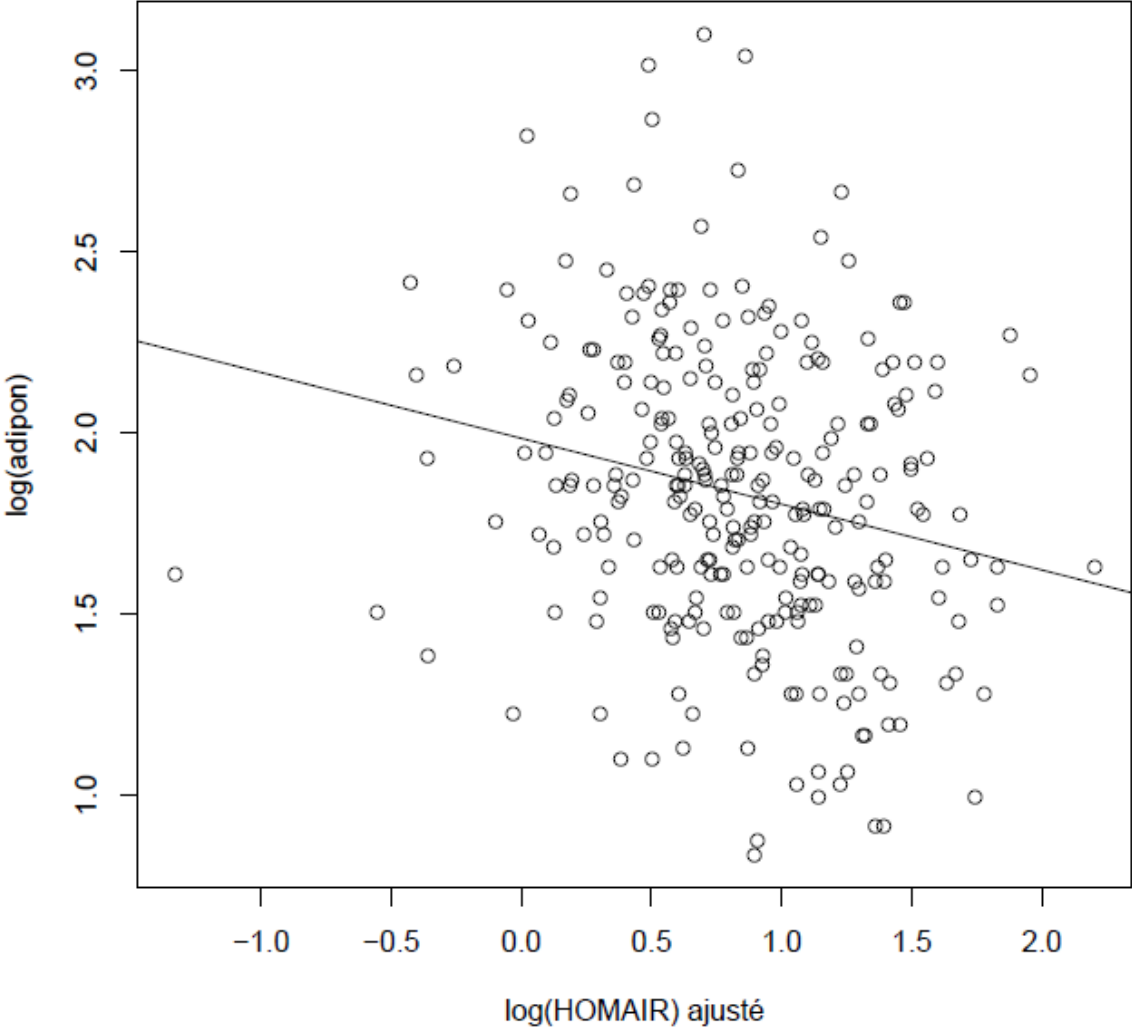


Figure 8 : Distribution de log(adiponectine) en fonction de log(HOMA-IR) ajusté

($r = -0,215$)

b. Corrélations des éléments du syndrome métabolique avec la leptine et l'adiponectine après ajustement par le sexe, l'âge, l'IMC et HOMA-IR

Les corrélations ainsi définies sont représentées sur le tableau 4. On notait une corrélation significativement positive de la leptine avec le logarithme des triglycérides, l'aire sous la courbe de la glycémie lors d'une épreuve d'hyperglycémie par voie orale (HGPO), la glycémie à la 120^{ème} minute lors de l'HGPO et les pressions artérielles systolique, et diastolique, négative avec le cholestérol HDL et l'absence de corrélation avec le cholestérol LDL et avec la glycémie au temps 0 de l'HGPO. Avec l'adiponectine ajustée, les corrélations étaient négatives avec le logarithme des triglycérides, le cholestérol LDL, l'aire sous la courbe et les valeurs aux temps 0 et 120' lors de l'HGPO, la pression artérielle systolique était positive avec le cholestérol HDL et non significative avec la pression artérielle diastolique. Ainsi, les corrélations entre l'adiponectine et la leptine semblaient partiellement indépendantes de l'insulinorésistance.

	logTG G	HDL	LDL	Gly ASC	G0	G120	PAS	PAD	Leptin*	Adipo*
logTG	1									
HDL- chol	-0.381	1								
LDL- chol	0.456	-0.112	1							
Gly ASC	0.323	-0.222	0.224	1						
G0	0.070	-0.042	0.008	0.499	1					
G120	0.291	-0.171	0.273	0.680	0.343	1				
PAS	0.168	-0.188	0.005	0.148	-0.011	0.093	1			
PAD	0.096	-0.036	0.041	0.131	0.066	0.087	0.649	1		
Leptin*	0.279	-0.274	0.081	0.251	0.057	0.229	0.210	0.132	1	
Adipo*	-0.254	0.315	-0.123	-0.229	-0.172	-0.154	-0.346	-0.109	-0.238	1

Tableau 4 : Corrélations des éléments du syndrome métabolique avec la leptine et l'adiponectine après ajustement par le sexe, l'âge, l'IMC et HOMA-IR

En rouge : les corrélations significatives (valeurs-p < 0,05).

(TG = triglycérides ; chol = cholestérol ; Gly ASC = aire sous la courbe lors d'une épreuve HGPO ; G0 = glycémie au temps 0 et G120 = glycémie à la 120^{ème} minute lors d'une HGPO ; PAS = Pression Artérielle Systolique ; PAD = Pression Artérielle Diastolique).

3. Comparaison entre les classes d'insulinosensibilité

Nous avons dénommé les sujets OBE caractérisés par un indice HOMA-IR ajusté inférieur au 3^{ème} percentile pour les témoins FLVS prédisposés à l'hypersensibilité à l'insuline (IS), ceux avec un indice HOMA-IR compris entre le 3^{ème} et le 97^{ème} percentile « insulino-neutres » (IN), ceux dont cet indice est supérieur au 97^{ème} percentile pour FLVS prédisposés à l'insulinorésistance (IR). Sur un total de 276 enfants obèses, 1 seul appartenait à la sous-classe IS, si bien que cette sous-classe ne sera pas prise en compte, 100 enfants (36,2 %) appartenait à la sous-classe IN et 175 enfants (63,4 %) à la sous-classe IR.

La comparaison des paramètres anthropométriques entre les sous-classes IN et IR est rapportée sur le tableau 5. La sous-classe IR était significativement moins riche en garçons, plus âgée, plus obèse que son homologue IN. Elle comportait par rapport à son homologue des glycémies de base et à la 120^{ème} minute plus élevées, une aire sous la courbe de glycémie plus élevée, un HDL cholestérol moins élevé, un LDL cholestérol et des triglycérides plus élevés. Fait essentiel, la leptinémie était plus élevée et l'adiponectinémie plus basse dans la sous classe IR comparativement à la sous-classe IN.

Variable	I R (n = 175)	I N (n = 100)	Valeur-p
% de garçons	42,9	70,0	$1,5 \times 10^{-5}$
Age (ans)	$12,9 \pm 2,4$	$11,0 \pm 3,0$	$1,6 \times 10^{-7}$
IMC (kg/m²)	$31,9 \pm 5,9$	$26,0 \pm 3,7$	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Gly T0	$5,1 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,5$	$1,4 \times 10^{-3}$
Gly T120	$5,9 \pm 1,0$	$5,4 \pm 0,8$	$2,5 \times 10^{-4}$
Insulinémie	$15,5 \pm 9,5$	$5,8 \pm 3,5$	$< 2,2 \times 10^{-16}$
HOMA-IR	$3,52 \pm 2,28$	$1,24 \pm 0,75$	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Gly ASC	$25,62 \pm 4,13$	$23,23 \pm 3,30$	$9,2 \times 10^{-6}$
Matsuda	$79,54 \pm 51,17$	$328,76 \pm 665,78$	$5,3 \times 10^{-11}$
Hdl-chol	$1,23 \pm 0,28$	$1,40 \pm 0,31$	$7,2 \times 10^{-6}$
LDL-chol	$3,37 \pm 0,79$	$3,24 \pm 0,95$	0,2696
Trigly	$1,14 \pm 0,57$	$0,91 \pm 0,46$	$2,6 \times 10^{-4}$
PAS	$118,6 \pm 11,8$	$113,0 \pm 12,1$	$2,8 \times 10^{-4}$
PAD	$68,1 \pm 11,4$	$65,5 \pm 12,8$	0,0961
Leptine	$31,8 \pm 15,5$	$18,8 \pm 10,1$	$1,6 \times 10^{-13}$
Adipon	$6,4 \pm 2,9$	$7,5 \pm 3,1$	$1,2 \times 10^{-3}$

Tableau 5 : Moyennes et écart-types des classes « insulino-neutres » (IN) et « prédisposés à l'insulinorésistance » (IR), en utilisant les 3^{ème} (-0.6117628) et 97^{ème} (0,6888740) percentiles du HOMA-IR ajusté dans la cohorte FLVS.

Dans le calcul de la valeur-p des tests-t (classe IN vs IR), une transformation logarithmique a été appliquée aux variables BMI, insulinémie, HOMA-IR, Matsuda, triglycéride, leptine et adiponectine.

Légende :

- Gly : Glycémie en mmol/L à T0 et T120 d'une HGPO
- Insulinémie en mUI/L
- Gly ASC : aire sous la courbe glycémie (mmol/L)
- HDL-chol en mmol/L et LDL-chol en mmol/L
- Trigly : Triglycérides en mmol/L
- PAS et PAD : pression artérielle systolique et diastolique en mmHg
- Leptine en ng/ml
- Adipon : adiponectine en $\mu\text{g/ml}$

IV. Discussion

A. Constitution des cohortes

Il s'agit d'une étude rétrospective, si bien que les témoins n'ont pas été appariés aux patients. Ceci peut expliquer les différences de distribution d'âge entre les cohortes FLVS et OBE, ainsi que les différences de sex ratio et d'âge moyen entre les sous-classes IN et IR. Le sexe explique 6,2% et l'âge (âge+âge au carré) 34,9% de HOMA-IR brut dans la cohorte FLVS et 2,5% et 29,2% respectivement dans la cohorte OBE. Une des limites de cette étude est donc représentée par la différence de distribution de l'âge dans les deux cohortes. Nous comptons développer le Z score de HOMA-IR ajusté pour contourner cet obstacle.

B. Dosages hormonaux

1. Insuline

Les différentes trousse de dosage de l'insuline donnent des résultats différents et, qui plus est non linéairement interconvertibles (242), ce qui peut gêner la comparaison des chiffres de l'insulinémie avec ceux des publications de la littérature.

2. Leptine

La leptine subit un rythme nyctéméral, avec un nadir diurne et un pic nocturne (155). Cependant, les prélèvements ont constamment été réalisés vers 8-9h, à jeun, ce qui permet de court-circuiter le problème de ce rythme. En outre, la leptine circule dans le plasma liée à son récepteur soluble, susceptible de moduler sa biodisponibilité et sa bioactivité (243).

3. Adiponectine

L'anticorps servant au dosage de l'adiponectine représente le prototype de référence, secondairement commercialisé. L'adiponectine subit un rythme nyctéméral inverse de celui de la leptine, avec une chute nocturne, mais là encore l'uniformité de l'horaire de prélèvement prévient les erreurs liées aux rythmes chronobiologiques. Sa forme de haut poids moléculaire s'avère biologiquement plus active expérimentalement *in vitro* et *in vivo* (75). Chez l'homme, il a été publié que l'adiponectine de haut poids moléculaire circulante possède un plus grand pouvoir prédictif positif et négatif à l'égard de l'insulinorésistance que l'adiponectine totale (aire sous la courbe ROC 0,713 vs 0,615)(244), mais cette différence est faible et non retrouvée par d'autres auteurs, que ce soit par l'intermédiaire des courbes ROC (245) ou en corrélations multiparamétriques (246).

C. Indices d'insulinorésistance

1. Pertinence

a. HOMA-IR

Les indices statiques de sensibilité à l'insuline, comme HOMA-IR, sont bien corrélés à celui de référence fourni par le CHE, y compris chez l'enfant (247). On estime actuellement que 55 % à 65 % de la variance de la sensibilité à l'insuline déterminée par le CHE peut l'être par ces index. Le coefficient de variation intra-sujet du HOMA-IR est de l'ordre de 20 % et correspond à celui, physiologique, de l'insulinémie. Ces index se sont avérés intéressants dans l'évaluation du risque de diabète de type 2. Il est cependant important de connaître leurs limites : d'abord, il n'y a pas de normalisation des techniques de dosage d'insuline, comme déjà indiqué,

d'où l'intérêt de la centralisation des dosages dans les études multicentriques ; ensuite, ils peuvent être pris en défaut lorsque le prélèvement sanguin n'est pas réalisé chez un sujet en état stable comme à la suite d'un régime hypocalorique, d'un programme d'entraînement ou si le diabète de type 2 est franchement déséquilibré. Leur corrélation avec le CHE est significativement supérieure dans les situations d'insulinorésistance importante par rapport aux sujets témoins normoglycémiques (24). Il est probable que les faibles variations de l'insulinémie et de la glycémie à jeun, présentes dans la population normale, ne soient pas suffisantes pour rendre compte de la variabilité importante de la sensibilité à l'insuline (248). HOMA-IR est bien corrélé avec l'utilisation musculaire du glucose statiquement et dynamiquement (249).

b. Indices dynamiques (Indice de Matsuda)

Outre l'estimation de l'insulinorésistance hépatique déterminée à partir des premiers prélèvements à jeun à T0 de l'HGPO, la sensibilité à l'insuline estimée au cours de l'épreuve dynamique d'hyperglycémie provoquée par voie orale est un bon reflet de la sensibilité musculaire (250). Chez l'enfant, cet indice constitue une bonne approche substitutive de l'indice d'insulinosensibilité déduit de la méthode du clamp (251). Ces indices nécessitent néanmoins d'être validés sur de grandes cohortes avec une large gamme de sensibilité à l'insuline et de tolérance au glucose. Enfin, l'absence de valeurs usuelles de référence pour ces différents modèles en limite encore l'utilisation en pratique clinique.

2. Comparaison avec les données de la littérature

Les données de la littérature concernant HOMA-IR brut chez les Caucaasiens normaux, sont colligées sur le tableau 6. Les populations sont très disparates, tantôt prépubères, tantôt pubères, tantôt prépubères et pubères mélangées ; les garçons et les filles sont tantôt étudiés séparément tantôt en commun. Les valeurs d'HOMA-IR sont généralement supérieures pendant la puberté qu'avant celle-ci et, lors de la puberté chez les filles par rapport aux garçons, avec éventuellement un pic en mi-puberté.

HOMAIR	P R E G	P U B F	E R E S G + F	P U G	B E R F	E S G + F	Référence
	0,65	0,77	0,71	1,15	1,37	1,21	FLVS
	0,83	0,90		1,40	1,62		Allart (252)
	0,68- 1,03 *	0,65- 1,20 *		1,05- 1,57 **	1,44_1,72 **		Almeida (253)
			1,32 †			1,32 †	D'Annunzio (254)
			2,86			4,35	Gungor (255)
			2,45- 2,65 *			2,86-3,2 *	Lee (256)
			1,1				Mueller (257)

Tableau 6 : Médianes d'HOMA-IR relevées dans la littérature chez les enfants caucasiens (G = garçons, F = filles, G + F = garçons et filles mélangés ; * = augmente avec l'âge ; ** = maximum en mi-puberté ; † = enfants prépubères et pubères mélangés

La présente étude offre des normes pour HOMA-IR ajusté pour le sexe, l'âge et l'IMC. Un logiciel simple permettrait d'exploiter cette approche, comme c'est le cas pour les éléments du syndrome métabolique.

D. Relation entre Leptine, Adiponectine et HOMA-IR

1. Adiponectine

La relation négative entre adiponectinémie et résistance à l'insuline a abondamment été décrite dans la littérature, tant chez l'adulte sain (258,259) qu'obèse ou diabétique de type 2 (259) et chez l'adolescent mince (260) ou obèse (260,261).

Certains auteurs observent que l'adiponectine n'est pas corrélée à HOMA-IR chez l'adolescent de sexe masculin japonais (262) ou de l'ethnie amérindienne Pima (263). Martin *et al.* retrouvent cette corrélation chez l'adolescent obèse, mais pas chez le sujet mince (264). Nous avons trouvé que cette relation est maintenue après ajustement pour le sexe, l'âge et l'IMC, ainsi que Riestra *et al.* l'ont observée pour l'adolescente, mais non l'adolescent (265), et Baratta chez l'adulte des deux sexes pour l'IMC (266). L'adiponectinémie représente chez l'adolescent le facteur prédictif indépendant le plus puissant (plus que les éléments du syndrome métabolique) du stade précoce de l'athérosclérose que constitue l'épaississement de l'*intima-media* de la carotide primitive (267). La corrélation adiponectine-HOMA-IR se maintient, voire s'amplifie lors de la transition de l'adolescence à l'âge adulte (268).

L'originalité de ce travail repose sur la distinction entre adolescents obèses dont l'indice HOMA-IR est normal, dit métaboliquement sain et ceux dont HOMA-IR est élevé, procédure permise par la possession d'une base de données concernant une population générale d'adolescents. L'adiponectinémie est plus basse dans la deuxième catégorie, même après correction par les déterminants environnementaux les plus connus de la résistance à l'insuline que sont le sexe (70), l'âge ou le stade pubertaire (252,253,255,256) et l'IMC (65,90) . Ceci ouvre la perspective de

l'intervention de facteurs génétiques, si bien qu' HOMA-IR ajusté pourrait servir de point de départ phénotypique pour de futures études de génétique moléculaire.

La corrélation négative entre adiponectine et insulino-résistance étant globalement entendue, se pose la question du *primum movens*. Des arguments génétiques et interventionnels plaident en faveur du rôle primaire de l'adiponectine. Des souris invalidées pour le gène de l'adiponectine sont insulino-résistantes (116) ; l'adiponectine recombinante corrige, au moins partiellement, l'insulino-résistance dans des modèles murins génétiques d'obésité ou, au contraire de lipodystrophie (269) ; la surexpression conditionnelle uniquement musculaire du récepteur AdipoR1 de l'hormone améliore la sensibilité locale à l'insuline (270) ; l'adiponectinémie et l'expression musculaire de ses 2 récepteurs est hautement cohérente avec la capacité locale d'utilisation oxydative et non oxydative du glucose, substrat de la sensibilité à l'insuline (271) ; l'expression sous cutanée de l'ARN messager de l'adiponectine est diminuée chez les apparentés au premier degré de diabétiques de type 2, avant que n'apparaisse l'insulino-résistance (272) ; l'adiponectinémie est prédictive des variations d'HOMA-IR à une échéance de 2 ans (273). D'un autre côté, l'insuline stimule la production d'adiponectine ou la sensibilité tissulaire à l'hormone : c'est ainsi que l'expression et la sécrétion d'adiponectine par des adipocytes *in vitro* est positivement régulée par l'insuline (274), si bien que l'on peut en déduire que l'insulino-résistance influence négativement la sécrétion d'insuline et qu'*in vivo*, chez l'homme, la perfusion d'insuline augmente partiellement l'expression musculaire des récepteurs de l'hormone (271). On en déduit que s'établit une boucle de régulation entre l'insuline et l'adiponectine.

2. Leptine

Nous avons, comme d'autres, une relation positive entre leptinémie et l'insulinorésistance (275–277); cependant, cette relation n'est pas retrouvée par tous les auteurs (278). Cette relation demeure après ajustement par l'IMC (275), comme nous, et, pour nous, après ajustement pour le genre et l'âge. Cette relation ne manque pas d'étonner, dans la mesure où physiologiquement la leptine exerce, comme nous l'avons déjà vue, des effets insulinosensibilisateurs au niveau musculaire (180,181,198–203). Nous émettons l'hypothèse d'un facteur commun à la leptine et à l'insulinorésistance ; le tonus du système nerveux sympathique pourrait être un candidat, car il est augmenté de façon chronique par la leptine (221) et le système sympathique diminue la captation musculaire du glucose (279).

E. Relation entre Leptine, Adiponectine et Syndrome métabolique

Au préalable, nous relevons qu'il existe une différence significative entre les classes IN et IR, non pas pour la glycémie à jeun, mais pour les paramètres glycémiques induits par l'HGPO, glycémie à T120 min et aire sous la courbe de glycémie. Cette subtile différence dans la tolérance glucidique constitue peut être un premier pas vers la maladie diabétique.

1. Adiponectine

L'adiponectine et les éléments du syndrome métabolique sont négativement corrélés (246,280). Cette association est indépendante de l'IMC (266), comme nous l'avons montrée, ainsi que pour le sexe et l'âge. Pour nous, comme pour d'autres (281), la relation entre adiponectine et éléments du syndrome métabolique persiste, même après ajustement pour HOMA-IR. L'adiponectine exerce donc un effet propre

favorable sur les facteurs plasmatiques de risque cardiovasculaire, en plus de son action directe sur la paroi artérielle. A l'inverse, des adolescentes obèses qui se trouvent paradoxalement être porteuses d'une adiponectinémie élevée sont protégées du syndrome métabolique au stade de jeune adulte (282).

2. Leptine

La corrélation positive entre les éléments du syndrome métabolique et la leptinémie est connue (283). L'analyse statistique en composantes principales permet de regrouper respectivement l'adiponectine et la leptine avec des éléments du syndrome métabolique en des agrégats différents (284). Comme d'autres (283), nous avons observé que cette relation persiste après ajustement pour l'IMC. Pour nous, elle persiste également après ajustement pour le sexe et l'âge et même pour HOMA-IR.

V. Conclusion : Limites et perspectives

Cette étude est principalement limitée par son caractère rétrospectif, n'ayant pas permis d'appariement, d'où des différences de répartition du sexe et de l'âge entre témoins et enfants obèses. Ultérieurement, nous tenterons d'élaborer un Z score pour HOMA-IR permettant de corriger ces distorsions. Néanmoins, elle a permis de séparer enfants obèses métaboliquement sains et atteints et d'examiner l'effet du statut métabolique sur la concentration plasmatique des deux hormones. La correction de l'indice d'insulinorésistance par ses principaux déterminants environnementaux que sont le sexe, l'âge (ou le stade pubertaire) et l'indice de masse corporelle permet d'« universaliser » l'usage de cet indice, but pour lequel le développement d'un logiciel, permettant d'alléger les calculs, serait très utile. L'étude a également contribué à développer la notion d'effets de ces hormones indépendantes de l'insulinorésistance sur le syndrome métabolique. Du fait de sa pléiotropie, l'adiponectine est très probablement un très bon marqueur du risque cardiovasculaire à long terme chez l'enfant obèse, ce pour quoi il apparaît souhaitable d'établir, malgré les difficultés, des études prospectives à très long terme. De la puissance présumée de son pouvoir antiathérogène, le développement d'agonistes de son récepteur participe à l'ambition d'une voie prometteuse, mais encore préliminaire qui réside dans la pharmacologie inverse (285). Enfin, bien que les premières à être découvertes, ces deux hormones ne sont pas les seules adipokines. Une vingtaine d'adipokines et de régulateurs métaboliques ont été récemment individualisés, dont la participation au risque cardiovasculaire demande encore à être élucidée.

VI. Références bibliographiques

1. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* IJPO Off J Int Assoc Study Obes. 2006;1(1):11-25.
2. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. 1 août 1998;319.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *diabetes*. déc 1988;1595-1607.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. 4 janv 2001;683-689.
5. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. 6 janv 1999;1175-1182.
6. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity. 2002;802-810.
7. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Grüters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. août 2004;151(2):199-206.
8. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. *Pediatrics*. nov 2005;116(5):1122-1126.
9. Hirschler V, Calcagno ML, Aranda C, Maccallini G, Jadzinsky M. Can the metabolic syndrome identify children with insulin resistance? *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):272-7.
10. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. 1 mars 2006;4-12.
11. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard J-P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. févr 2008;34(1):2-11.
12. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. oct 2012;2137-2142.
13. Tishinsky JM, Robinson LE, Dyck DJ. Insulin-sensitizing properties of adiponectin. oct 2012;2131-2136.

14. Frayn KN. Integration of carbohydrate fat and protein metabolism in the whole body. *Metabolic Regulation A Human Perspective*. 2^e éd.
15. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. févr 1998;21(2):310-314.
16. Scheen AJ. Le concept d'insulinosensibilité. 2008 [cité 21 déc 2013]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/79996>
17. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1979;237(3):E214.
18. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest*. 1 mars 1987;79(3):790-800.
19. Tripathy D, Wessman Y, Gullström M, Tuomi T, Groop L. Importance of Obtaining Independent Measures of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity During the Same Test Results with the Botnia clamp. *Diabetes Care*. 5 janv 2003;26(5):1395-1401.
20. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 9 janv 1999;22(9):1462-1470.
21. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Haeften TV, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 3 janv 2000;23(3):295-301.
22. Bastard JP, Rabasa-Lhoret R, Maachi M, Ducluzeau PH, Andreelli F, Vidal H, et al. What kind of simple fasting index should be used to estimate insulin sensitivity in humans? *Diabetes Metab*. juin 2003;29(3):285- 288.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. juill 1985;28(7):412-419.
24. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2000;85(7):2402-2410.
25. Hanley AJG, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Stern MP, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. févr 2003;52(2):463-469.
26. Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. févr 2001;2(1):29-36.

27. Shaikh MG, Crabtree NJ, Shaw NJ, Kirk JMW. Body fat estimation using bioelectrical impedance. *Horm Res.* 2007;68(1):8-10.
28. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr.* janv 1991;45(1):13-21.
29. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med.* 28 févr 1998;17(4):407-429.
30. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 6 mai 2000;320(7244):1240.
31. Bosy-Westphal A, Booke C-A, Blöcker T, Kossel E, Goele K, Later W, et al. Measurement Site for Waist Circumference Affects Its Accuracy As an Index of Visceral and Abdominal Subcutaneous Fat in a Caucasian Population. *J Nutr.* 5 janv 2010;140(5):954-961.
32. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J Clin Res Ed.* 12 mai 1984;288(6428):1401-1404.
33. Kondaki K, Grammatikaki E, Pavón DJ, Manios Y, González-Gross M, Sjöstrom M, et al. Comparison of several anthropometric indices with insulin resistance proxy measures among European adolescents: The Helena Study. *Eur J Pediatr.* 1 juin 2011;170(6):731-739.
34. Opie LH, Walfish PG. Plasma Free Fatty Acid Concentrations in Obesity. *N Engl J Med.* 1963;268(14):757-760.
35. Hue L, Taegtmeier H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* sept 2009;297(3):E578-E591.
36. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* janv 2010;11(1):11-18.
37. Bennett B, Larson-Meyer DE, Ravussin E, Volaufova J, Soros A, Cefalu WT, et al. Impaired insulin sensitivity and elevated ectopic fat in healthy obese vs. nonobese prepubertal children. *Obes Silver Spring Md.* févr 2012;20(2):371-375.
38. Patel P, Abate N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. *J Obes.* 2013;2013:489187.
39. Dalmas É, Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K. Le tissu adipeux: Un nouveau terrain de jeu pour les cellules immunitaires. *médecine/sciences.* 30 nov 2011;27(11):993-999.
40. Murdolo G, Bartolini D, Tortoioli C, Piroddi M, Iuliano L, Galli F. Lipokines and oxysterols: Novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Radic Biol Med.* déc 2013;65:811-820.

41. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet*. juin 2007;369(9579):2059-2061.
42. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes*. 10 janv 2006;30(5):853-860.
43. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. oct 2004;145(4):445-451.
44. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. EXecutive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii). *JAMA*. 16 mai 2001;285(19):2486-2497.
45. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 1998;15(7):539-553.
46. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(6):672-8.
47. Viner RM. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 1 janv 2005;90(1):10-14.
48. Deshmukh-Taskar PR, O'Neil CE, Nicklas TA, Yang S-J, Liu Y, Gustat J, et al. Dietary patterns associated with metabolic syndrome, sociodemographic and lifestyle factors in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Public Health Nutr*. déc 2009;12(12):2493-2503.
49. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2000;49(6):1042-8.
50. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel Modeling of Reference Values of Cardiovascular Risk Factors in Children Aged 7 to 20 Years. 4 janv 2012;e1020-e1029.
51. <http://www.institutdanone.org/professionnels-sante/eesyme/>.
52. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu J-H, Chen W, Berenson GS. Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. oct 2008;31(10):2044-2049.

53. Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Metabolic Syndrome Variables at Low Levels in Childhood Are Beneficially Associated With Adulthood Cardiovascular Risk The Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 1 janv 2005;28(1):126-131.
54. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*. août 2013;36(8):2294-2300.
55. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2013;98(6):2318-2325.
56. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Calí AMG, Goodman TR, et al. High Visceral and Low Abdominal Subcutaneous Fat Stores in the Obese Adolescent A Determinant of an Adverse Metabolic Phenotype. *Diabetes*. 2 janv 2008;57(2):367-371.
57. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 6 janv 2000;49(6):883-888.
58. Bartness TJ, Song CK. Brain-adipose tissue neural crosstalk. *Physiol Behav*. 24 juill 2007;91(4):343-351.
59. Arner P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. *Ann Med*. nov 2001;33(8):542-546.
60. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *The Lancet*. 20 sept 2003;362(9388):951-957.
61. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 15 juill 2000;106(2):171-176.
62. Weiss R. Metabolic syndrome in childhood - causes and effects. *Endocr Dev*. 2010;19:62- 72.
63. Choe SS, Choi AH, Lee J-W, Kim KH, Chung J-J, Park J, et al. Chronic activation of liver X receptor induces beta-cell apoptosis through hyperactivation of lipogenesis: liver X receptor-mediated lipotoxicity in pancreatic beta-cells. *Diabetes*. juin 2007;56(6):1534-1543.
64. Yoo HK, Choi EY, Park EW, Cheong Y-S, Bae RA. Comparison of Metabolic Characteristics of Metabolically Healthy but Obese (MHO) Middle-Aged Men According to Different Criteria. *Korean J Fam Med*. janv 2013;34(1):19-26.
65. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-2374.
66. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. 11 oct 1995;26746-26749.

67. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity. 5 mars 1996;10697-10703.
68. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (AdiposeMost Abundant Gene Transcript 1). 16 avr 1996;286-289.
69. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura N-H, Mazda T, Tomita M. Isolation and Characterization of GBP28, a Novel Gelatin-Binding Protein Purified from Human Plasma. 1996;803-812.
70. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjölin E, Wåhlén K, Arner P. Adipose Tissue Adiponectin Production and Adiponectin Serum Concentration in Human Obesity and Insulin Resistance. 3 janv 2004;1391-1396.
71. Gavrilu A, Peng C-K, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. J Clin Endocrinol Metab. juin 2003;88(6):2838-2843.
72. Meyer LK, Ciaraldi TP, Henry RR, Wittgrove AC, Phillips SA. Adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity. Adipocyte. 1 oct 2013;2(4):217-226.
73. Liu M, Zhou L, Xu A, Lam KSL, Wetzel MD, Xiang R, et al. A disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization. Proc Natl Acad Sci U S A. 25 nov 2008;105(47):18302-18307.
74. Wang Y, Lam KSL, Yau M, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. 1 févr 2008;623.
75. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. J Biol Chem. 14 mars 2003;278(11):9073-9085.
76. Bastard J-P, Vatiér C, Fève B. L'adiponectine : une adipokine aux multiples visages. Springer Paris; 2013. p. 189-203. Disponible sur: http://link.springer.com/doc-distant.univ-lille2.fr/chapter/10.1007/978-2-8178-0332-6_13
77. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim J-Y, Yi J, Hamilton MP, et al. Systemic Fate of the Adipocyte-Derived Factor Adiponectin. 9 janv 2009;1961-1970.
78. Tietge UJF, Böker KHW, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. 7 janv 2004;E82-E89.
79. Eynatten M von, Liu D, Hock C, Oikonomou D, Baumann M, Allolio B, et al. Urinary Adiponectin Excretion A Novel Marker for Vascular Damage in Type 2. 9 janv 2009;2093-2099.

80. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, et al. Adiponectin in renal disease: Relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Janv 2004*;274-281.
81. Beige J, Heipmann K, Stumvoll M, Körner A, Kratzsch J. Paradoxical role for adiponectin in chronic renal diseases? An example of reverse epidemiology. *févr 2009*;163-173.
82. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, et al. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab. avr 2005*;90(4):2397-2402.
83. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, Witt H, Noutsias M, Fechner H, et al. Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J. mai 2008*;29(9):1168-1180.
84. Krause MP, Liu Y, Vu V, Chan L, Xu A, Riddell MC, et al. Adiponectin is expressed by skeletal muscle fibers and influences muscle phenotype and function. *Am J Physiol Cell Physiol. juill 2008*;295(1):C203-212.
85. Wilkinson M, Brown R, Imran SA, Ur E. Adipokine gene expression in brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology. 2007*;86(3):191-209.
86. Kos K, Harte AL, da Silva NF, Tonchev A, Chaldakov G, James S, et al. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab. mars 2007*;92(3):1129-1136.
87. Spranger J, Verma S, Göhring I, Bobbert T, Seifert J, Sindler AL, et al. Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes. janv 2006*;55(1):141-147.
88. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet. 1 oct 2002*;11(21):2607-2614.
89. Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Séron K, Fumeron F, Balkau B, et al. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes. févr 2006*;55(2):545-550.
90. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab. oct 2003*;88(10):4823-4831.
91. Mondal AK, Das SK, Varma V, Nolen GT, McGehee RE, Elbein SC, et al. Effect of endoplasmic reticulum stress on inflammation and adiponectin regulation in human adipocytes. *Metab Syndr Relat Disord. août 2012*;10(4):297-306.

92. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. avr 2007;56(4):901-911.
93. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. juin 2000;20(6):1595-1599.
94. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism*. avr 2004;53(4):430-434.
95. Modan-Moses D, Stein D, Pariente C, Yaroslavsky A, Ram A, Faigin M, et al. Modulation of adiponectin and leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2007;92(5):1843-1847.
96. Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Born J, Fehm HL, et al. Serum adiponectin concentrations during a 72-hour fast in over- and normal-weight humans. *Int J Obes* 2005. août 2005;29(8):998-1001.
97. Blümer RME, van Roomen CP, Meijer AJ, Houben-Weerts JHPM, Sauerwein HP, Dubbelhuis PF. Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes. *Metabolism*. déc 2008;57(12):1655-1662.
98. Yang X, Zhang Y, Lin J, Pen A, Ying C, Cao W, et al. A lower proportion of dietary saturated/monounsaturated/polyunsaturated fatty acids reduces the expression of adiponectin in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res N Y N*. avr 2012;32(4):285-291.
99. Bauche IB, Ait El Mkadem S, Rezsöházy R, Funahashi T, Maeda N, Miranda LM, et al. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 14 juill 2006;345(4):1414-1424.
100. Tsou P-L, Jiang Y-D, Chang C-C, Wei J-N, Sung F-C, Lin C-C, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care*. févr 2004;27(2):308-313.
101. Woo JG, Dolan LM, Daniels SR, Goodman E, Martin LJ. Adolescent sex differences in adiponectin are conditional on pubertal development and adiposity. *Obes Res*. déc 2005;13(12):2095-2101.
102. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. sept 2002;51(9):2734-2741.
103. Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. avr 2004;60(4):500-507.

104. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Pitteloud N, Hayes FJ. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2007;92(11):4254-4259.
105. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* sept 2003;285(3):E527-533.
106. Szkudelski T, Nogowski L, Szkudelska K. Short-term regulation of adiponectin secretion in rat adipocytes. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov.* 2011;60(3):521-530.
107. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang W-J, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology.* mars 2002;143(3):998-1007.
108. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. 12 juin 2003;762-769.
109. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. 3 juill 2006;1784-1792.
110. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao T-S, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. 13 juill 2004;10308-10313.
111. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* nov 2002;8(11):1288-1295.
112. Fasshauer M, Klein J, Kralisch S, Klier M, Lössner U, Blüher M, et al. Growth hormone is a positive regulator of adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 30 janv 2004;558(1-3):27-32.
113. Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martínez JA, et al. Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue. *Endocrinology.* janv 2010;151(1):115-122.
114. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin receptor binding proteins--recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. *FEBS Lett.* 22 oct 2010;584(20):4280-4286.
115. Neumeier M, Krautbauer S, Schmidhofer S, Hader Y, Eisinger K, Eggenhofer E, et al. Adiponectin receptor 1 C-terminus interacts with PDZ-domain proteins such as syntrophins. *Exp Mol Pathol.* oct 2013;95(2):180-186.
116. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem.* 3 févr 2006;281(5):2654-2660.

117. Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia--cause or consequence of human « insulin resistance »? *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2010;95(4):1544-1554.
118. Semple RK, Soos MA, Luan J, Mitchell CS, Wilson JC, Gurnell M, et al. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2006;91(8):3219-3223.
119. Semple RK, Cochran EK, Soos MA, Burling KA, Savage DB, Gorden P, et al. Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction: clinical utility in severe insulin resistance. *Diabetes Care.* mai 2008;31(5):977-979.
120. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res.* juill 2005;46(7):1369-1379.
121. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol.* 5 nov 2013;169(3):166-176.
122. Wen J-P, Liu C, Hu Y-T, Chen G, Lin L. Globular adiponectin regulates energy homeostasis through AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase (AMPK/ACC) pathway in the hypothalamus. *Mol Cell Biochem.* nov 2010;344(1-2):109-115.
123. Lee Y, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function. *Metabolism.* déc 2011;60(12):1664-1672.
124. Vaiopoulos AG, Marinou K, Christodoulides C, Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol.* 8 mars 2012;155(2):188-193.
125. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* juill 2013;62(1):27-32.
126. Hoyda TD, Smith PM, Ferguson AV. Adiponectin acts in the nucleus of the solitary tract to decrease blood pressure by modulating the excitability of neuropeptide Y neurons. *Brain Res.* 23 févr 2009;1256:76-84.
127. Lovren F, Pan Y, Quan A, Szmitko PE, Singh KK, Shukla PC, et al. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* sept 2010;299(3):H656-663.
128. Li L, Wu L, Wang C, Liu L, Zhao Y. Adiponectin modulates carnitine palmitoyltransferase-1 through AMPK signaling cascade in rat cardiomyocytes. *Regul Pept.* 1 mars 2007;139(1-3):72-79.
129. Kreth S, Ledderose C, Schütz S, Beiras A, Heyn J, Weis F, et al. MicroRNA-150 inhibits expression of adiponectin receptor 2 and is a potential therapeutic target in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 12 oct 2013;
130. Luo X-H, Guo L-J, Xie H, Yuan L-Q, Wu X-P, Zhou H-D, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2006;21(10):1648-1656.

131. Kajimura D, Lee HW, Riley KJ, Arteaga-Solis E, Ferron M, Zhou B, et al. Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FoxO1. *Cell Metab.* 4 juin 2013;17(6):901-915.
132. Huang K-C, Cheng W-C, Yen R-F, Tsai K-S, Tai T-Y, Yang W-S. Lack of independent relationship between plasma adiponectin, leptin levels and bone density in nondiabetic female adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2004;61(2):204-208.
133. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 10 août 2007;130(3):456-469.
134. Palin M-F, Bordignon VV, Murphy BD. Adiponectin and the control of female reproductive functions. *Vitam Horm.* 2012;90:239-287.
135. Thomas S, Kratzsch D, Schaab M, Scholz M, Grunewald S, Thiery J, et al. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertil Steril.* avr 2013;99(5):1256-1263.e3.
136. Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. *ISRN Oncol.* 2012;2012:982769.
137. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr.* sept 2007;86(3):s858-866.
138. Oakhill JS, Steel R, Chen Z-P, Scott JW, Ling N, Tam S, et al. AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase. *Science.* 17 juin 2011;332(6036):1433-1435.
139. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol.* sept 2011;13(9):1016-1023.
140. Nanayakkara G, Kariharan T, Wang L, Zhong J, Amin R. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(4):253-266.
141. Daval M, Fougelle F, Ferré P. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue. *J Physiol.* 1 juill 2006;574(Pt 1):55-62.
142. Chen Z, Peng I-C, Sun W, Su M-I, Hsu P-H, Fu Y, et al. AMP-activated protein kinase functionally phosphorylates endothelial nitric oxide synthase Ser633. *Circ Res.* 27 févr 2009;104(4):496-505.
143. Ding M, Xie Y, Wagner RJ, Jin Y, Carrao AC, Liu LS, et al. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2011;31(6):1403-1410.
144. Stark R, Ashley SE, Andrews ZB. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure. *Mol Cell Endocrinol.* 25 févr 2013;366(2):215-223.

145. Cheng KKY, Lam KSL, Wang B, Xu A. Signaling mechanisms underlying the insulin-sensitizing effects of adiponectin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* janv 2014;28(1):3-13.
146. INGALLS AM, DICKIE MM, SNELL GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* déc 1950;41(12):317-318.
147. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1 déc 1994;372(6505):425-432.
148. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1 févr 1996;334(5):292-295.
149. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem.* 23 févr 1996;271(8):3971-3974.
150. Cohen SL, Halaas JL, Friedman JM, Chait BT, Bennett L, Chang D, et al. Human leptin characterization. *Nature.* 15 août 1996;382(6592):589.
151. Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res.* août 1995;5(1):5-12.
152. Madej T, Boguski MS, Bryant SH. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett.* 2 oct 1995;373(1):13-18.
153. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature.* 8 mai 1997;387(6629):206-209.
154. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, Sakaguchi I, Morita A, Kikuoka S, et al. Structure-function studies of human leptin. *J Biol Chem.* 25 déc 1998;273(52):35245-35249.
155. Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol.* oct 1999;20(4):317-363.
156. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol.* 11 janv 1998;139(5):528-531.
157. Le Stunff C, Le Bihan C, Schork NJ, Bougnères P. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes.* déc 2000;49(12):2196-2200.
158. Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme.* juill 2002;34(7):355-359.

159. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* nov 1995;1(11):1155-1161.
160. Lahlou N, Landais P, De Boissieu D, Bougnères PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity: relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake, and sexual dimorphism. *Diabetes.* juin 1997;46(6):989-993.
161. Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 1997;47(2):237-240.
162. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1997;82(9):2849-2855.
163. Rauch F, Westermann F, Englaro P, Blum WF, Schönau E. Serum leptin is suppressed by growth hormone therapy in growth hormone-deficient children. *Horm Res.* 1998;50(1):18-21.
164. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology.* oct 1997;138(10):4485-4488.
165. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1997;82(8):2542-2547.
166. Lee M-J, Fried SK. The glucocorticoid receptor, not the mineralocorticoid receptor, plays the dominant role in adipogenesis and adipokine production in human adipocytes. *Int J Obes* 2005. 16 janv 2014;
167. Böni-Schnetzler M, Gosteli-Peter MA, Moritz W, Froesch ER, Zapf J. Reduced ob mRNA in hypophysectomised rats is not restored by growth hormone (GH), but further suppressed by exogenously administered insulin-like growth factor (IGF) I. *Biochem Biophys Res Commun.* 5 août 1996;225(1):296-301.
168. Gottschling-Zeller H, Birgel M, Scriba D, Blum WF, Hauner H. Depot-specific release of leptin from subcutaneous and omental adipocytes in suspension culture: effect of tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* oct 1999;141(4):436-442.
169. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 29 déc 1995;83(7):1263-1271.
170. Luoh SM, Di Marco F, Levin N, Armanini M, Xie MH, Nelson C, et al. Cloning and characterization of a human leptin receptor using a biologically active leptin immunoadhesin. *J Mol Endocrinol.* févr 1997;18(1):77-85.

171. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett.* 3 juin 1996;387(2-3):113-116.
172. Lin S, Huang XF. Fasting increases leptin receptor mRNA expression in lean but not obese (ob/ob) mouse brain. *Neuroreport.* 10 nov 1997;8(16):3625-3629.
173. Abir R, Ao A, Jin S, Barnett M, Raanani H, Ben-Haroush A, et al. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries. *Fertil Steril.* déc 2005;84(6):1779-1782.
174. Tena-Sempere M, Barreiro ML. Leptin in male reproduction: the testis paradigm. *Mol Cell Endocrinol.* 25 févr 2002;188(1-2):9-13.
175. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun.* 17 mars 1997;232(2):383-387.
176. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes.* févr 1997;46(2):313-316.
177. Hotta K, Gustafson TA, Ortmeier HK, Bodkin NL, Hansen BC. Monkey leptin receptor mRNA: sequence, tissue distribution, and mRNA expression in the adipose tissue of normal, hyperinsulinemic, and type 2 diabetic rhesus monkeys. *Obes Res.* sept 1998;6(5):353-360.
178. Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* mai 2008;294(5):E827-832.
179. Enriori PJ, Sinnayah P, Simonds SE, Garcia Rudaz C, Cowley MA. Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 24 août 2011;31(34):12189-12197.
180. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 28 juill 1995;269(5223):543-546.
181. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* oct 2002;110(8):1093-1103.
182. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest.* 15 sept 1996;98(6):1277-1282.
183. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J, et al. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest.* 15 juill 1996;98(2):251-255.

184. Lin L, Martin R, Schaffhauser AO, York DA. Acute changes in the response to peripheral leptin with alteration in the diet composition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* févr 2001;280(2):R504-509.
185. Brøns C, Jensen CB, Storgaard H, Hiscock NJ, White A, Appel JS, et al. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men. *J Physiol.* 15 mai 2009;587(Pt 10):2387-2397.
186. Surwit RS, Edwards CL, Murthy S, Petro AE. Transient effects of long-term leptin supplementation in the prevention of diet-induced obesity in mice. *Diabetes.* juill 2000;49(7):1203-1208.
187. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet.* 20 juill 1996;348(9021):159-161.
188. Malik KF, Young WS 3rd. Localization of binding sites in the central nervous system for leptin (OB protein) in normal, obese (ob/ob), and diabetic (db/db) C57BL/6J mice. *Endocrinology.* avr 1996;137(4):1497-1500.
189. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjørbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest.* juin 2000;105(12):1827-1832.
190. Martin RL, Perez E, He YJ, Dawson R Jr, Millard WJ. Leptin resistance is associated with hypothalamic leptin receptor mRNA and protein downregulation. *Metabolism.* nov 2000;49(11):1479-1484.
191. Bjørbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem.* 15 oct 1999;274(42):30059-30065.
192. Luo Z-C, Nuyt A-M, Delvin E, Fraser WD, Julien P, Audibert F, et al. Maternal and fetal leptin, adiponectin levels and associations with fetal insulin sensitivity. *Obes Silver Spring Md.* janv 2013;21(1):210-216.
193. Lins MC, de Moura EG, Lisboa PC, Bonomo IT, Passos MCF. Effects of maternal leptin treatment during lactation on the body weight and leptin resistance of adult offspring. *Regul Pept.* 15 avr 2005;127(1-3):197-202.
194. Caprio S, Tamborlane WV, Silver D, Robinson C, Leibel R, McCarthy S, et al. Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol.* sept 1996;271(3 Pt 1):E626-630.
195. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes.* mai 1996;45(5):699-701.

196. Wellhoener P, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Dantz D, Kerner W, Born J, et al. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2000;85(3):1267-1271.
197. Nyholm B, Fisker S, Lund S, Møller N, Schmitz O. Increased circulating leptin concentrations in insulin-resistant first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship to body composition and insulin sensitivity but not to family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* févr 1997;136(2):173-179.
198. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature.* 2 sept 1999;401(6748):73-76.
199. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2007;92(2):532-541.
200. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology.* août 1997;138(8):3395-3401.
201. Wang JL, Chinookoswong N, Scully S, Qi M, Shi ZQ. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in vivo. *Endocrinology.* mai 1999;140(5):2117-2124.
202. Ceddia RB, William WN Jr, Curi R. The response of skeletal muscle to leptin. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 janv 2001;6:D90-97.
203. Minokoshi Y, Kahn BB. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle. *Biochem Soc Trans.* févr 2003;31(Pt 1):196-201.
204. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem.* 31 oct 1997;272(44):27758-27763.
205. Soliman AT, Omar M, Assem HM, Nasr IS, Rizk MM, El Matary W, et al. Serum leptin concentrations in children with type 1 diabetes mellitus: relationship to body mass index, insulin dose, and glycemic control. *Metabolism.* mars 2002;51(3):292-296.
206. Verrotti A, Basciani F, Morgese G, Chiarelli F. Leptin levels in non-obese and obese children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* juill 1998;139(1):49-53.
207. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, et al. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care.* sept 1997;20(9):1476-1481.
208. Larson BA, Sinha YN, Vanderlaan WP. Serum growth hormone and prolactin during and after the development of the obese-hyperglycemic syndrome in mice. *Endocrinology.* janv 1976;98(1):139-145.

209. Garthwaite TL, Martinson DR, Tseng LF, Hagen TC, Menahan LA. A longitudinal hormonal profile of the genetically obese mouse. *Endocrinology*. sept 1980;107(3):671-676.
210. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:174-183.
211. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*. 13 sept 1974;185(4155):949-951.
212. Malendowicz LK, Ziolkowska A, Trejter M. Anterior pituitary corticotropes of adrenalectomized, leptin-administered rats. *Pituitary*. avr 2001;4(1-2):57-61.
213. Huang Q, Rivest R, Richard D. Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. *Endocrinology*. avr 1998;139(4):1524-1532.
214. Spicer LJ, Chamberlain CS, Francisco CC. Ovarian action of leptin: effects on insulin-like growth factor-I-stimulated function of granulosa and thecal cells. *Endocrine*. févr 2000;12(1):53-59.
215. Herrid M, Xia Y, O'Shea T, McFarlane JR. Leptin inhibits basal but not gonadotrophin-stimulated testosterone production in the immature mouse and sheep testis. *Reprod Fertil Dev*. 2008;20(4):519-528.
216. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes*. juill 1997;46(7):1235-1238.
217. Utsunomiya K, Yanagihara N, Tachikawa E, Cheah TB, Kajiwara K, Toyohira Y, et al. Stimulation of catecholamine synthesis in cultured bovine adrenal medullary cells by leptin. *J Neurochem*. févr 2001;76(3):926-934.
218. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, García-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 11 sept 1998;281(5383):1683-1686.
219. Bråkenhielm E, Cao R, Gao B, Angelin B, Cannon B, Parini P, et al. Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice. *Circ Res*. 25 juin 2004;94(12):1579-1588.
220. Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem*. 18 avr 1997;272(16):10585-10593.
221. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension*. sept 1997;30(3 Pt 2):619-623.
222. Shin H-J, Oh J, Kang SM, Lee JH, Shin M-J, Hwang K-C, et al. Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1 avr 2005;329(1):18-24.

223. Hongo S, Watanabe T, Arita S, Kanome T, Kageyama H, Shioda S, et al. Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* août 2009;297(2):E474-482.
224. Ren J, Ma H. Impaired cardiac function in leptin-deficient mice. *Curr Hypertens Rep.* déc 2008;10(6):448-453.
225. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med.* août 2007;17(6):206-211.
226. Gunduz Z, Dursun N, Akgun H, Ozturk F, Okur H, Koc N. Renal effects of long-term leptin infusion and preventive role of losartan treatment in rats. *Regul Pept.* 15 déc 2005;132(1-3):59-66.
227. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1998;83(10):3469-3475.
228. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem.* 2002;85(4):825-836.
229. Faggioni R, Fantuzzi G, Gabay C, Moser A, Dinarello CA, Feingold KR, et al. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol.* janv 1999;276(1 Pt 2):R136-142.
230. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol.* 25 mai 1999;194(1):6-11.
231. Sanchez-Margalet V, Martin-Romero C. Human leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells: activation of the JAK-STAT pathway. *Cell Immunol.* 10 juill 2001;211(1):30-36.
232. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol.* mars 2001;69(3):414-418.
233. Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol.* 10 janv 2000;199(1):15-24.
234. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science.* 2 avr 2004;304(5667):108-110.
235. Caron E, Sachot C, Prevot V, Bouret SG. Distribution of leptin-sensitive cells in the postnatal and adult mouse brain. *J Comp Neurol.* 15 févr 2010;518(4):459-476.
236. Li X-L, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience.* 2002;113(3):607-615.

237. Lu X-Y, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31 janv 2006;103(5):1593-1598.
238. Asakawa A, Inui A, Inui T, Katsuura G, Fujino MA, Kasuga M. Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *J Diabetes Complications*. avr 2003;17(2):105-107.
239. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 28 juill 2007;335(7612):194.
240. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, et al. Validation of Insulin Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children and Adolescents [Internet]. 2013 [cité 21 déc 2013]. Disponible sur: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2003-031503>
241. Lafay L, Vray M, Boute D, Basdevant A. Food and nutritional data for a population from northern France : The Fleurbaix Laventie Ville santé (FLVS) study. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 46(4):263-275.
242. Marcovina S, Bowsher RR, Miller WG, Staten M, Myers G, Caudill SP, et al. Standardization of insulin immunoassays: report of the American Diabetes Association Workgroup. *Clin Chem*. avr 2007;53(4):711-716.
243. Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun*. 18 mai 2001;283(4):982-988.
244. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*. juin 2006;29(6):1357-1362.
245. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R, Gomez-Perez FJ, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, et al. Total and high molecular weight adiponectin have similar utility for the identification of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:26.
246. Liu Y, Retnakaran R, Hanley A, Tungtrongchitr R, Shaw C, Sweeney G. Total and high molecular weight but not trimeric or hexameric forms of adiponectin correlate with markers of the metabolic syndrome and liver injury in Thai subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2007;92(11):4313-4318.
247. Schwartz B, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Hong C-P, Sinaiko AR. Measurement of Insulin Sensitivity in Children Comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 4 janv 2008;31(4):783-788.
248. Rabasa-Lhoret R, Bastard J-P, Jan V, Ducluzeau P-H, Andreelli F, Guebre F, et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2003;88(10):4917-4923.

249. Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Elliott B, Brickley G, Watt P. Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2012;97(4):E546-555.
250. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and Liver Insulin Resistance Indexes Derived From the Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care.* 1 janv 2007;30(1):89-94.
251. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2004;89(3):1096-1101.
252. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem.* avr 2003;49(4):644-649.
253. Almeida CAN de, Pinho AP, Ricco RG, Pepato MT, Brunetti IL. Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. *J Pediatr (Rio J).* avr 2008;84(2):136-140.
254. D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Lafusco D, et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* avr 2009;80(1):21-28.
255. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr.* janv 2004;144(1):47-55.
256. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and Determinants of Insulin Resistance Among U.S. Adolescents A population-based study. *Diabetes Care.* 11 janv 2006;29(11):2427-2432.
257. Mueller NT, Pereira MA, Buitrago-Lopez A, Rodríguez DC, Duran AE, Ruiz AJ, et al. Adiposity indices in the prediction of insulin resistance in prepubertal Colombian children. *Public Health Nutr.* févr 2013;16(2):248-255.
258. Patel DA, Srinivasan SR, Xu J-H, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* nov 2006;55(11):1551-1557.
259. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2001;86(5):1930-1935.
260. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* févr 2005;31(1):55-62.

261. Maffei C, Manfredi R, Trombetta M, Sordelli S, Storti M, Benuzzi T, et al. Insulin sensitivity is correlated with subcutaneous but not visceral body fat in overweight and obese prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2008;93(6):2122-2128.
262. Nakatani H, Hirose H, Yamamoto Y, Saito I, Itoh H. Significance of leptin and high-molecular weight adiponectin in the general population of Japanese male adolescents. *Metabolism.* févr 2008;57(2):157-162.
263. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2002;87(10):4652-4656.
264. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2005;90(7):4255-4259.
265. Riestra P, García-Anguita A, Lasunción MA, Cano B, de Oya M, Garcés C. Relationship of adiponectin with metabolic syndrome components in pubertal children. *Atherosclerosis.* juin 2011;216(2):467-470.
266. Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patané G, Vigneri R, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2004;89(6):2665-2671.
267. Beauloye V, Zech F, Tran HTM, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2007;92(8):3025-3032.
268. Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Development of associations among central adiposity, adiponectin and insulin sensitivity from adolescence to young adulthood. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* sept 2012;29(9):1153-1158.
269. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* août 2001;7(8):941-946.
270. Patel SA, Hoehn KL, Lawrence RT, Sawbridge L, Talbot NA, Tomsig JL, et al. Overexpression of the adiponectin receptor AdipoR1 in rat skeletal muscle amplifies local insulin sensitivity. *Endocrinology.* nov 2012;153(11):5231-5246.
271. Storgaard H, Poulsen P, Ling C, Groop L, Vaag AA. Relationships of plasma adiponectin level and adiponectin receptors 1 and 2 gene expression to insulin sensitivity and glucose and fat metabolism in monozygotic and dizygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2007;92(7):2835-2839.

272. Lihn AS, Østergaard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* févr 2003;284(2):E443-448.
273. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):87-90.
274. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 16 nov 2001;288(5):1102-1107.
275. Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, Drash AL, Brna R, Janosky JE. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism.* 1998;47(3):309-12.
276. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2007;92(3):948-954.
277. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes.* juill 1996;45(7):988-991.
278. Snehalatha C, Ramachandran A, Satyavani K, Vijay V, Haffner SM. Plasma leptin is not associated with insulin resistance and proinsulin in non-diabetic South Asian Indians. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juin 1998;15(6):480-484.
279. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* nov 2001;14(11 Pt 2):304S-309S.
280. Bremer AA, Devaraj S, Afify A, Jialal I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2011;96(11):E1782-1788.
281. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AMG, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2006;91(11):4415-4423.
282. Morrison JA, Glueck CJ, Daniels S, Wang P, Stroop D. Paradoxically high adiponectin in obese 16-year-old girls protects against appearance of the metabolic syndrome and its components seven years later. *J Pediatr.* févr 2011;158(2):208-214.e1.
283. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hyperleptinemia as a Component of a Metabolic Syndrome of Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 6 janv 1998;18(6):928-933.

284. Wang Q, Yin J, Xu L, Cheng H, Zhao X, Xiang H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Chinese schoolchildren: comparison of two definitions and assessment of adipokines as components by factor analysis. *BMC Public Health*. 21 mars 2013;13:249.
285. Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci*. mai 2009;30(5):234-239.

VII. Annexes

Annexe 1

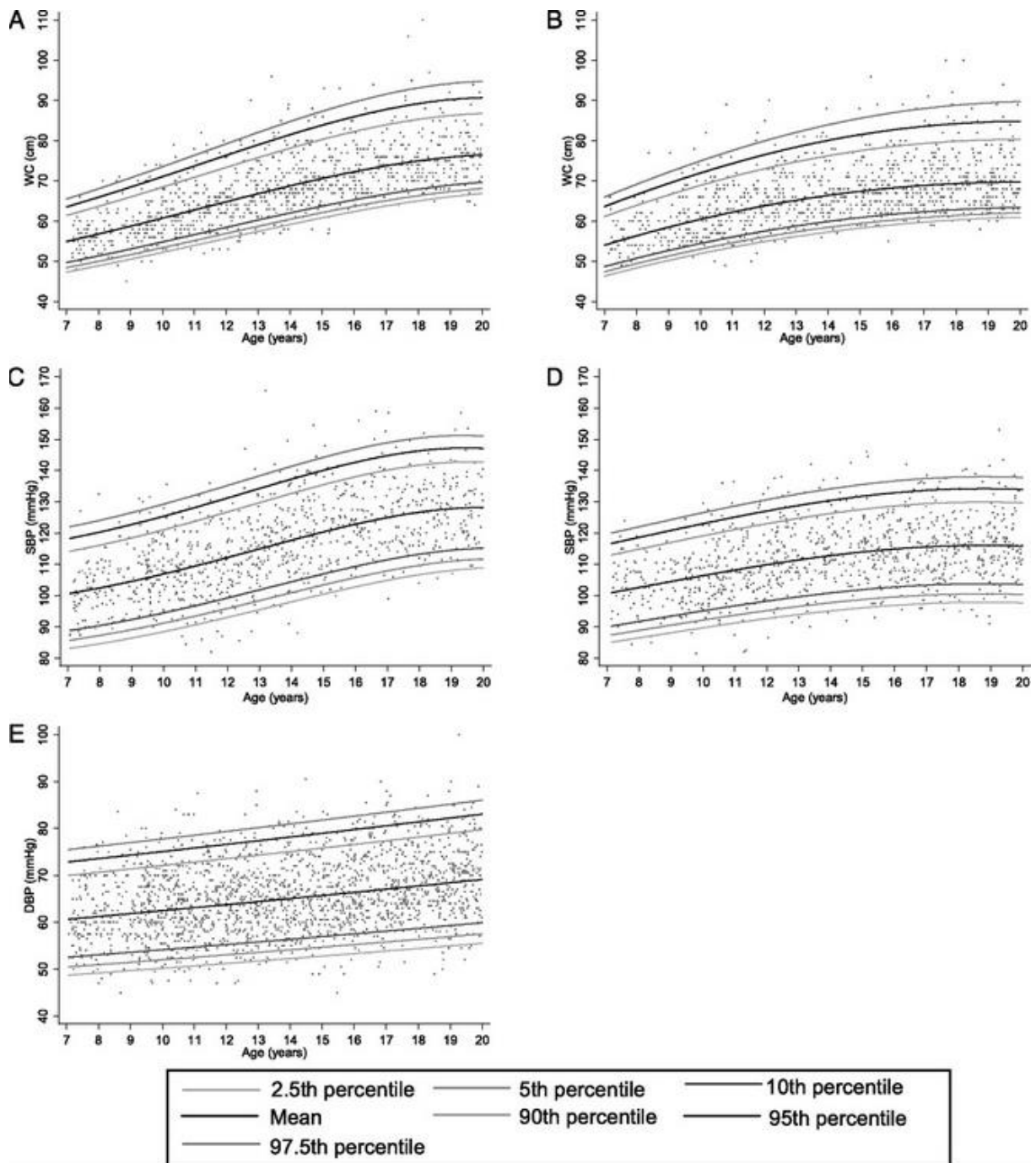
Tranche d'âge (année)	Obésité (tour de taille)	Triglycérides	Cholestérol HDL	Pression artérielle	Glucose (mmol/L) Diabète de type 2 connu
6 à < 10	≥ 90e centile	Le syndrome métabolique ne peut être diagnostiqué, mais des mesures supplémentaires doivent être prises en cas d'antécédent familial de syndrome métabolique, de diabète de type 2, de dyslipidémie, de troubles cardiovasculaires, d'hypertension et/ou d'obésité.			
10 à 16	≥ 90e centile ou valeur seuil pour adulte si inférieur	≥ 1,7 mmol/L (≥ 150 mg/dl)	< 1,03 mmol/L (< 40 mg/dL)	Systolique ≥ 130 mm Hg ou diastolique ≥ 85 mm Hg	≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dL) [ou diabète de type 2 connu] (si ≥ 5,6 mmol/L HGPO recommandé)
16+	Utilisation des critères de la FID pour les adultes				

Définition du groupe à risque et du syndrome métabolique chez les enfants et les adolescents telle que proposée par la FID

Annexe 2

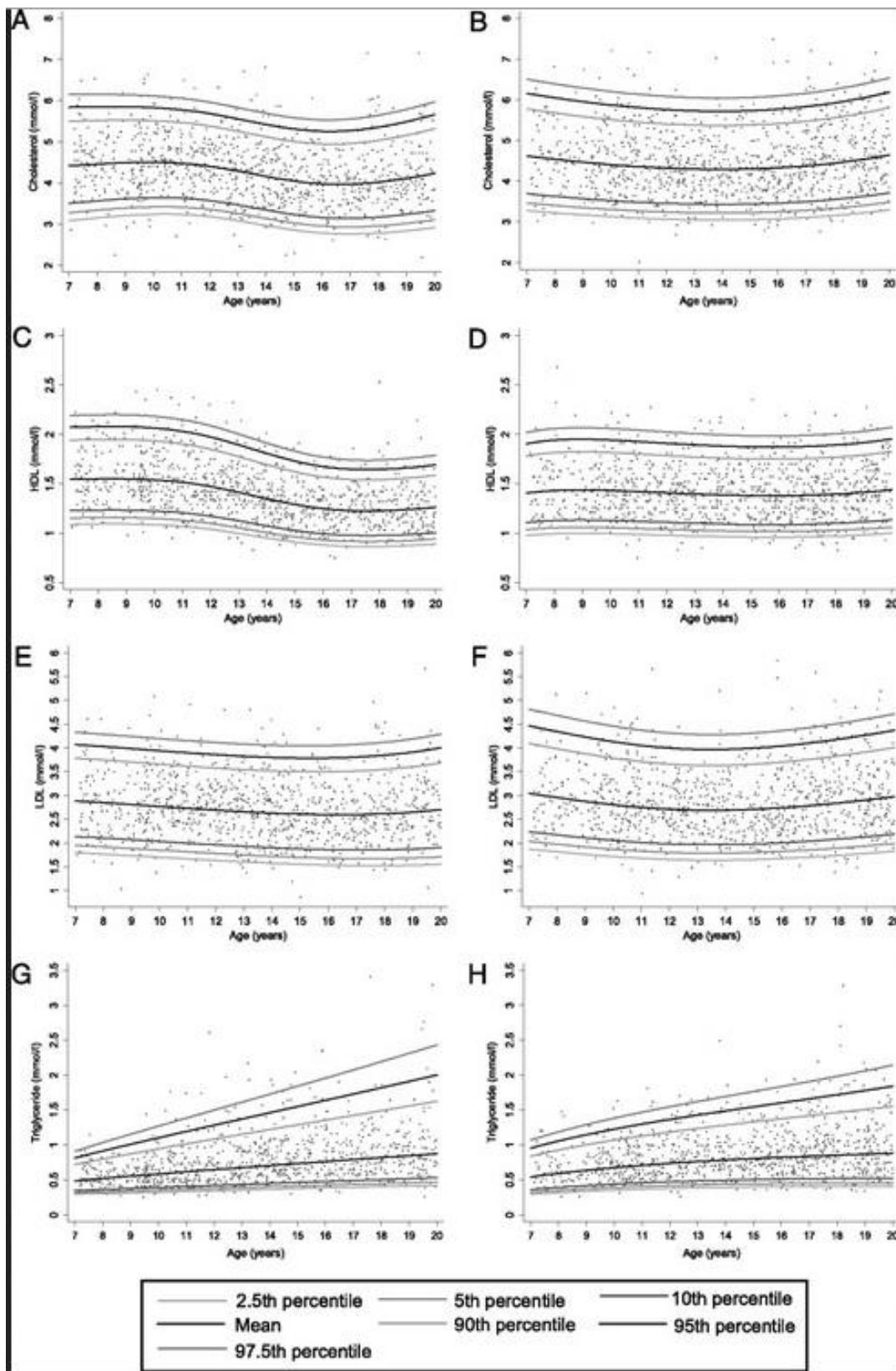
Facteurs de risque	OMS (1999)	NCEP ATP III (2001)	
		Adultes	Adolescents
	Anomalies de la régulation du glucose (glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète) <i>et/ou</i> Insulinorésistance associée à au moins deux des facteurs de risque suivants	Au moins 3 des facteurs de risque suivants	
Hypertension	≥ 140/90 mmHg <i>ou</i> Traitement antihypertenseur	≥ 130/85 mmHg <i>ou</i> Traitement antihypertenseur	≥ 90 percentile (Âge, sexe et taille)
Dyslipidémie	TG ≥ 1,5 g/l <i>et/ou</i> HDL-C < 0,35 g/l (H), < 0,39 g/l (F)	TG ≥ 1,5 g/l HDL-C < 0,4 g/l (H), < 0,5 g/l (F)	TG ≥ 1,1 g/l HDL-C ≤ 0,4 g/l (H et F)
Obésité viscérale ou centrale	Rapport tour de taille/tour de hanche > 0,9 (H), > 0,85 (F) <i>et/ou</i> IMC > 30 kg/m ²	Tour de taille > 102 cm (H), > 88 cm (F)	≥ 90 percentile (Âge et sexe)
Autres	Vitesse excrétion albumine urinaire ≥ 20 µg/min <i>ou</i> Rapport albumine/créatinine ≥ 30 mg/g	Glycémie à jeun ≥ 1,1 g/l	Glycémie à jeun ≥ 1,1 g/l

Annexe 3



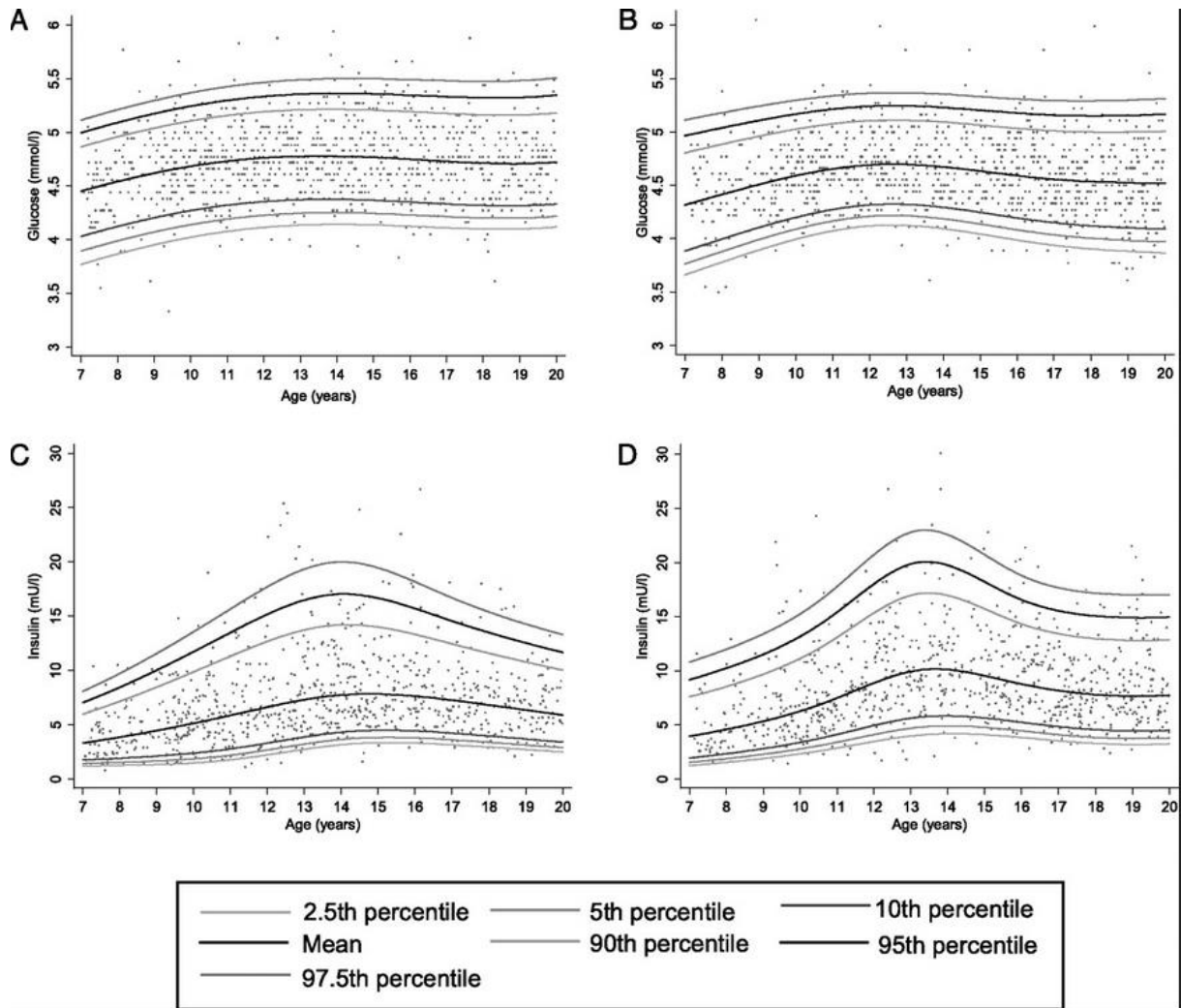
Reference intervals (2.5th, 5th, 10th, 50th, 90th, 95th, and 97.5th percentiles) for clinical cardiovascular risk factors. WC: (A) males, (B) females; SBP: (C) males, (D) females; (E) DBP in males and females pooled.

Annexe 4



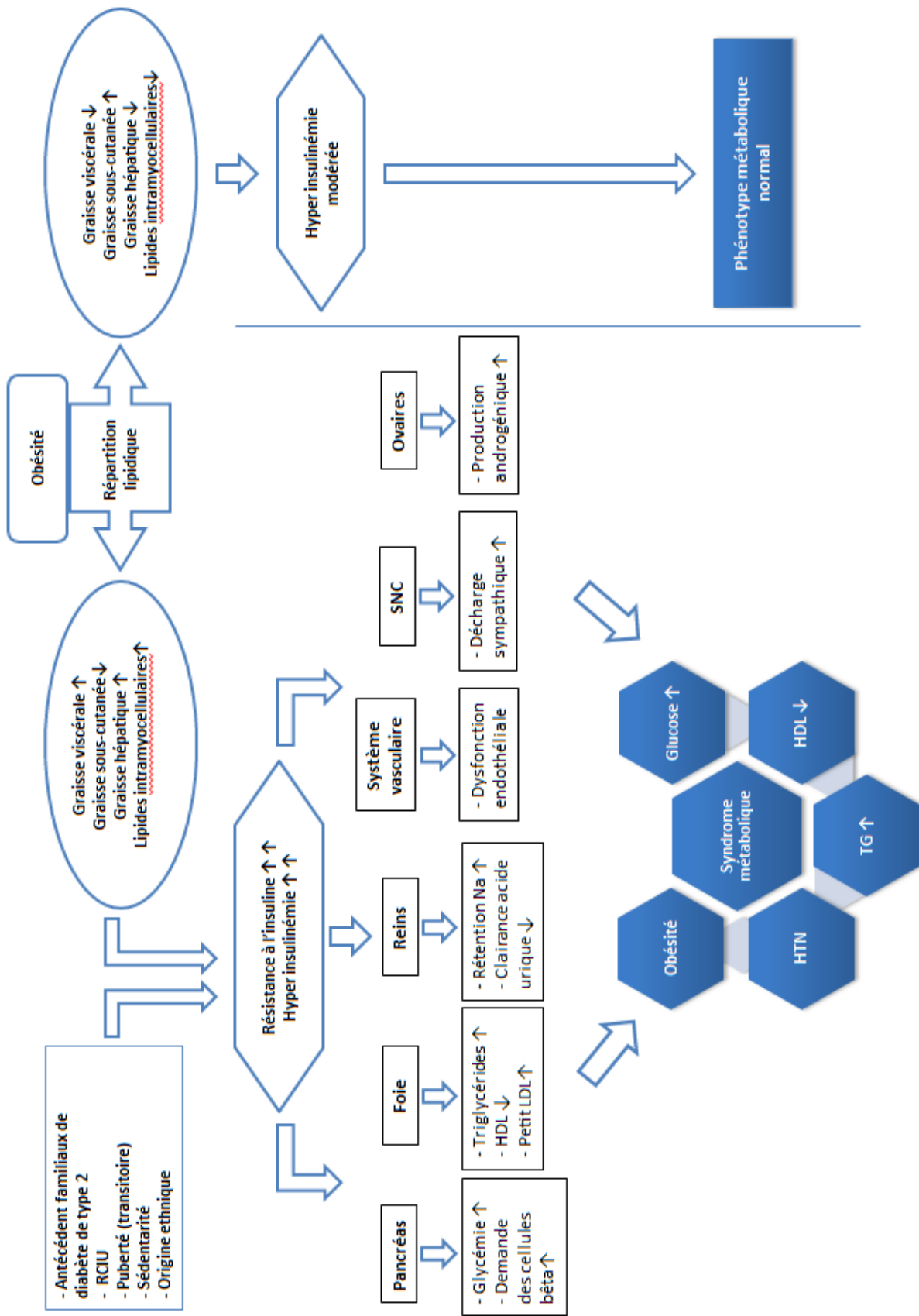
Reference intervals (2.5th, 5th, 10th, 50th, 90th, 95th, and 97.5th percentiles) for fasting lipids. TC: (A) males, (B) females; HDL cholesterol: (C) males, (D) females; LDL cholesterol: (E) males, (F) females; TG: (G) males, (H) females.

Annexe 5



Reference intervals (2.5th, 5th, 10th, 50th, 90th, 95th, and 97.5th percentiles) for fasting glucose and insulin. Fasting glucose: (A) males, (B) females; fasting insulin: (C) males, (D) female

Annexe 6



AUTEUR : Nom : DEWITTE-SQUEDIN Prénom : Aude
Date de Soutenance : 07/03/2014
Titre de la Thèse : Le rôle de la leptine et de l'adiponectine sur la prédisposition à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique chez les enfants obèses
Thèse - Médecine - Lille 2014
Cadre de classement : DES Pédiatrie – spécialité endocrinologie
Mots-clés : Leptine, adiponectine, Insulinorésistance, Syndrome métabolique, HOMA-IR

Résumé :

Contexte : Parmi les adipokines, hormones sécrétées par le tissu adipeux, nous nous intéresserons à la leptine et à l'adiponectine. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer s'il existe un lien entre l'adiponectine et/ou la leptine avec l'insulinorésistance chez les enfants obèses.

Méthode : La population de référence était représentée par des enfants de 8 à 18 ans, d'IMC normal, de deux villes du Nord Fleurbaix et Laventie (cohorte FLVLS). Pour les enfants obèses, les données phénotypiques tant anthropométriques que biologiques ont été recueillies sur une base de données dite OBE.

Résultats : Au total, il y avait 276 enfants de la cohorte OBE qui avaient un dosage simultané de l'adiponectine et de la leptine. En fonction de HOMA-IR ajusté pour le sexe, l'âge-stade pubertaire et l'IMC, et par comparaison avec la cohorte FLVLS, la cohorte OBE a été subdivisée en 3 classes : hypersensible à l'insuline n=1, « insulino-neutres » (IN) (36,2%) et insulinorésistant (IR) (63,4%). La corrélation entre adiponectine et HOMA-IR ajusté était négative et significative ($r = -0,215$), et celle entre la leptine et HOMA-IR ajusté était positive et significative ($r = 0,514$). Les corrélations entre adiponectine et leptine, avec la plupart des éléments du syndrome métabolique étaient fortement significatifs et persistaient après ajustement pour HOMA-IR. La comparaison entre les classes IR et IN montre une différence entre les deux classes y compris pour la glycémie sensibilisée, par une HGPO (glycémie à T120 min et aire sous la courbe de glycémie). Après ajustement pour HOMA-IR, les éléments du syndrome métabolique demeuraient corrélés à l'adiponectine et à la leptine.

Conclusion : Cette étude confirme que l'adiponectine est insulinosensibilisatrice et qu'elle exerce un effet favorable sur le syndrome métabolique. La leptine semble générer l'IR, ce qui est paradoxal au vu de ses actions physiologiques habituelles. L'influence de ces hormones sur le SM est partiellement indépendante de l'IR.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Anne LIBBRECHT - VAMBERGUE
Assesseurs : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND
Madame le Docteur Marie PIGEYRE
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jacques WEILL

Adresse de l'auteur :

████████████████████
████████████████████
████████████████████