



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



**Année: 2019**

**Thèse N°:43**

## ADIPONECTINE : REGULATION, ROLES ET EXPLORATION

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019*

PAR

**Monsieur MOHAMED ELHAD DAIRA AHAMADA**  
*Née le 31 Décembre 1987 à Itsandzeni (Comores)*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés :** Adiponectine; Récepteurs; Tissu adipeux; Métabolisme; Pathologies

Membres du Jury :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Madame Sakina EL HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**Madame Mona NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**RABAT**



**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur\_Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

# 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale  
Anesthésie-Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

### Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie-Réanimation - Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie Galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie-Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie - Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie Thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du  
CEDOC+Directeur du Médicament

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale - Doyen de FMPT  
Anesthésie-Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie-Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale - *Directeur CHIS -Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Gynécologie-Obstétrique  
Dermatologie

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie - *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie-Obstétrique  
Traumatologie-Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Pédiatrie

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie-Obstétrique  
Gynécologie-Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie

Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Néphrologie  
Cardiologie - Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie - Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie-Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie - Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-Phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie - Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-Phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-Phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie - **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLEH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Urologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie-Orthopédie  
Gynécologie-Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie - **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire



Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Histo-Embryologie-Cytogénétique  
Gynécologie-Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie-Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo-Phtisiologie

#### **Decembre 2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale - **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*

Réanimation Médicale  
Pneumo-Phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation - **Directeur ERSSM**  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie Galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*

Chirurgie Générale  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie-Réanimation  
Microbiologie  
Réanimation Médicale  
Radiologie  
Pneumo-Phtisiologie  
Hématologie Biologique  
Virologie  
Biochimie-Chimie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine Interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-Chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-Chirurgie - **Directeur Hôp.des Spécialités**  
Anesthésie-Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie Clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-Entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie Biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie-Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie Biologique  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-Phtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha\*

Cardiologie

*\*Enseignants Militaires*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir	Pharmacologie-Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie Biologique
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie-Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-Chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique

Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie-Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

**AVRIL 2014**

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

**PROFESSEURS AGREGES :****DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik*	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI Nezha	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
O.R.L  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Immunologie

\* Enseignants Militaires

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

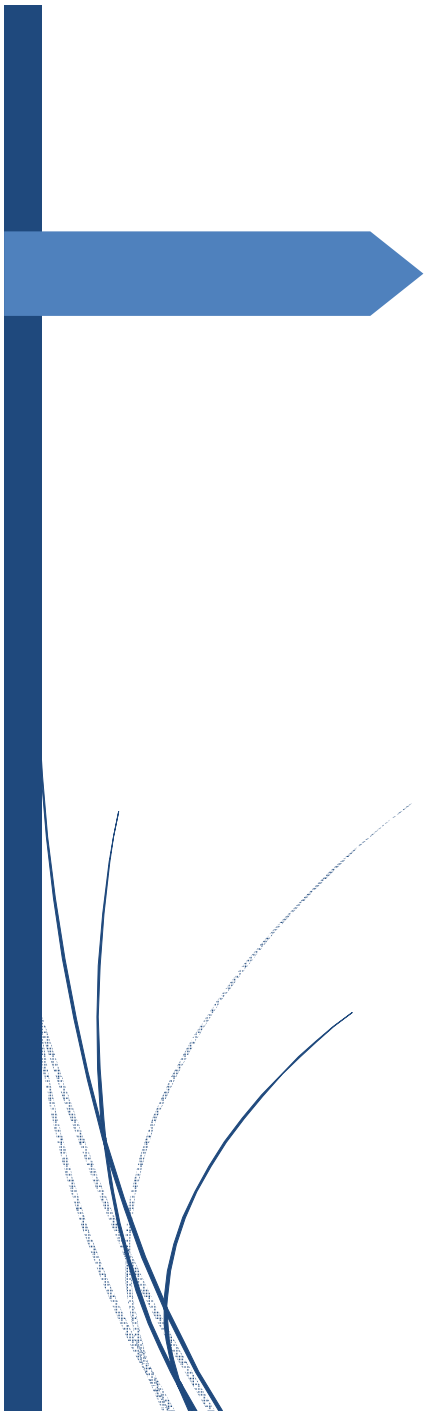
### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie Moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 10/10/2018*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*



## *Dédicaces*



A decorative border in blue ink, consisting of a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

*Je dédie cette thèse.....*

***A Allah, l'omniscient***

*« Permets- moi Seigneur, de rendre grâce pour le bien  
fait dont tu m'as comblé ainsi que mes père et mère,  
et que je fasse une bonne œuvre que tu agrée et fait moi entrer,  
par ta miséricorde, parmi tes serviteurs vertueux »*

*Le coran –les fourmis, v .19*

***A ma chère patrie le Comores***

*Que Dieu bénisse les îles de l'union de Comores,  
Berceau de nos ancêtres. Partout, je maintiendrai haut  
le flambeau afin de toujours honorer ton nom*

***Au royaume du MAROC***

*Que Dieu bénisse cette terre d'adoption, havre de paix,  
où j'ai acquis une connaissance, des amitiés. Infiniment  
merci, puisse nos liens perdurer*

***A ma chère mère***

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments  
Merci pour tes conseils et ton soutien inconditionnels  
Que Dieu t'accorde Santé et longévité.  
Infiniment merci maman*

***A mon cher père***

*Merci de m'avoir tant inspiré et  
De toujours me soutenir  
Que Dieu t'accorde Santé  
Longévité.  
Infiniment merci papa*

***A Madame le professeur SAIDA TELLAL***

*Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude.*

*Merci de m'avoir accepté et encadrer entant que tuteur  
durant ces dernières années. Infiniment merci pour votre grandeur  
d'âme, de m'avoir appris les bonnes méthodologies des gestions  
des cours et du temps, vos conseils, vos consoles,  
vos encouragements et de votre disponibilité  
Puisse Dieu vous bénir, vous accorder Santé, longévité,  
vous faire gravir les échelons, paix et vie harmonieuse  
dans votre famille.*

***A ma tante : Maman Amir***

*Que Dieu vous accorde Santé et longévité Infiniment merci*

***A mes chers frères et sœurs, cousins et cousines***

*Magellan, Haidar, Said, Nidhoim, Anziz, Alhadhuire, Ahmed,  
Faissoil, Maoulid, Aliane, Amir, Mistoïh, Fakri, Fassuh,  
Abdoulhalim, Fadhuil, Nassabia, Hadija, Hairate, Abida,  
chaharzad, nadhrate, warda, Farouata, Chaimae, Charifat,  
Noussaïba, Anoura, Djouwairat ... Vous êtes les meilleurs.*

*Puisse Dieu vous bénir, vous accorde Santé et longévité*

*Une pensée toute particulière pour mes chers grands frères Haidar*

*Maoulida, Alhadhuire et abdoulanziz Daira*

*Merci d'être toujours là pour moi, merci pour votre Soutien, vos  
conseils, vos encouragements et de l'amour que vous avez pour moi.*

*Je suis fier de vous avoir comme grands frères*

***A mon oncle LAGARA et sa femme***

*Merci infiniment, puisse Dieu vous bénir,  
vous accorder Santé et longévité*

***A mes Oncles et beaux frères***

*Papa Nathalie, Papa Miftah, Papa Habib,  
Papa Anoura, Papa Noussaiba, Papa Siham, Papa Adnan,  
Papa Adams, Moiwana, Maamoun Said*

***A Feu mes grands-pères, mes grandes mères et tantes  
que j'ai perdus durant mon séjours au Maroc***

*Coco Magellan, Coco Haidar, Mbaé Abdallah,  
Mbé Mmadi Hassan, Papa Haidar, Maman Hadidja,  
Maman Haidar.*

*En mémoires de leurs modesties et leurs affection,  
leurs multiples encouragements et bénédictions,  
Que Dieu leurs accueille en sa sainte Miséricorde*

***Au Président de l'union des Comores,***  
***Son excellence Azali Assoumani chef de l'Etat***  
***Que Dieu l'assiste et le préserve***

***A feu Sa Majesté, Le Roi HASSAN II***  
***Que Dieu l'accueille en sa sainte Miséricorde***

***A sa Majesté, Le Roi MOHAMMED VI***  
***Chef Suprême et Chef d'Etat-major des FAR***  
***Que Dieu glorifie son règne***  
***Et préserve son royaume***

***A son Altesse Royale,***  
***Le Prince Héritier Moulay EL Hassan***  
***Que Dieu le garde***



***A Monsieur le colonel Youssoufa Idjihad  
chef d'Etat-major de l'Armée National  
de Développement de l'union des Comores  
En témoignage de tout notre respect et notre  
profonde considération***

***A tous les Anciens chefs d'états-Majors  
de l'Armée National de développement de l'union des Comores.  
Je vous remercie pour tout votre soutien. Une pensée particulière  
au général SALIM Profond respect.***

***A Monsieur le Colonel Normal Mzhamadi***

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments,*

*Profond respect*

*Je vous remercie particulièrement pour tout votre soutien  
et votre disponibilité. Vos conseils ont été toujours précieux*

***A Monsieur le Médecin Colonel Naoufal Boina Adam***

***Directeur du service de santé Militaire***

*En témoignage de notre grand respect,  
et notre profonde considération*

***A Monsieur le Colonel cheikh Ahmed Abdallah ancien  
Attaché de Défense près de l'Ambassade des Comores***

***A Paris et au Maroc***

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde  
considération Et sincère admiration.*

*Merci pour vos conseils et votre grandeur d'âme*

***A Monsieur le capitaine Djabir***

*En témoignage de notre grand respect et notre profond  
considération, Merci pour votre soutien,  
vos conseil et votre disponibilité*

***A Monsieur le Major Ahamada Mze***

*Merci pour votre disponibilité et votre grandeur d'âme*

***A tous les Anciens et jeune de I ERSSM***

***Grand merci***

***A ma promotion de I ERSSM***

*Hamissou brahim, Swalo Rachid Ouattara, Dominique Muriel,*

*Lekeba Mbena, Fernio Josias, Behayamed Onka*

*Achraf, Morad, Aznag, Outhman, Taoufik, Annas...*

*A Toutes et à Tous,*

*Puisse Dieu raffermir nos liens et nous guider*

***Aux Officiers Anciens et Jeunes Comoriens de l'ERSSM***  
***Commandant Charafouddine, Capitaine Elamine, capitaine***  
***Mbechezi, capitaine Daniel, Lt Fahar, Lt Mondoha, Lt youssouf,***  
***Lt Mariama, Lt Soilha, Chipier kaissoiria, Anssudine,***  
***Aicha, Samra, Anniati, Ahamadi, Azad, Zainaba***  
***Said Ahmed, Aouzan, Kassim, Aicha***

***Aux officier et sous-officier Comoriens***  
***des autres écoles militaires***

***Lt Mohamed Ibrahim, Lt Kassim, Lt Hissan,***  
***Lt Hounaida, Naslata, Hadidja, Fatouma...***

***A toutes et à tous,***

***Puisse Dieu raffermir nos liens et nous guider***

***Un grand merci au maitre du stage***  
***et à tous les personnels du Pharmacie NAIM***

***Dr. Rajaa Belachkar, Mr Hatim et***

***A tous le personnel de la phamacie***

***Un grand merci au maitre du stage  
et à tous les personnel du Pharmacie ASSEHA***

*Dr. Maria Faraj, Mme Hanane  
et à tous les personnel de la pharmacie*

***Un grand merci au maitre du stage, mes encadrants  
et à tous les personnel de l'établissement pharmaceutique  
grossiste répartiteur PHARMACOOOP***

*Dr. Rhaouti, Dr. Alenlaoui, DR. Charif, Dr. Reda,  
Mr Hicham, Mme Saida, et aux restes  
de tous les personnel de Pharmacoop*

***Au maitre du stage, aux encadrants  
et à tous les personnels du laboratoire de virologie  
à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V***

***Pr Lahlou Amine, Professeur R. Abi,  
Professeur H. Elannaz, Professeur R. Tagajdid,  
Docteur S. Elkochri et les restes de personnel  
du laboratoire de virologie de l' HMIMV***

***Je tiens à vous présenter mon grand respect, mes remerciements  
les plus respectueux de m'avoir accueilli en tant que stagiaire,  
ainsi que pour la confiance et du bon encadrement que vous m'avez  
accordé durant toute la durée de mon stage.***

***Au doyen, vis Doyen Pr. Djamal TAOUFIK,  
Pr IDRISSI, et à tous le personnel de la faculté de médecine  
et de pharmacie de Rabat***

***Que Dieu vous accorde Santé et Longévité***

***A tous mes amis de la faculté de médecine  
et de pharmacie de rabat et du Maroc***

*Une pensée toute particulière à chaimae Charkaoui merci  
pour votre amitié et sympathie  
Que Dieu vous accorde une merveilleuse  
vie familiale et professionnelle*

***A Toute la communauté Comoriens au Maroc***

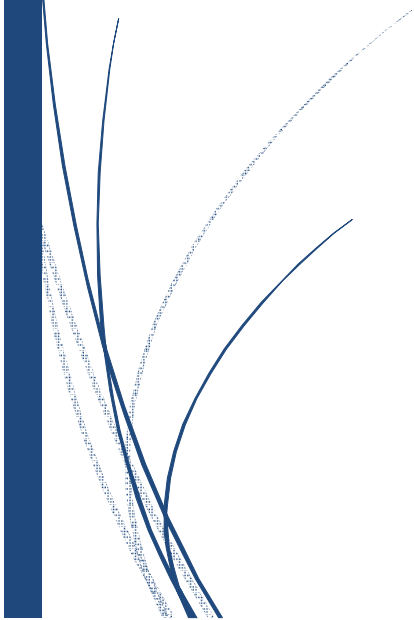
*Une pensée particulière à MOMO, Halima, Hakim,  
Badran, Dhouaibi, Hikma, Hakim, Anfifa... et à tous les étudiants  
en médecine et pharmacie*

***A tous mes Enseignant et Professeurs***

*Veillez trouvé en ce travail,  
L'expression de ma reconnaissance*



# *Remerciements*





***A Notre Maitre et Président de thèse  
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI  
Professeur de microbiologie***

*Vous nous faite un grand honneur  
En acceptant de présider notre jury de thèse  
Vos qualités humaines et professionnelles sont  
Pour nous une référence  
Veillez trouver dans ce travail,  
L'expression de notre profonde estime  
Et nos sincères Remerciement*

*A notre Maitre et Rapporteur de thèse*

*Madame le Professeur Saïda TELLAL*

*Professeur de Biochimie*

*Vous nous avez fait honneur en acceptant*

*De superviser cette thèse,*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines,*

*Votre dynamisme et votre compétence*

*Tout en espérant être à la hauteur de vos attentes,*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de nos profonds*

*Respects ainsi que notre vive reconnaissance*

*A notre Maitre et Juge de thèse*  
***Madame le professeur Sakina ELHAMZAOUI***  
***Professeur de microbiologie***

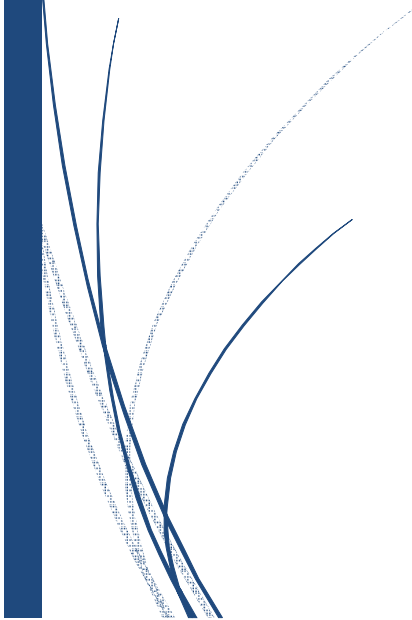
*Nous vous remercions chaleureusement*  
*Pour le privilège que vous nous accordez*  
*En acceptant de juger ce travail*  
*Veillez trouver ici, cher maitre, les expressions*  
*Les plus sincères et les plus profondes de notre*  
*Respect et notre gratitude*

***A notre maitre et Juge de thèse  
Mme le Professeur Mouna NAZIH  
Professeur en hématologie***

*Nous sommes très reconnaissants de l'honneur  
Que vous nous faites en acceptant de siéger  
Dans le jury de cette thèse  
Veillez croire, cher maitre, au témoignage de notre haute  
Considération et de nos respectueux sentiments*



## *Liste des abréviations*



## ABREVIATIONS:

<b>(HbA1c)</b>	: D'hémoglobine glyquée
<b>(IRS-1)</b>	: Récepteur intracellulaire à l'insuline de type 1
<b>11<math>\beta</math>-HSD1</b>	: 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1
<b>ACRP30</b>	: Adipocyte complement related protein of 30 kDa
<b>AdipoQ</b>	: Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing
<b>ADIPOR</b>	: Adiponectin receptor
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AgRP</b>	: Agouti related protein
<b>AMH</b>	: Hormone anti-mullérienne
<b>AMP</b>	: Adénosine monophosphate
<b>AMPc</b>	: Adénosine monophosphate cyclique
<b>AMPK</b>	: AMP-activated protein kinase
<b>apM1</b>	: Adipose most abundant gene transcript 1
<b>APPL</b>	: Adaptator protein containing pleckstrin homology and phosphotyrosine domains and leucine zipper motif
<b>AR</b>	: Androgen receptor
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>BAX</b>	: BCL-2 associated protein X
<b>BCL-2</b>	: B-cell lymphoma-2
<b>CAP1</b>	: Adenylyl cyclase-associated protein 1
<b>ChREBP</b>	: Carbohydrate-responsive element-binding protein
<b>CMKLR1</b>	: Chemokine-like receptor 1

<b>CSF</b>	: Cerebrospinal fluid (liquide cephalorachidien)
<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>FATP-1</b>	: Fatty acid transporter protein
<b>FIZZ</b>	: Found in inflammatory zone
<b>FSH</b>	: Follicle-stimulating hormone
<b>GBP28</b>	: Gelatin-binding protein of 28 kDa
<b>GFPR1</b>	: G protein-coupled receptor 1
<b>GH</b>	: Growth hormone
<b>GLUT</b>	: Glucose transporter
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin-releasing hormone
<b>HMW</b>	: High molecular weight
<b>ICAM-1</b>	: molécule d'adhésion intercellulaire de type 1
<b>IGF</b>	: Insulin-like growth factor
<b>IKK</b>	: IκB kinase.
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IR</b>	: insulino-résistance
<b>IR</b>	: Insulin-receptor
<b>IRS</b>	: Insulin receptor substrate
<b>JAK</b>	: Janus kinase
<b>JAK-STAT</b>	: ( janus kinase-signal transducer and activator of transcription).
<b>JNK</b>	: Jun N-terminal kinase
<b>KO</b>	: (knock-out) Souris knock-out
<b>LH</b>	: Luteinizing hormone

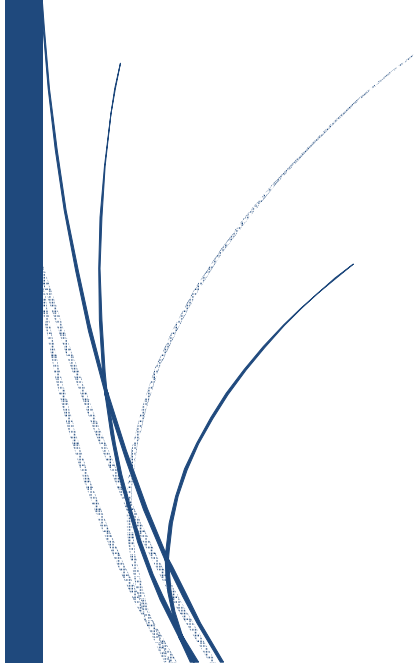
<b>LIF</b>	: Leukemia inhibitory factor
<b>LIF-R</b>	: Leukemia inhibitory factor receptor
<b>LMW</b>	: Low molecular weight
<b>MAPK</b>	: Mitogen activated protein kinase
<b>MMP</b>	: Matrix metalloproteinase
<b>MMW</b>	: Middle molecular weight
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nuclear factor kappa B
<b>NIK</b>	: (NF- $\kappa$ B inducing kinase)
<b>NO</b>	: Oxyde nitrique
<b>NPY</b>	: Neuropeptide Y
<b>Ob-R</b>	: Leptin receptor
<b>PAI</b>	: Plasminogen activator inhibitor
<b>PBEF</b>	: Pre B-cell colony-enhancing factor
<b>PEPCK</b>	: Phosphoenolpyruvate carboxykinase
<b>PI3K</b>	: Phosphoinositide 3-kinase
<b>PKA</b>	: Protein kinase A
<b>POMC</b>	: proopiomélanocortine
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
<b>RARRES2</b>	: Retinoic acid receptor responder 2
<b>ROR1</b>	: Receptor tyrosine-kinase-like orphan receptor 1
<b>SCF</b>	: (Stem cell factor),
<b>SR-A</b>	: (Scavenger receptor A) classe A
<b>TAK1</b>	: (Transforming growth factor- $\beta$ activated kinase 1).
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor beta



<b>TIMP</b>	: Tissue inhibitor of metalloproteinase
<b>TLR-4</b>	: Toll-like receptor-4
<b>TNF-R</b>	: Tumor necrosis factor receptor
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor necrosis factor alpha
<b>TP53</b>	: Tumor protein of 53 kDa
<b>TRAF</b>	: TNFR- associated factor
<b>TSC</b>	: Tuberous sclerosis complex
<b>TZDs</b>	: Thiazolidine-diones (classe anti diabetiques oraux)
<b>VCAM-1</b>	: Vascular cell adhesion molecule-1
<b>VEGF</b>	: Vacular endothelial growth factor



## *Liste des illustrations*



## LISTE DES TABLEAUX:

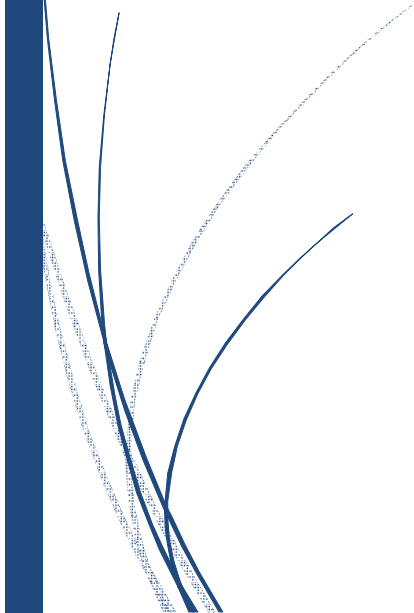
<b>Tableau I :</b> Récepteurs hormonaux identifiés dans les adipocytes .....	7
<b>Tableau II :</b> Facteurs protéiques et non protéiques produits et sécrétés par le tissu adipeux blanc,.....	10
<b>Tableau III:</b> Hypofertilité de la souris (Adipo -/-) femelle. ....	59
<b>Tableau IV:</b> L'adiponectine et les pathologies de la reproduction.....	72
<b>Tableau V:</b> Synthèse des nombreux effets métaboliques et vasculaires potentiels résultant d'une stimulation des récepteurs PPAR- $\gamma$ . ....	87

## LISTE DES FIGURES:

<b>Figure 1:</b> Tissu adipeux blanc .....	8
<b>Figure 2 :</b> Principaux rôles de la leptine dans l'organisme humain. ....	13
<b>Figure 3 :</b> Le Gène de l'adiponectine .....	24
<b>Figure 4 :</b> Structure cristallisée de l'ACRP30, une protéine de la famille Cq1 .....	25
<b>Figure 5 :</b> Structure de l'adiponectine.....	26
<b>Figure 6 :</b> Modèle de régulation "Yin-Yang" du signal adiponectine par les protéines APPL. ....	29
<b>Figure 7:</b> Importance du calcium lors de l'activation de l'AMPK par l'adiponectine.....	31
<b>Figure 8 :</b> Mécanismes d'activation de la voie PI3K/Akt.....	33
<b>Figure 9 :</b> Mécanismes d'activation de la PKA. ....	34
<b>Figure 10 :</b> Mécanismes d'activation de la p38-MAPK.....	35
<b>Figure 11 :</b> Cross-talk entre les voies de l'adiponectine et la voie du TNF- $\alpha$ . ....	36
<b>Figure 12 :</b> Variation des taux d'adiponectine au cours de la période post-prandiale. ....	40
<b>Figure 13 :</b> Schéma résumant les effets de l'adiponectine et de la résistine au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	44
<b>Figure 14 :</b> Régulation de la production et de la sécrétion d'adiponectine.....	48
<b>Figure15 :</b> Régulation de l'homéostasie glucido-lipidique par l'adiponectine. ....	53
<b>Figure 16 :</b> Schéma illustrant les effets de l'adiponectine et de la résistine au niveau du testicule. ....	60
<b>Figure17 :</b> Mécanismes impliqués dans la relation entre obésité et cancer du sein.....	76
<b>Figure 18:</b> Illustration des effets agonistes des fibrates sur les PPAR- $\alpha$ , des thiazolidinediones sur les PPAR- $\gamma$ et du telmisartan, un antagoniste des récepteurs AT1 avec effet agoniste partiel sur les PPAR- $\gamma$ .....	85
<b>Figure 19 :</b> Effet des thiazolidine-dione sur la production de l'adiponectine.....	86
<b>Figure20 :</b> Dosage de l'adiponectine par ELISA et immunoturbidimétrie.....	94
<b>Figure 21 :</b> dosage d'adiponectine par ELISA et turbidimétrie avec ajustement.....	95



# *Sommaire*



# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. LE TISSU ADIPEUX</b> .....	5
A. Le tissu adipeux : un organe biologiquement actif.....	5
1. La leptine .....	11
2. La résistine.....	15
3. La chémérine .....	18
4. La visfatine .....	19
<b>III. GENERALITES SUR L'ADIPONECTINE</b> .....	22
1. Définition : .....	22
2. Histoire: .....	22
3. Structure du gène de l'adiponectine : .....	23
4. Structure de la protéine .....	25
5. Les recepteurs de l'adiponectine : .....	27
6. Les autres récepteurs de l'adiponectine .....	28
7. Les protéines APPL1 et APPL2 .....	28
8. Les voies de signalisation régulées par l'adiponectine.....	30
<b>IV. REGULATION ET EXPRESSION DE L'ADIPONECTINE</b> .....	38
A. Facteurs génétiques :.....	38
B. Facteurs environnementaux :.....	38
1. Obésité.....	38
2. Insuline :.....	38
3. Autres paramètres nutritionnels (apport calorique): .....	39
4. Facteurs hormonaux:.....	41
5. Les facteurs exogènes: (froid, cycle cicardien, l'alcool, l'hypoxie, regime alimentaire...).....	42
6. Cytokines inflammatoires contenues dans le tissu adipeux: .....	43
7. Action centrale de l'adiponectine .....	44

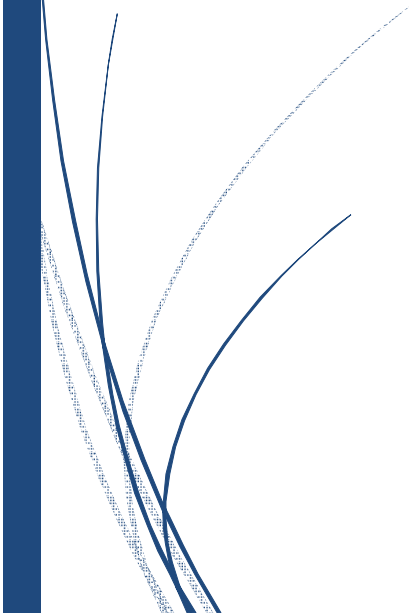
8. Le système nerveux sympathique .....	46
9. Les agents pharmacologiques .....	46
10. Autorégulation .....	47
<b>V. IMPLICATIONS DE L'ADIPONECTINE.....</b>	<b>50</b>
1. Métabolisme glucidique et sensibilisation à l'insuline :.....	50
2. Le métabolisme lipidique.....	51
3. L'Appétit :.....	54
4. Cellules $\beta$ du pancréas .....	54
5. Effets cardiovasculaires :.....	54
6. Effet sur l'os:.....	55
7. Adiponectine et immunité / inflammation .....	56
8. Sur le cancer :.....	57
9. Adiponectine, athérosclérose et inflammation.....	57
10. Sur l'axe reproductif :.....	58
a. Adiponectine et axe hypothalamo-hypophysaire.....	58
b. Apport des modèles animaux : .....	58
c. Dans le sexe mâle:.....	60
d. Dans le sexe féminin .....	62
11. Adiponectine et effet cellulaires :.....	66
12. La balance prolifération / apoptose .....	68
<b>VI. ADIPONECTINE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES .....</b>	<b>71</b>
1. Adiponectine et pathologies de la grossesse .....	71
2. Adiponectine et cancer du sein dans l'obésité et/ou du diabète type2 .....	72
3. Adiponectine et Obésité et résistance à l'insuline et diabète type2 .....	77
4. Adiponectine et maladies cardiovasculaires : .....	79

<b>VII. ADIPONECTINE ET DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES</b> .....	83
1. Perspectives thérapeutiques.....	83
2. Récepteurs PPAR- $\gamma$ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. ....	83
3. Effets des thiazolidine-diones .....	85
4. Effets du traitement par l'adiponectine : .....	88
<b>VIII. EXPPLORATION AU LABORATOIRE DE L'ADIPONECTINE.</b> .....	91
1. Phase preanalytique : .....	91
2. Phase analytique : .....	92
3. Intérêt clinique : .....	92
4. Implications cliniques : .....	93
5. Etude de comparaison de deux tests de dosage de l'adiponectine.....	93
<b>IX. CONCLUSION</b> .....	97
<b>RESUMES</b> .....	99
<b>REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHYQUES</b> :.....	103





# *Introduction*



## I. INTRODUCTION

Le tissu adipeux a longtemps été considéré comme un dépôt de triglycérides pendant les périodes d'affluence métabolique et / ou de mobilisation pendant les périodes de privation de nutriments. Des études récentes indiquent clairement que le tissu adipeux est un organe endocrinien actif qui sécrète des facteurs bioactifs tels que les adipokines. Le tissu adipeux est apparu comme une glande endocrine qui module les événements, y compris l'appétit, l'absorption des lipides, et le métabolisme, et même la croissance des cellules précurseurs adipeuses. 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) [1,2].

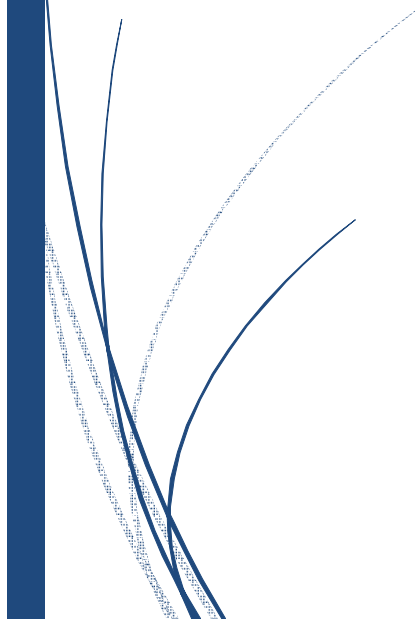
Parmi les adipokines, nous nous intéresserons particulièrement à l'adiponectine dont la sécrétion est inversement corrélée avec l'indice de masse corporelle et avec l'adiposité viscérale [3] (Les taux plasmatiques bas sont associés à l'augmentation de l'indice de masse corporelle). L'adiponectine a suscité, depuis sa découverte en 1995, beaucoup d'intérêt en se démarquant des autres adipocytokines par des taux plasmatiques réduits en cas d'obésité et d'insulinorésistance. Ses implications cliniques demeurèrent obscures jusqu'en 2001, où plusieurs études ont décrit son potentiel antidiabétique, anti-inflammatoire et anti-athérosclérotique. Elle inhibe l'activation des macrophages et l'accumulation de cellules, tout en augmentant la production d'oxyde nitreux endothélial et en protégeant le système vasculaire en réduisant l'agrégation plaquettaire et la vasodilatation. L'adiponectine se présente actuellement comme un bio marqueur du syndrome métabolique. Cette hormone sensibilisant à l'insuline agit par l'intermédiaire de ses récepteurs AdipoR1, AdipoR2 et T-cadhérine. AdipoR1 est exprimé en abondance dans le muscle, alors qu'AdipoR2 est principalement exprimé dans le foie.

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 [4]. 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, l'obésité, allant du syndrome métabolique aux tumeurs malignes, et pourraient à très long terme être mises à profit pour développer de nouvelles thérapeutiques.

Les objectifs de notre étude est de décrire la régulation et l'expression de l'adiponectine, étudier ces rôles et conséquences pathologique en cas d'une variation et de préciser les étapes preanalytiques et analytiques de son exploration.



# *Le tissu adipeux*



## **II. LE TISSU ADIPEUX**

### **A. Le tissu adipeux : un organe biologiquement actif**

Longtemps considéré comme un tissu inerte dont la fonction principale consistait à stocker les graisses, le tissu adipeux a progressivement acquis le statut de véritable organe endocrine. En effet, au cours de ces dernières décennies, de nombreux facteurs sécrétés par les adipocytes ont été mis en évidence [5]. A ce jour, plusieurs centaines de facteurs adipocytaires ont été identifiés [6]. Ces facteurs exercent des actions auto/paracrines et endocrines sur des organes tels que le cerveau, le foie et les muscles. Aujourd'hui, le tissu adipeux est considéré comme un organe multifonctionnel [7,8]. Les facteurs adipocytaires, via leur action autocrine ou paracrine contrôlent localement le métabolisme lipidique. C'est notamment le cas de la lipoprotéine lipase et de l'apolipoprotéine E qui régulent la capture et le transport des lipides vers les adipocytes [9,10]. D'autres familles de molécules telles que les eicosanoïdes régulent la différenciation adipocytaire (également appelée adipogenèse). Par exemple, la prostacycline exerce un effet pro-différenciant et la prostaglandine E2 présente un effet anti-différenciant [11,12]. Certains facteurs de croissance produits par les adipocytes sont également impliqués dans le contrôle de l'adipogenèse, tel que le VEGF, l'IGF-1 et le TGF- $\beta$  [13-15]. Les adipocytes sécrètent par ailleurs de nombreux facteurs exerçant une action endocrine. Ainsi, le tissu adipeux constitue une source importante d'oestrogènes, notamment d'oestrone provenant de la conversion de l'androstènedione d'origine surrénalienne par la cytochrome P450 aromatase adipocytaire [5]. Différents facteurs adipocytaires tels que l'angiotensinogène et le PAI-1 régulent la pression artérielle [16,17]. Enfin, de nombreuses molécules exerçant des effets pléiotropes dans l'organisme, sont également synthétisées en grandes quantités par le tissu adipeux. Ces molécules sont regroupées sous le nom d'adipokines. Une dérégulation du dialogue moléculaire entre les adipocytes et leurs cellules cibles est à l'origine de troubles métaboliques tels que l'insulino-résistance,

les dyslipidémies ou l'hypertension [18]. L'ensemble de ces anomalies de l'homéostasie glucido-lipidique sont regroupées sous le terme de syndrome métabolique et prédisposent l'individu à des pathologies telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et toutes les complications associées (infarctus, crise cardiaque...) [19].

Deux types de tissu adipeux existent chez les mammifères, le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun qui ont des propriétés distinctes. Le tissu adipeux brun, présent en plus faible quantité, et joue un rôle essentiel dans le contrôle de la thermogénèse chez le nouveau-né, les petits mammifères, les rongeurs et les hibernants.

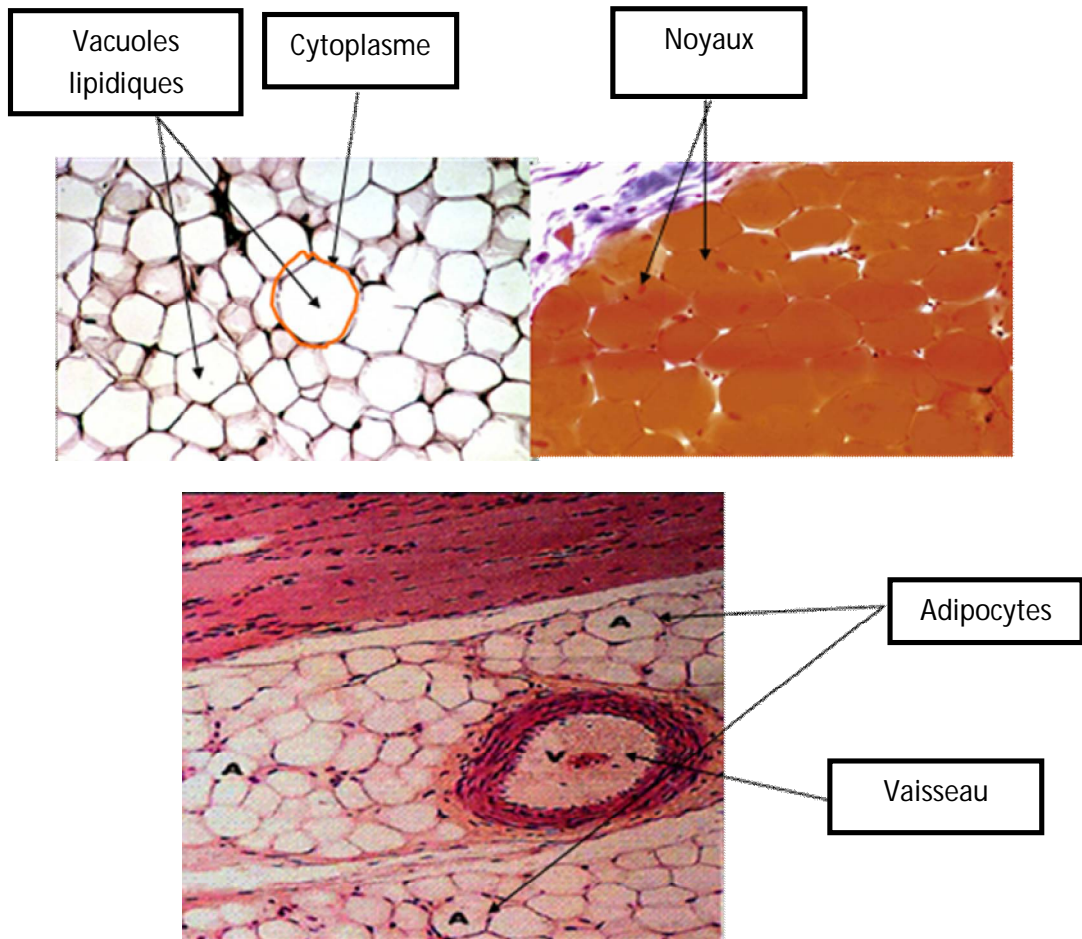
Le tissu adipeux blanc, appelé plus communément « tissu graisseux », a pour fonction principale de stocker et de libérer l'énergie nécessaire selon les besoins de l'organisme. Il est aussi la source de nombreux facteurs ayant des actions endocrines, paracrines ou autocrines et des fonctions multiples.

**Tableau I :** Récepteurs hormonaux identifiés dans les adipocytes [20]

Hormone receptor	Principal biological effects
Leptin	(+) Lypolysis and lipid oxidation
Insulin	(+) Lipogenesis and glucose capture and (-) lypolysis
Glucocorticoids	(+) Lypolysis
Glucagon	(+) Lypolysis
Catecholamines	(+) Lypolysis
T <sub>3</sub> and T <sub>4</sub>	(+) Lypolysis
Sexual steroids	Regulate adipocyte development
IGF-1	(+) Adipogenesis
GH	(+) Lypolysis
Prostaglandins	(-) Lypolysis
TNF $\alpha$	(+) Lypolysis and increase insulin resistance
IL-6	(-) LPL, (+) Lypolysis
Adenosine	(-) Lypolysis and (+) glucose capture
Adiponectin	(+) Insulin sensitivity
Gastrin	Regulates leptin expression
CCK	Regulates leptin expression
GIP	(+) Synthesis of FFA and TAG
GLP1	(+) Synthesis of fatty acids
ASP	(+) Synthesis of TAG
ANP	Modulates glucose metabolism
Angiotensin II	(+) Lipogenesis, induces insulin resistance
Bradykinin	Increases sensitivity to insulin
EGF	Regulates adipocyte differentiation
TGF- $\beta$	Blocks adipocyte differentiation
Melatonin	Synergizes the action of insulin

ANP = atrial natriuretic peptide; ASP = acylation stimulating protein; CCK = cholecystokinin; EGF = epidermal growth factor; GH = growth hormone; GIP = gastric inhibitory peptide; GLP1 = glucagon-like peptide-1; IGF-1 = insulin-like growth factor; IL-6 = interleukin-6; TGF- $\beta$  = transforming growth factor  $\beta$ ; TNF $\alpha$  = tumor necrosis factor  $\alpha$ .

The list above is partial, since many other substances with biological actions have been tested and shown to have effects on adipocytes or adipogenesis. The purpose, therefore, of this list is to demonstrate that WAT is the target of a wide range of hormones that participate in regulating its metabolic and endocrine activity and to reveal the importance of these tissues for the body's energy homeostasis.



**Figure 1:** Tissu adipeux blanc [21]



## **B. Les adipokines :**

La famille des adipokines rassemble toutes les cytokines produites majoritairement par le tissu adipeux, bien que d'autres types cellulaires soient également capables de les synthétiser. En cas d'obésité, la sécrétion de ces facteurs est altérée, favorisant ainsi la survenue de diverses pathologies dont le syndrome métabolique. Parmi toutes les adipokines identifiées, seules les plus décrites seront détaillées. Notamment :

- La leptine
- La résistine
- La Chémerine
- La visfatine
- Adiponectine +++ (faisant l'Object de notre travail)

**Tableau II :** Facteurs protéiques et non protéiques produits et sécrétés  
par le tissu adipeux blanc, [20]

Substance	Biological effect
Leptin	Signals to the CNS about the body's energy stocks
Adiponectin	Increases sensitivity to insulin, is antiinflammatory and attenuates the progression of atherosclerosis
Resistin	Increases insulin resistance
TNF- $\alpha$	Lipolytic, increases energy consumption and reduces sensitivity to insulin
Interleukin-6	Proinflammatory, lipolytic, reduces sensitivity to insulin
Adipsin	Activates the alternative complement pathway
ASP	Stimulates triacylglycerol synthesis in WAT
Angiotensinogen	Precursor of angiotensin II, involved in regulating arterial blood pressure
PAI-1	Inhibits plasminogen activation, blocking fibrinolysis
Tissue factor	Initiates the coagulation cascade
VEGF	Stimulates vascular proliferation (angiogenesis) in WAT
Visfatin	Insulinomimetic predominantly produced by visceral fat
Monobutyryn*	Vasodilator and inducer of vascular neoformation
TGF- $\beta$	Regulates a series of processes in WAT, including proliferation of preadipocytes and differentiation, development and apoptosis of adipocytes
IGF-1	Stimulates proliferation and differentiation of adipocytes
HGF	Stimulates differentiation and development of adipocytes
MIF	Immunoregulator with paracrine action in WAT
LLP <sup>†</sup>	Hydrolysis stimulating enzyme in the TAG of lipoproteins (chylomicron and VLDL)
CETP <sup>†</sup>	Transfers cholesterol esters between lipoproteins
Apo-E <sup>†</sup>	Protein component of lipoproteins, especially VLDL
Prostaglandins*	Regulators of many cellular processes, active during inflammation, blood coagulation, ovulation and secretion of gastric acid
Estrogens*	Produced by the action of aromatase, this is the principal source of estrogen in men and postmenopausal women
Glucocorticoids*	Generated by the action of 11-hydroxysteroid dehydrogenase, type II, which transforms cortisone into cortisol in WAT
Apelin	Its biological actions are not very clear yet, but are related to control of the body's energy stores

ASP = acylation stimulating protein; CETP = cholesterol ester transfer protein; CNS = central nervous system; HGF = hepatocyte growth factor; IGF1 = insulin-like growth factor-1; LLP = lipoprotein lipase; MIF = macrophage migration inhibitory factor ; PAI-1 = plasminogen activation inhibitor -1; TAG = triacylglycerols; TGF- $\beta$  = transforming growth factor- $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor- $\alpha$ ; VEGF = vascular endothelial growth factor; VLDL = very low density lipoprotein; WAT = white adipose tissue.

\* Non-protein substances.

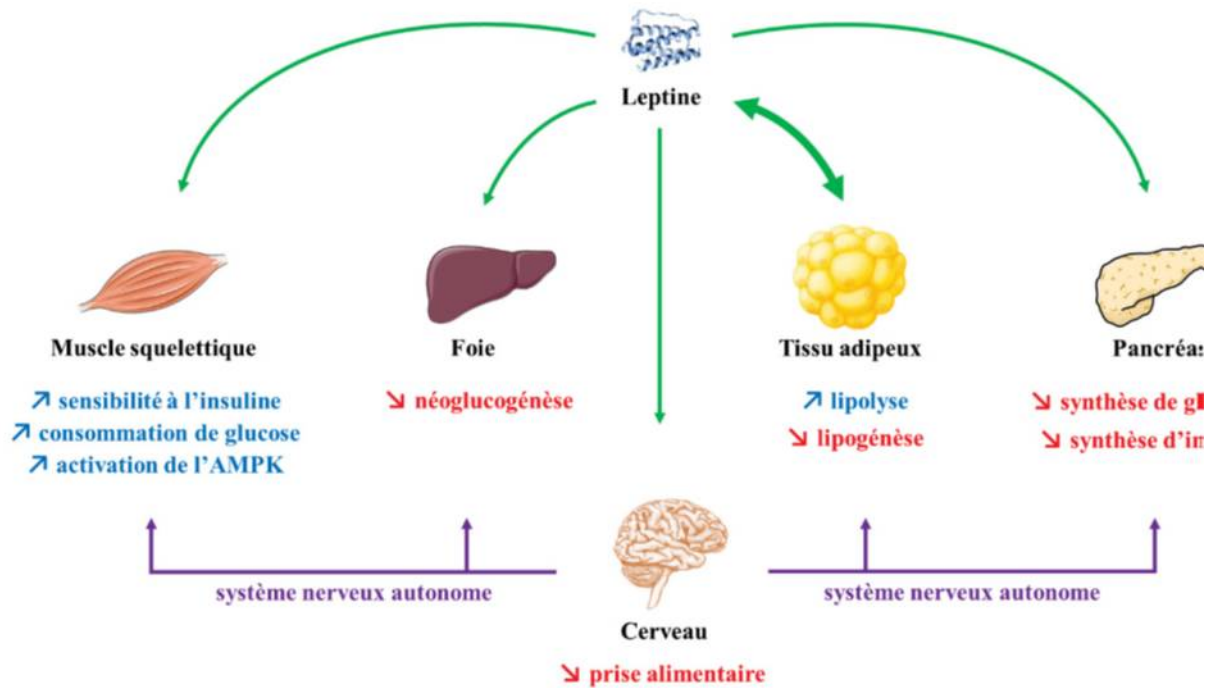
<sup>†</sup> Proteins without hormonal action.

## 1. La leptine

La leptine (du grec leptos, signifiant mince) fut la première adipokine découverte en 1994 [22]. Aujourd'hui encore, il s'agit de l'adipokine la plus étudiée. Produit du gène ob, situé sur le chromosome 7 humain, la leptine est une hormone polypeptidique de 16 kDa (167 acides aminés) dont l'expression est induite au cours de la différenciation adipocytaire [23]. Longtemps considérée comme une hormone spécifiquement sécrétée par le tissu adipeux, il a été démontré par la suite que la leptine est également produite par le placenta [24], l'estomac [25], le muscle squelettique [26], la glande mammaire, le testicule, l'ovaire, l'endomètre, l'hypothalamus et l'hypophyse [27]. Les concentrations de leptine circulante sont proportionnelles à l'indice de masse corporelle (IMC) et à la masse grasse, oscillant entre 5 et 10 ng/ml chez les individus normo-pondérés et entre 40 et 100 ng/ml au sein de la population obèse [28].

La leptine exerce son action par l'intermédiaire du récepteur ob-R. Six isoformes de ce récepteur ont été décrites. Il s'agit des isoformes Ob-Ra, b, c, d, e et f. Elles sont toutes issues d'épissages alternatifs multiples de l'extrémité 3' de l'ARN messager [29]. L'isoforme ob-Re présente la particularité d'être un récepteur soluble. Les autres isoformes possèdent toutes un seul domaine transmembranaire et diffèrent entre elles uniquement au niveau de la partie C-terminale intracellulaire [30]. La forme ob-Rb principalement exprimée dans l'hypothalamus, possède un domaine intracellulaire suffisamment long pour activer la voie JAK-STAT (janus kinase-signal transducer and activator of transcription). Suite à la liaison à Ob-Rb, la leptine est également capable d'induire les voies MAPK (mitogen activated protein kinase), PI3K (phosphoinositide-3 kinase), AMPK (AMP-activated kinase) et PKA (protein kinase A). Dans les tissus périphériques, l'isoforme ob-Ra est majoritaire. Son domaine intracellulaire très court permet à la leptine d'exercer ses effets via les voies MAPK et AMPK [31]. Les effets de la leptine ont été mis en évidence à l'aide d'un modèle de souris obèses exprimant une forme tronquée de la protéine (modèle ob/ob). Outre leur obésité, ces souris sont

hyperphages [32]. Cependant, l'injection de leptine recombinante chez ces animaux permet de réduire l'apport alimentaire, démontrant le rôle essentiel de la leptine dans le contrôle de la satiété [33]. Cette action s'opère dans l'hypothalamus, où la leptine inhibe la libération des neuropeptides orexigènes AgRP (agouti-related protein) et NPY (neuropeptide Y) et induit celle du neuropeptide anorexigène, la pro-opiomélanocortine [34]. Parallèlement à ce trouble du comportement alimentaire, les souris ob/ob présentent de lourds désordres métaboliques (anomalies de l'homéostasie glucidique et dyslipidémies) associés à de faibles dépenses énergétiques, pouvant une fois encore être corrigés par l'administration de leptine, suggérant un effet de cette adipokine sur la régulation de l'homéostasie glucido-lipidique. Le maintien de cette homéostasie est assurée par une action directe sur les tissus périphériques (foie, muscle, pancréas, tissu adipeux) et par une action centrale, via le système nerveux autonome sympathique et parasympathique. Plus précisément, la leptine induit une diminution de la sécrétion d'insuline et de glucagon par le pancréas. Elle contrôle également la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et agit sur le métabolisme glucido-lipidique du muscle squelettique en augmentant le catabolisme. Enfin, dans le tissu adipeux, la leptine exerce une régulation autocrine de la thermogénèse, de la lipolyse et de la lipogénèse, assurant ainsi l'homéostasie de la masse grasse (**Figure 2**).



**Figure 2** : Principaux rôles de la leptine dans l'organisme humain. [34']

La leptine favorise la consommation et la dégradation des lipides et des glucides. En parallèle, la leptine inhibe la formation de glucose et de lipides de novo. La leptine exerce cette action en agissant directement sur les organes clés et au niveau central via le système nerveux autonome. La leptine est également capable d'exercer des effets pléiotropes, tels que la prolifération, la différenciation et la mort cellulaires [35-37]. La leptine est également décrite comme un facteur vasoactif [38], immunomodulateur [39] et angiogénique [40]. Enfin, le modèle de souris ob/ob a également été fondamental pour la mise en évidence et la compréhension des liens entre le tissu adipeux et la fonction de reproduction. Les souris ob/ob sont obèses et stériles indépendamment du sexe. Cependant, l'injection de leptine permet de restaurer la fertilité [41]. De plus, dans un autre modèle présentant un gène ob-R muté, une stérilité ne pouvant pas être corrigée est également observée. Bien que très rares chez l'espèce humaine, des mutations des gènes ob et ob-R sont aussi responsables de grands désordres de la fonction de la reproduction, pouvant se manifester par une

absence de puberté, une aménorrhée primaire chez la femme et un hypogonadisme chez l'homme [42]. L'ensemble de ces données indique que le système ob/ob-R est indispensable à la mise en place et au maintien de la fonction reproductrice. Chez la femme, plusieurs études ont démontré que la leptine agit sur de nombreux processus impliquant l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'ovaire, l'endomètre et le placenta.

➤ **Leptine et axe hypothalamo-hypophysaire.** La survenue de la puberté est précédée chez l'Homme comme chez d'autres espèces, par une augmentation des taux de leptine circulante. Chez le garçon, parallèlement à l'augmentation de la testostéronémie, la leptinémie chute progressivement et revient à son niveau d'avant la puberté. Chez la fille, l'augmentation de la concentration plasmatique de leptine est continue, accompagnant la hausse des taux d'oestrogènes circulants. Cet effet initiateur de la puberté par la leptine semble être associé à son rôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est notamment décrit que cette adipokine favorise la sécrétion de GnRH (gonadotrophine releasing hormone) par les neurones hypothalamiques, contribuant à augmenter la sécrétion des hormones gonadotropes hypophysaires : la FSH (follicle stimulating hormone) et la LH (luteinizing hormone). La leptine augmente également la fréquence et l'amplitude des pulses de LH [43].

➤ **Leptine et ovaires.** L'expression élevée du gène ob-R dans les cellules ovariennes suggère un rôle direct de la leptine dans cet organe. En effet, il a été démontré que la leptine inhibe la stéroïdogénèse, en particulier la synthèse d'oestrogènes par les cellules de la granulosa et la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque de manière dose dépendante [44,45]. De plus, la leptine (à dose physiologique) favorise la maturation méiotique de l'ovocyte. Elle améliore également le taux de fécondation in vitro et le développement embryonnaire préimplantatoire chez la souris. Ces effets semblent être réalisés par la voie MAPK associée à la prolifération cellulaire [46].

➤ **Leptine et endomètre.** Il a été démontré que la leptine freine la décidualisation des cellules endométriales stromales in vitro [47]. Elle serait également impliquée dans le phénomène de réceptivité endométriale. En effet, chez la souris, un traitement in vitro de cellules endométriales par la leptine stimule la production de molécules favorisant les contacts cellulaires avec l'embryon, telles que l'intégrine  $\beta 3$ , l'interleukine-1 et le LIF (leukemia inhibitory factor). De plus, l'administration par voie intra-utérine d'un antagoniste de la leptine bloque l'adhésion blastocyste-endomètre chez ces animaux [48].

➤ **Leptine et placenta.** La leptine est considérée comme une véritable hormone placentaire [49]. Elle est sécrétée par le syncytiotrophoblaste tout au long de la grossesse. Le placenta exprime également le récepteur ob-R, suggérant un rôle autocrine de la leptine dans la physiologie placentaire. Elle stimule la prolifération et inhibe l'apoptose des cellules trophoblastiques humaines en empruntant la voie MAPK [50]. La leptine est également impliquée dans la régulation du processus d'invasion trophoblastique [51]. Cet effet est associé à un remaniement de l'activité des métalloprotéases (MMP-2 et MMP-9) [52]. Enfin, la leptine augmente l'expression des transporteurs de nutriments dans les cytotrophoblastes humains et murins, suggérant un rôle de cette adipokine dans le contrôle de la croissance foetale [53- 58].

## 2. La résistine

La résistine, identifiée en 2001 dans le tissu adipeux blanc d'un modèle de souris obèse, tire son nom de son action insulino-résistante. Elle est classée dans la famille des protéines FIZZ (found in inflammatory zone) et est également appelée FIZZ3. Chez l'Homme, la résistine est essentiellement produite par les macrophages mais également par les adipocytes, la moelle osseuse, le muscle squelettique, l'intestin, l'estomac, l'hypothalamus, l'hypophyse, l'utérus et le placenta [59-61]. Localisé sur le chromosome 19, le gène de la résistine code une protéine de 12,5 kDa (114 acides aminés) chez l'espèce humaine. Comme pour la leptine, les taux de résistine circulants sont plus élevés chez les individus obèses qu'au sein de la population normo-pondérée [62].

Les rôles et les mécanismes d'action de la résistine sont peu connus. Notamment, aucun récepteur spécifique de cette adipokine n'a été décrit à ce jour. Cependant, des études ont démontré que la résistine exerce son rôle insulino-résistant suite à sa fixation au récepteur TLR4 (toll-like receptor 4) et à l'induction des voies PI3K, ERK (extracellular signal-regulated kinase) et JNK (jun N-terminal kinase) bloquant ainsi la voie de signalisation de l'insuline dans l'hypothalamus murin [63]. De plus, en se liant à ce même récepteur, la résistine favorise la lipogenèse dans les adipocytes en augmentant l'expression de l'acide-gras synthase et de l'acetyl-coA carboxylase sous l'induction du facteur transcriptionnel ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) [64]. Enfin, via le récepteur TLR4, la résistine favorise également la néoglucogenèse hépatique [65].

En se liant à un autre récepteur ROR1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1) et en activant la voie MAPK, la résistine stimule l'adipogenèse [66]. Enfin, la résistine peut se lier au récepteur CAP1 (adenylyl cyclase-associated protein 1) dans les macrophages et activer les voies PKA et NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) [67]. Elle stimule ainsi la production de cytokines telles que l'interleukine-6 [68] et le TNF- $\alpha$  et exerce un effet pro- inflammatoire et potentiellement athérogène.

De plus en plus, l'insulino-résistance est considérée par la communauté scientifique comme le lien entre l'obésité et l'infertilité. Dans ce contexte, les facteurs adipocytaires perturbant la signalisation de l'insuline tels que la résistine, constituent des cibles thérapeutiques de premier plan. Cependant, les études concernant les rôles de la résistine sur le fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin restent extrêmement parcellaires.

- **Résistine et ovaires.** Le rôle de la résistine sur la stéroïdogénèse ovarienne a été décrit, notamment chez l'espèce humaine. Plusieurs études démontrent que la résistine diminue la production d'œstradiol et de progestérone par les cellules de la granulosa, en inhibant l'expression d'enzymes clés de cette voie de synthèse,



par la voie MAPK [69]. En revanche, en induisant une augmentation de la production d'androgènes, la résistine pourrait être impliquée dans des pathologies associées à un hyperandrogénisme tel que le syndrome des ovaires polykystiques [70].

- **Résistine et endomètre.** Une équipe a étudié le lien entre les facteurs sécrétés par les adipocytes et la maturation de l'endomètre. Des cellules endométriales ont été cultivées en présence de milieux conditionnés issus de pré-adipocytes (faible sécrétion de résistine) et d'adipocytes différenciés (forte sécrétion de résistine). En présence de milieux riches en résistine (issus d'adipocytes différenciés), il a été observé une augmentation de l'expression des gènes codant la protéine LIF et la glutathione peroxydase-3. Ces deux gènes sont impliqués dans la réceptivité utérine [71]. Cette étude suggère donc que la résistine favorise la mise en place de la réceptivité utérine.
- **Résistine et placenta.** La résistine est exprimée par le placenta. Cette expression augmente à la fin de la grossesse. Les taux de résistine sériques sont ainsi comparables chez la femme non-enceinte et la femme enceinte au cours du premier et du deuxième trimestre de grossesse. Ce n'est qu'à partir du troisième trimestre qu'une élévation des taux de résistine est mesurée dans le sang maternel [72]. Dans le placenta humain, la résistine stimule l'entrée du glucose, en augmentant l'expression du transporteur GLUT1 (glucose transporter 1) via la voie MAPK [73]. Ces résultats suggèrent que la résistine pourrait être impliquée dans le contrôle de l'apport nutritif au fœtus via le placenta.

### 3. La chémérine

La chémérine a été identifiée en 1997 dans les kératinocytes de l'épiderme où son expression est diminuée dans le cas de lésions psoriasiques [74]. En 2003, ses propriétés chémoattractantes ont été découvertes. En effet, elle exerce un rôle dans le guidage des cellules immunitaires vers les sites d'inflammation [75]. Elle est exprimée dans de nombreux organes tels que le placenta et le foie et dans une moindre mesure, le poumon, le cœur, le rein, l'ovaire et le pancréas [76]. Ce n'est qu'en 2007 que la chémérine fut considérée comme une adipokine, suite à sa découverte dans le tissu adipeux [77]. Les taux de chémérine circulants sont augmentés chez les personnes souffrant d'obésité et de pathologies métaboliques associées [78]. La chémérine est codée par le gène RARRES2 (retinoic acid receptor responder 2) situé sur le chromosome 7. Après le clivage de sa séquence peptidique signal, la prochémérine (ou chémérine-163S) est sécrétée dans la circulation sanguine. Un second clivage réalisé à l'extrémité C-terminale achève la maturation de la protéine [79]. Différents sites C-terminaux protéolytiques ont été mis en évidence et sont à l'origine de plusieurs isoformes de la chémérine.

La chémérine exerce ses effets intracellulaires en se liant à trois récepteurs couplés aux protéines G. Le récepteur CMKLR1 (chemokine-like receptor 1) est exprimé dans de nombreux tissus, notamment les cellules immunitaires et les adipocytes. Il possède une grande affinité pour la chémérine-156F et la chémérine-157S [80]. La liaison chémérine-CMKLR1 induit l'activation des voies de signalisation MAPK, NF- $\kappa$ B et PI3K. En revanche, cette liaison inhibe la voie de l'AMPK [81]. Le récepteur GPR1 (G protein-coupled receptor 1) a été découvert dans les cellules de l'hippocampe humain. Il est également exprimé dans l'ovaire et le tissu adipeux. Il présente 40% d'homologie avec le récepteur CMKLR1 [82]. La liaison de la chémérine à GPR1 induit une inhibition de sa propre sécrétion, suggérant que GPR1 contrôle directement la quantité extracellulaire de cette adipokine [83]. Enfin, la chémérine, se lie au

récepteur CCRL2 (C-chemokine receptor-like 2) sans activer de voies de signalisation intracellulaire. Il semble que CCRL2 jouerait un rôle important dans la présentation de la chémérine aux cellules avoisinantes qui exprime le récepteur CMKLR1 [84]. Comme de nombreuses adipokines, la chémérine est impliquée dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique, spécifiquement suite à sa fixation au récepteur CMKLR1. L'invalidation des gènes RARRES2 ou CMKLR1 dans l'adipocyte entraîne une réduction des expressions du transporteur de glucose GLUT4 et de la lipase hormono-sensible [85]. La chémérine semble donc fortement impliquée dans l'entrée du glucose et dans la lipogenèse adipocytaires. Quelques données suggèrent que la chémérine est également impliquée dans la fonction de reproduction féminine

#### **4. La visfatine**

La visfatine, découverte en 2005, tire son nom de l'anglais « visceral fat ». En effet, cette adipokine est principalement sécrétée par le tissu adipeux viscéral. En réalité, la visfatine a été identifiée dès 1994 et nommée PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor) [86]. Exprimée par les cellules souches de la moelle osseuse et les lymphocytes, l'étude des rôles de PBEF s'est naturellement orientée vers son implication dans la régulation de l'inflammation et de l'immunité. Ce n'est que plus tard que l'association positive entre les taux circulants de PBEF et la masse grasse a été établie [87]. Codée par le gène PBEF1 situé sur le chromosome 7, la visfatine est une protéine de 52 kDa (491 acides aminés). Elle est également exprimée dans le muscle, le foie, le cœur et le rein [88] où elle exerce des effets autocrine, paracrine et endocrine.

Aujourd'hui, la visfatine est décrite comme une adipokine pro-inflammatoire et athérogène. En effet, elle favorise la libération du TNF- $\alpha$  et des interleukines IL-6 et IL-1 $\beta$  par l'activation de la voie du NF- $\kappa$ B dans les monocytes [89]. Elle exerce également un rôle prolifératif et anti- apoptotique via la voie MAPK dans les cellules cancéreuses prostatiques et hépatiques. Parallèlement, elle stimule les propriétés angiogéniques des cellules endothéliales. Son implication dans la survenue et

l'agressivité des cancers est donc fortement envisagée [90]. Enfin, elle possède une activité enzymatique impliquée dans la voie de synthèse du NAD (nicotinamide adénine dinucléotide). Ce coenzyme régule de nombreuses fonctions cellulaires [91] dont le métabolisme énergétique (notamment les réactions d'oxydo-réduction de la chaîne respiratoire), la régulation transcriptionnelle (par la désacétylation des histones) ou encore la communication et la signalisation cellulaires.

Chez des souris présentant une mutation du gène de la visfatine, il est observé des défauts de régulation de la glycémie et une faible sécrétion d'insuline. L'administration de visfatine ou de NAD, restaure la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas [92]. A ce jour, aucun récepteur de la visfatine n'a été identifié, bien que le récepteur de l'insuline soit un temps envisagé comme potentiel candidat. En effet, la visfatine est capable d'induire la phosphorylation du résidu tyrosine des protéines IRS-1 et IRS-2 (insulin receptor substrate 1 and 2) et l'activation des voies PI3K et MAPK [93]. La visfatine exerce donc une action insulino-sensibilisatrice dans l'organisme d'une part en favorisant la sécrétion de l'hormone et d'autre part en mimant les effets de cette hormone. Cantonnée à son rôle de cytokine pro-inflammatoire et immunomodulatrice, l'étude de l'implication de la visfatine dans la fonction reproductrice a longtemps été délaissée. Ce n'est que ces dernières années que les premiers travaux ont été réalisés.



## *Généralités sur l'adiponectine*

### III. GENERALITES SUR L'ADIPONECTINE

#### 1. Définition :

L'adiponectine est une hormone produite par le tissu adipeux (la graisse) qui joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides (les graisses) et du glucose (le sucre). C'est une protéine composée de 247 acides aminés découverte en même temps par quatre équipes de recherche indépendantes dans les années 90, qui lui ont toutes donné un nom différent : Acrp30, AdipoQ, apM1 et GBP28 [94]. Chez l'homme, le gène de l'adiponectine est situé sur le chromosome 3q27.

#### 2. Histoire:

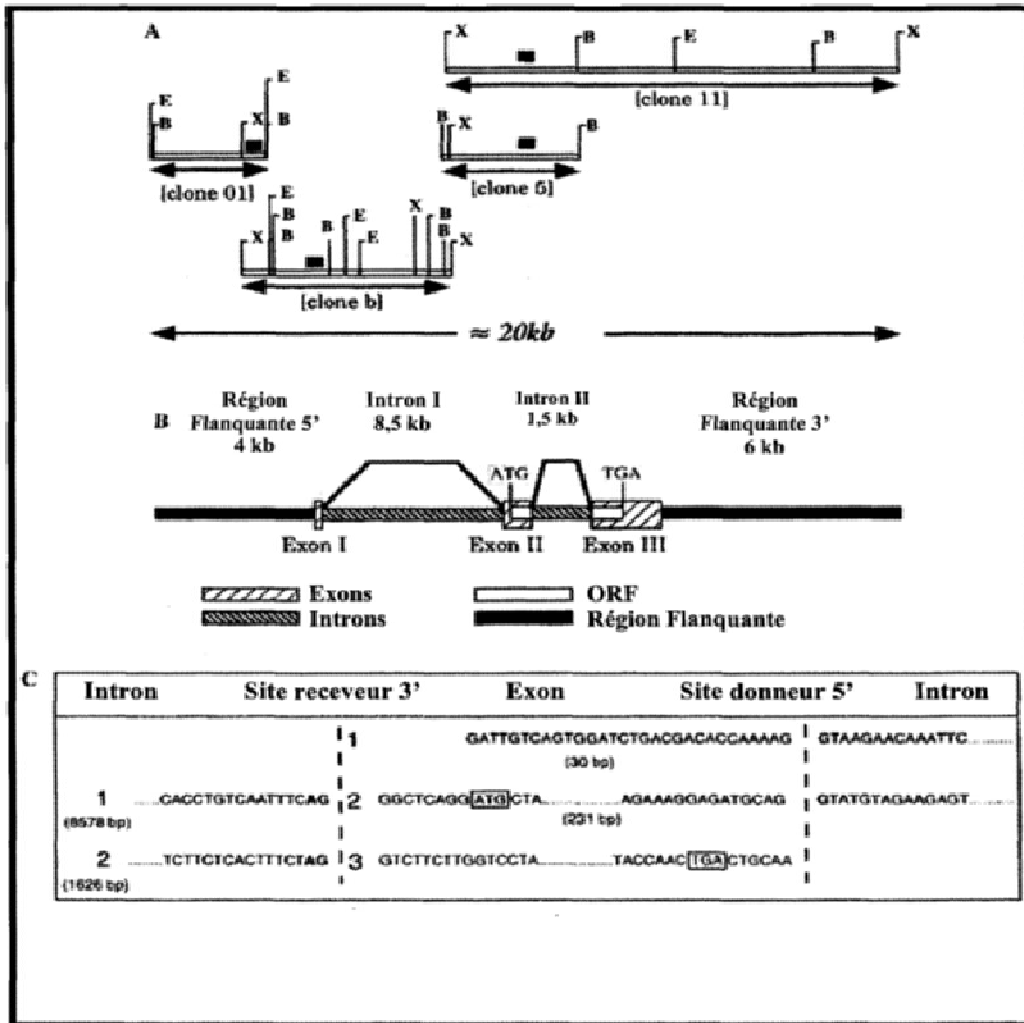
Entre novembre 1995 et octobre 1996, quatre équipes différentes publient leurs résultats relatifs à la découverte d'un facteur produit par le tissu adipeux. Celui-ci fut alors nommé sous quatre appellations différentes (Acrp30, AdipoQ, apM1 et GBP28). Le terme « adiponectine » n'est apparu qu'à partir de 1999 suite à l'alignement des séquences nucléotidiques de ces quatre facteurs [95].

- ❖ Novembre 1995. *The Journal of Biochemical Chemistry*. Consécutivement à la découverte récente de facteurs sécrétés par le tissu adipeux (adipsine, leptine, TNF- $\alpha$ ), la sécrétion d'une protéine structurellement proche du facteur C1q du complément est mise en évidence dans l'adipocyte murin. D'une taille de 30 kDa, elle est nommée ACRP30 (adipocyte complement related protein of 30 kDa). Dans cette étude, les auteurs démontrent également que l'expression de la protéine ACRP30 est induite ( $\times 100$ ) au cours de l'adipogenèse [96].
- ❖ Avril 1996. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Au Japon, le programme de séquençage du génome humain (Japanese Human Genome Project) étudie l'expression des gènes d'une soixantaine de types cellulaires. Un nouveau gène, dont le transcrit est spécifiquement présent dans le tissu adipeux est identifié. Il est nommé apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), son transcrit étant le plus abondamment retrouvé dans ce tissu [97].

- ❖ Mai 1996. The Journal of Biochemical Chemistry. Une banque d'ARN messagers issus d'adipocytes murins a permis d'identifier la séquence codante et la structure du transcrit adipoQ. Ce facteur présente une séquence signale hydrophobe, un domaine collagène et un domaine globulaire. Son expression est diminuée en cas d'obésité chez la souris ob/ob et chez l'Homme [98].
- ❖ Octobre 1996. Journal of Biochemistry. A partir de plasma humain, une protéine de 28 kDa (244 acides aminés) est purifiée par la technique de chromatographie d'affinité (gélatine/cellulophine). Elle est alors nommée GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) bien que ses capacités à fixer la gélatine soient plus tard infirmées. Ce travail démontre que GBP28 est capable de se polymériser. L'hypothèse d'un rôle sur le métabolisme lipidique est fortement envisagée [99].

### **3. Structure du gène de l'adiponectine :**

Trois équipes de recherche ont localisé le gène apM1 de l'adiponectine sur le chromosome 3q27 [100-102]. Chez la souris, le gène d'adiponectine est situé dans la région télomérique du chromosome 16, une région qui est syntétique du locus 3q27 chez l'humain (**Figure 3**) [103]. Des études d'association ont mis en évidence que la même région code pour l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique [104]. Récemment, Froguel et al. ont publié une revue de littérature scientifique sur la description de la génétique de l'adiponectine [105]. Le gène s'étale sur 16 kb et est composé de 3 exons et 2 introns [101].



**Figure 3** : Le Gène de l'adiponectine [101]

Schema de la structure du gene de l'adiponectine.

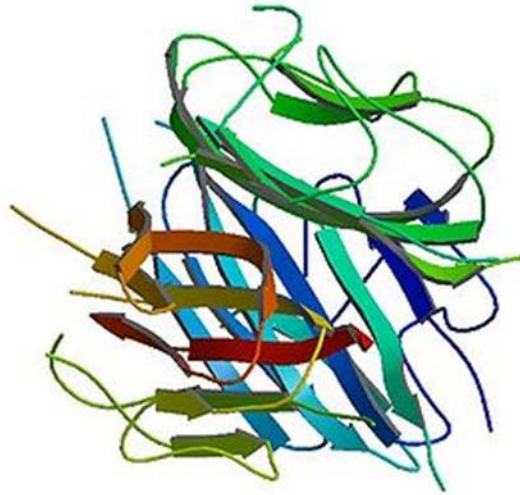
A: les clones genomiques derives d'un fragment d'ADN plus grand, indiquant les sites de restrictions.

B: la structure du gene representant les exons, les introns, et les regions flanquantes.

C: les sequences des jonctions exon-intron.



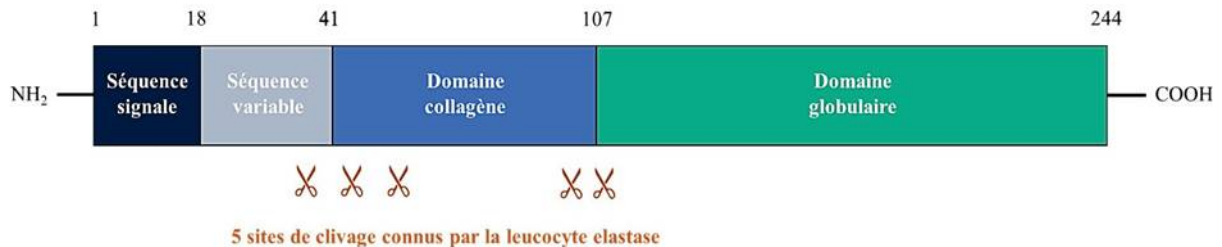
## 4. Structure de la protéine



**Figure 4** : Structure cristallisée de l'ACRP30, une protéine de la famille Cq1. [106]

L'adiponectine est une protéine de 30kDa synthétisée principalement et sécrétée par le tissu adipeux. Un domaine collagénase est présent sur son extrémité N-terminale, suivie par un domaine C-terminal globulaire capable de s'organiser en homotrimérisation [107]. L'adiponectine humaine est constituée de 244 acides aminés présentant quatre domaines protéiques. A l'extrémité N-terminale, se situe une séquence signal de 18 acides aminés qui sera clivée dans le réticulum endoplasmique au cours de la maturation de l'adiponectine [108]. Cette séquence signal est spécifique des protéines sécrétées [109]. Elle est suivie d'une séquence hypervariable selon les espèces, de 23 acides aminés chez l'Homme et d'un domaine collagène de 66 acides aminés, constitué de 22 répétitions du motif (Glycine-X-Y) où X et Y sont des acides aminés variables [110]. Enfin, un domaine globulaire de 137 acides aminés impliqués dans la liaison de l'adiponectine à son récepteur, occupe l'extrémité C-terminale. La protéine est alors dite sous sa forme longue. En effet, il existe une forme

courte de l'adiponectine, issue du clivage réalisé par une élastase sécrétée par les monocytes et les neutrophiles. Plusieurs sites protéolytiques ont été décrits, situés au sein de la séquence variable et du domaine collagène. L'adiponectine sous la forme courte préserve donc son domaine globulaire intègre et peut exercer ses effets en se fixant à son récepteur [111, 112] (Figure 5).



**Figure 5** : Structure de l'adiponectine. [112]

L'adiponectine sous sa forme longue présente quatre domaines protéiques (séquences signalé, variable, collagène, globulaire). Le domaine globulaire est responsable des effets physiologiques de l'adiponectine. Il existe une forme courte de l'adiponectine issue du clivage de la forme longue par la leucocyte élastase.

L'adiponectine circule dans le plasma sous forme de trimère, d'hexamère (également appelé forme de faible masse moléculaire, LMW) ou sous forme multimérique de 12 ou 18 sous-unités (appelée forme de forte masse moléculaire HMW). La forme de forte masse moléculaire peut être clivée pour produire des formes de faibles masses moléculaires qui peuvent elles-mêmes donner des éléments plus légers capables d'induire les effets de l'adiponectine aux cellules, en particulier aux hépatocytes [113]. Par ailleurs, la partie globulaire de l'adiponectine peut augmenter l'oxydation des acides gras dans le muscle de souris, probablement par une activation de AMPK [114, 115].

## 5. Les récepteurs de l'adiponectine :

Il en existe deux isoformes, ADIPOR1 et ADIPOR2. L'adiponectine peut également se lier à la T-cadhérine. Plusieurs équipes de recherche se sont penchées sur l'identification et la localisation des récepteurs de l'adiponectine. En 2003, Yamauchi et al ont reporté le clonage de l'ADNc codant pour les récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 [116]. AdipoR1 est localisé au niveau du chromosome 1p36.13-q41, alors qu'AdipoR2 se trouve au niveau du chromosome 12p 13.31. Les deux récepteurs sont exprimés dans la majorité des organes avec une prédominance d'AdipoR1 au niveau du muscle squelettique et une prédominance de l'AdipoR2 au niveau du foie. Ces récepteurs contiennent sept domaines transmembranaires et activent des molécules comme les peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ), 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) et mitogen-activated kinase (MAPK) [116]. D'autres équipes ont décrit la structure et le mode de multimérisation de l'adiponectine [117- 121]. Plus récemment, l'expression de ces deux récepteurs a été démontrée au niveau des cellules B pancréatiques chez la souris et l'humain. Cette expression est accentuée par l'exposition des cellules bêta aux acides gras insaturés. L'exposition à l'adiponectine augmenterait aussi l'expression de la lipase lipoprotéique. Ceci suggère que la régulation du récepteur de l'adiponectine au niveau des cellules B pancréatiques pourrait représenter un nouveau mécanisme modulant l'effet de l'adiponectine [122]. Ces données suggèrent fortement que la forme courte de l'adiponectine se lie préférentiellement à ADIPOR1 et la forme longue, à ADIPOR2. Plus récemment, les deux isoformes ont été identifiées dans de nombreux types cellulaires (macrophages, hypothalamus, adipocytes, cellules vasculaires...) [123].

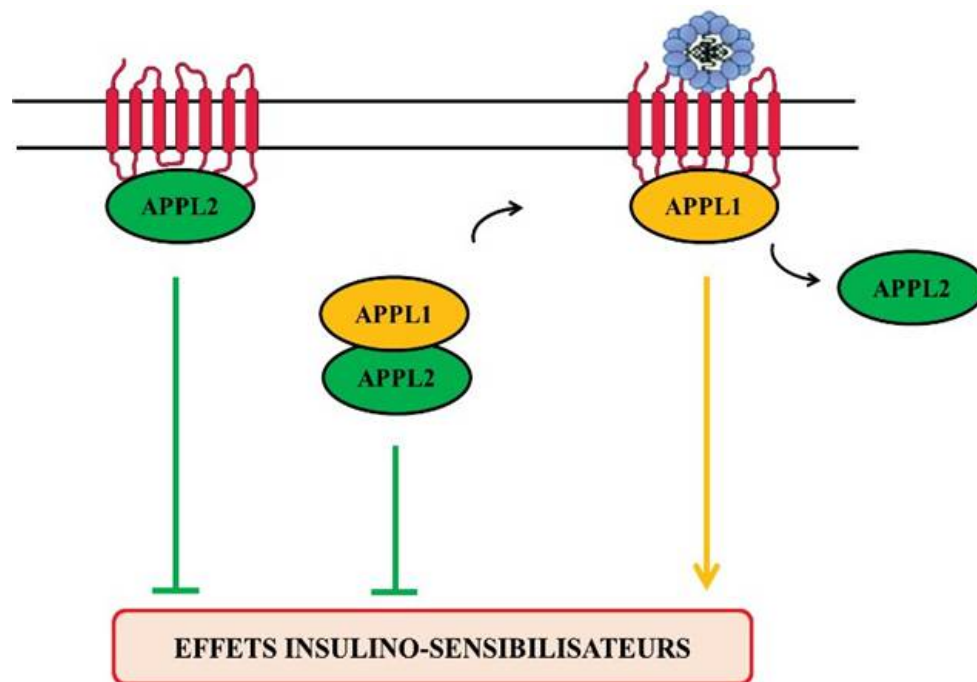
## **6. Les autres récepteurs de l'adiponectine**

La **protéine réceptrice T-cadhérine** a été identifiée comme un récepteur des formes MMW et HMW de l'adiponectine [124]. Ce récepteur membranaire ne présente pas de domaine intracellulaire. Il semble donc que la T-cadhérine pourrait contrôler la biodisponibilité de l'adiponectine, plutôt que d'exercer des effets directs sur la voie de signalisation de la protéine [125]. En effet, il a été observé que des souris déficientes pour le gène de la T-cadhérine présentent des taux d'adiponectine circulants augmentés, notamment de la forme HMW [126]. Certaines données suggèrent également qu'il existe d'autres isoformes ADIPOR encore inconnus à ce jour. Des effets ADIPOR-indépendants de l'adiponectine ont été observés dans des cellules hypothalamiques. De même, des macrophages dont l'expression d'ADIPOR1, ADIPOR2 et de la T-cadhérine ont été invalidées par ARN interférents, présentent toujours des effets biologiques de l'adiponectine [127].

## **7. Les protéines APPL1 et APPL2**

L'adiponectine induit l'activation de nombreuses voies de signalisation. Cependant, les récepteurs ADIPOR ne semblent pas présenter de domaine kinase ou de phosphorylation. En effet la mutagénèse ciblée des résidus tyrosine de ces récepteurs n'induit pas de perturbation de la signalisation adiponectine [128]. L'activation des voies de transduction suite à la liaison de l'adiponectine à son récepteur fait donc intervenir des molécules intermédiaires se liant aux ADIPOR en réponse à leur changement de conformation. La protéine APPL1 (adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif) a ainsi été identifiée comme une protéine adaptatrice pouvant se lier aux domaines intracellulaires des récepteurs ADIPOR1 et ADIPOR2 [128]. La liaison de la protéine APPL1 aux ADIPOR est régulée par une deuxième protéine adaptatrice, la

protéine APPL2. En absence de signal adiponectine, APPL2 peut se fixer au domaine N-terminal du récepteur ADIPOR ou former un hétérodimère APPL1/APPL2 qui empêche la liaison APPL1/ADIPOR. En revanche, la liaison de l'adiponectine à ses récepteurs favorise la dissociation de cet hétérodimère. Ainsi les protéines APPL régulent le signal adiponectine selon le modèle du Yin et du Yang proposé par Wang et al. [129, 127] (Figure 6).



**Figure 6** : Modèle de régulation "Yin-Yang" du signal adiponectine par les protéines APPL. [130]

Lorsque l'adiponectine n'est pas liée à son récepteur, la protéine APPL2 empêche la liaison APPL1/ADIPOR, en séquestrant la protéine adaptatrice (formation d'un hétérodimère) ou en se liant elle-même au récepteur. L'adiponectine induit la dissociation du complexe APPL1/APPL2 et la liaison APPL1/ADIPOR permettant ainsi la transmission du signal dans la cellule.

## 8. Les voies de signalisation régulées par l'adiponectine

En se liant à ADIPOR1 et ADIPOR2, l'adiponectine induit une cascade de signalisation intracellulaire responsable des effets pléiotropes de la protéine dans l'organisme. Ainsi, l'adiponectine régule l'homéostasie glucido-lipidique et le métabolisme énergétique, la prolifération, la mort et la différenciation cellulaires et également la réponse inflammatoire.

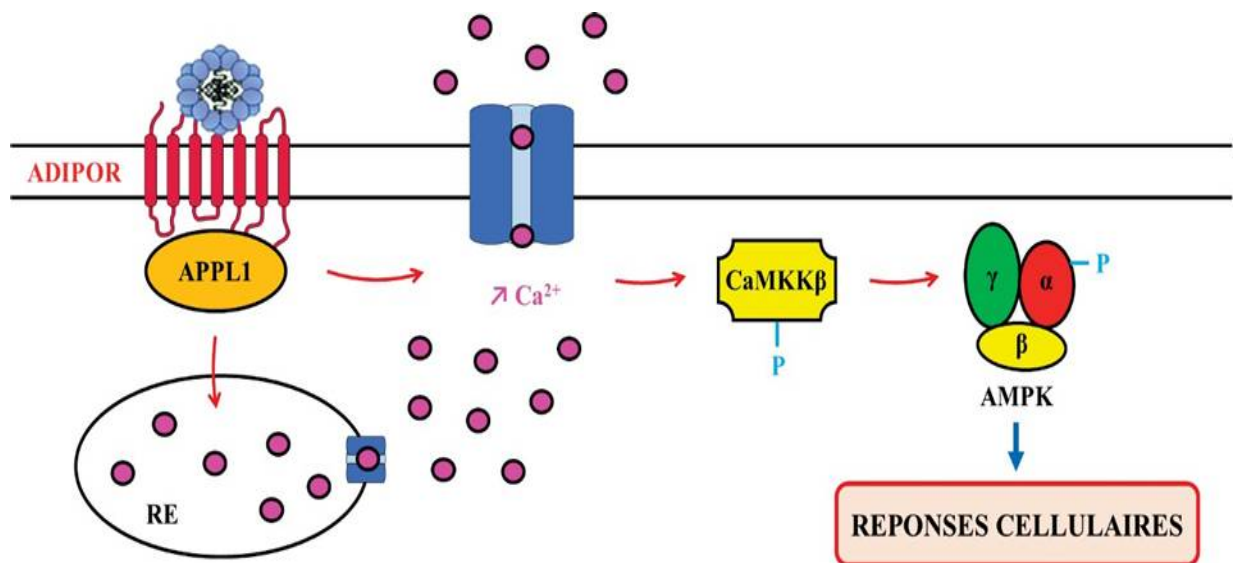
### ➤ La voie de l'AMPK

L'AMPK (adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase) est considérée comme le senseur métabolique de la cellule, ajustant en permanence la balance entre les besoins et la disponibilité en énergie. Le maintien d'un ratio ATP/AMP positif (10/1) est un phénomène finement régulé et contribue à la survie cellulaire. Plusieurs stimuli peuvent induire l'activation de cette kinase, en particulier les stress énergétiques tels que l'effort physique, l'absence de glucose, l'hypoxie et l'ischémie. L'AMPK participe au maintien de l'homéostasie énergétique en contrôlant l'activité de certaines enzymes et/ou l'expression de gènes impliqués dans cette voie. Elle stimule ainsi les voies cataboliques productrices d'ATP ( $\beta$ -oxydation et glycolyse) et inhibe les voies anaboliques énergivores (protéogenèse, lipogenèse, néoglucogenèse, glycogénogenèse) [131].

L'AMPK est constituée de trois sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ). La sous-unité  $\alpha$  contient le domaine kinase de l'enzyme (résidu Tyrosine-172). Elle possède également un domaine d'auto-inhibition, activé en absence d'AMP et deux domaines de liaisons aux sous-unités régulatrices  $\beta$  et  $\gamma$ . La sous-unité  $\beta$  possède elle aussi deux domaines de liaison aux sous-unités  $\alpha$  et  $\gamma$  permettant la formation d'un hétérotrimère et un domaine de liaison à la molécule de glycogène. La sous-unité  $\gamma$  possède une répétition de quatre

domaines protéiques permettant la fixation de l'AMP (activateur) et de l'ATP (inhibiteur) [131].

L'activation de l'AMPK par l'adiponectine est dépendante du calcium. Le flux intracellulaire des ions  $\text{Ca}^{2+}$  active des kinases dépendantes du calcium telles que la  $\text{CaMKK}\beta$  (calcium/calmodulin-dépendant kinase kinase beta) qui activent la phosphorylation de la sous-unité  $\alpha$  de l'AMPK (Figure 7).



**Figure 7:** Importance du calcium lors de l'activation de l'AMPK par l'adiponectine. [131]

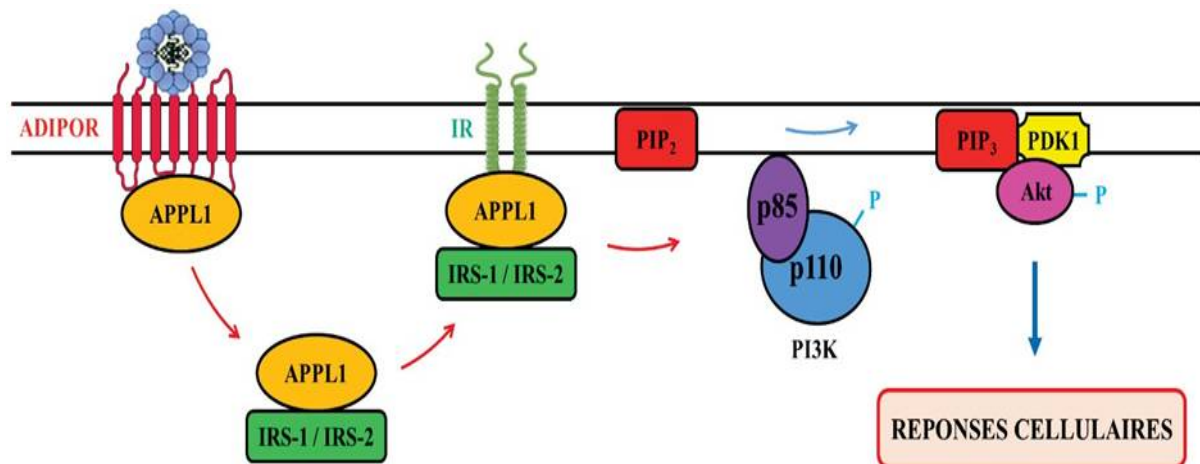
L'adiponectine augmente la concentration intracellulaire de calcium via le relargage du RE ou l'influx des canaux membranaires. Le flux intracellulaire de calcium permet d'activer des kinases dépendantes des ions  $\text{Ca}^{2+}$  telle que la  $\text{CaMKK}\beta$ , elle-même capable de phosphoryler et d'activer l'AMPK.

### ➤ La voie de la PI3K

L'activation de la PI3K (phosphoinositide 3-kinase) est associée à un « cross-talk » entre les voies de signalisation de l'adiponectine et de l'insuline. En effet, suite à la liaison de l'adiponectine à ses récepteurs, la protéine adaptatrice APPL1 favorise la liaison des protéines IRS-1 et IRS-2 au récepteur de l'insuline (IR) via la formation d'un complexe APPL1/IRS/IR [132,133]. Les protéines IRS ainsi activées induisent la voie de la PI3K (**Figure 8**) [133].

La PI3K est constituée de deux sous-unités (p110 et p85) formant un hétérodimère. La sous-unité catalytique p110 possède un domaine de liaison à la sous-unité régulatrice p85, un domaine de liaison aux phospholipides et un domaine kinase situé en région C-terminale. La sous-unité régulatrice p85 agit comme un adaptateur qui se lie à la sous-unité p110 pour la guider vers la membrane plasmique. La PI3K induit alors la transformation du PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate) en PIP3 (phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate) qui devient un site d'ancrage pour de nombreuses protéines, telles que PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase-1) et Akt. PDK1 phosphoryle la protéine Akt qui est alors capable d'activer plus de 100 molécules impliquées dans des mécanismes cellulaires très variés tels que le métabolisme énergétique, l'apoptose, la prolifération cellulaire, l'exocytose et l'autophagie [134].



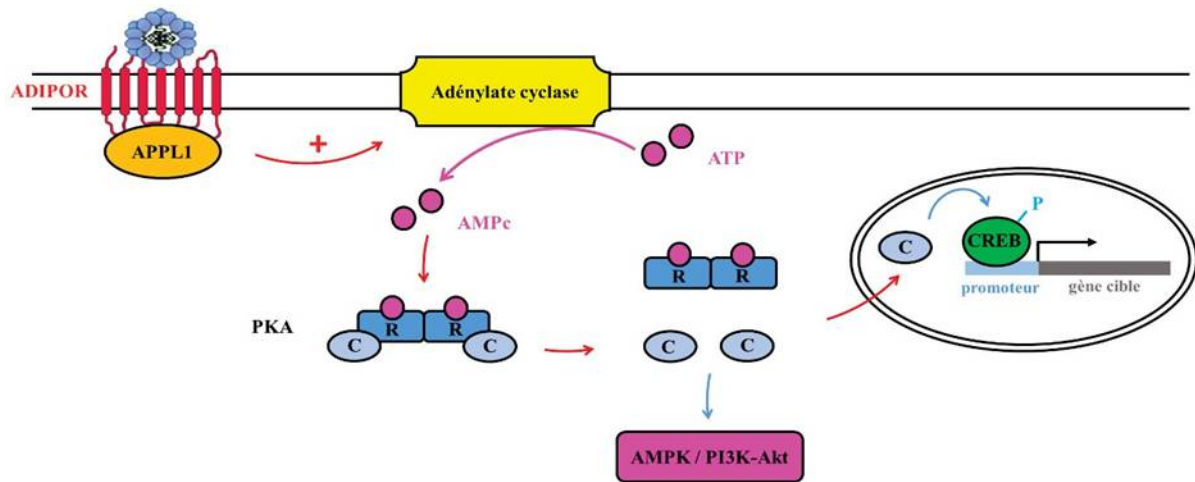


**Figure 8** : Mécanismes d'activation de la voie PI3K/Akt. [133]

Modifié d'après Ruan et al. 2016[133]. La protéine APPL1 induite par le signal adiponectine permet le recrutement et l'activation de IRS-1 et IRS-2. Les protéines IRS activent alors la PI3K et enfin la protéine Akt impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires.

### ➤ La voie de la PKA

Suite à la liaison à ses récepteurs, l'adiponectine stimule la formation d'AMP cyclique par l'adénylate cyclase activant la PKA (protéine kinase A) [135]. La liaison de l'AMP cyclique aux deux sous-unités régulatrices de la PKA induit la libération des deux sous-unités catalytiques capables de phosphoryler en particulier le facteur de transcription CREB. La PKA active également de nombreuses kinases telles que l'AMPK ou la protéine Akt (Figure 9). Elle contrôle ainsi le cycle cellulaire et l'homéostasie énergétique.

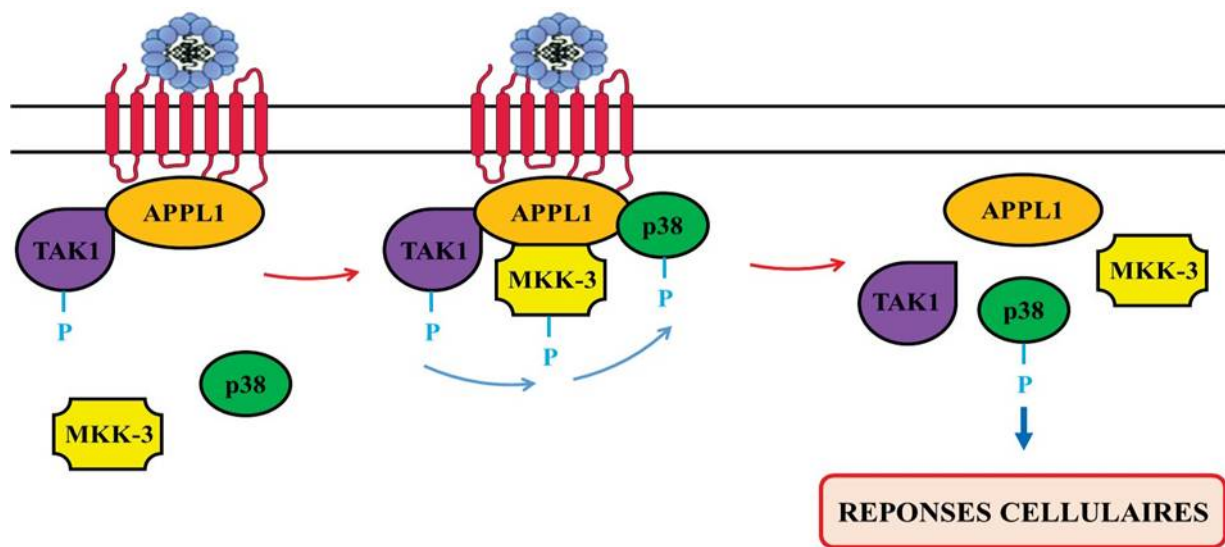


**Figure 9** : Mécanismes d'activation de la PKA. [135]

L'adiponectine stimule la formation d'AMP cyclique par l'adénylate cyclase, induisant l'activation de la PKA et la dissociation des sous-unités régulatrices (R) et catalytiques (C). Ces dernières activent alors le facteur de transcription CREB. La PKA contrôle également directement la phosphorylation d'autres kinases telles que l'AMPK ou Akt.

### ➤ La voie des MAPK

La voie de signalisation des MAPK est divisée en deux voies distinctes : la voie ERK et la voie p38. Il semblerait que l'adiponectine soit impliquée dans l'activation de cette dernière [136; 133]. En absence d'adiponectine, la protéine adaptatrice APPL1 forme un complexe inactif avec la protéine TAK1 (transforming growth factor- $\beta$  activated kinase 1). Suite à la liaison de l'adiponectine, le récepteur ADIPOR recrute la protéine APPL1 induisant ainsi la phosphorylation de la protéine TAK1, appartenant à la famille des MAPK kinases kinases (MKK kinases). La protéine TAK1 active par phosphorylation la protéine MKK-3, une MAPK kinase. MKK-3 active à son tour la p38- MAPK par phosphorylation (Figure 10) [137]. Cette MAPK régule l'activation de nombreux facteurs de transcription contrôlant l'expression de gènes impliqués dans la réaction inflammatoire, l'apoptose, la prolifération et la différenciation cellulaires [138].



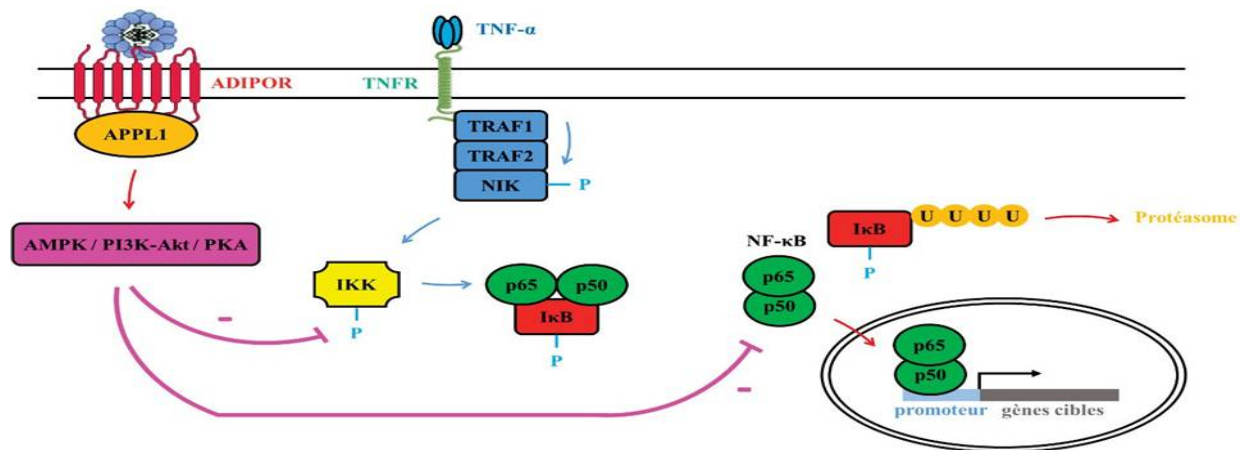
**Figure 10** : Mécanismes d'activation de la p38-MAPK. [137]

Suite à la liaison de l'adiponectine, la protéine adaptatrice APPL1 liée à la MAPK kinase TAK1 se fixe au récepteur ADIPOR. Cela engendre le recrutement des protéines impliquées dans la voie de signalisation et la mise en place d'un complexe ADIPOR/APPL1/TAK1/MKK-3/p38. Suite à la cascade de phosphorylation, p38 est activée et le complexe se dissocie. p38 activée peut phosphoryler des facteurs de transcription impliqués dans le contrôle de nombreuses réponses cellulaires.

### ➤ La voie du facteur NF- $\kappa$ B

La voie du facteur NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) est impliquée dans la régulation des mécanismes d'inflammation, d'apoptose et de nécrose. Il s'agit de la voie majoritairement activée par le TNF $\alpha$ . L'adiponectine inhibe l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B par blocage de la cascade de signalisation induite par la liaison du TNF- $\alpha$  à ses récepteurs TNFR1 ou TNFR2 [139]. Cette liaison ligand/récepteur entraîne le recrutement des protéines TRAF1 et TRAF2 (TNFR- associated factor) et du facteur NIK (NF- $\kappa$ B inducing kinase) qui induisent ainsi l'activation de la protéine

IKK (I $\kappa$ B kinase). IKK phosphoryle ensuite le facteur I $\kappa$ B. Ce mécanisme entraîne la polyubiquitination et la dégradation de la protéine I $\kappa$ B, libérant ainsi les facteurs de transcription p65 et p50 associés. L'hétérodimère p65/p50 forme le facteur NF- $\kappa$ B qui subit alors une translocation nucléaire, régulant ainsi l'expression de gènes cibles impliqués dans la voie de l'inflammation (Figure 11)[140]. Il semble que les effets inhibiteurs de l'adiponectine sur la voie TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B soient dus à l'inhibition de la phosphorylation de la protéine IKK [141] ou à l'inactivation directe des facteurs de transcription p65 et p50 [142]. L'action de l'adiponectine sur l'expression de ce facteur de transcription semble être réalisée par le cross-talk entre la voie du TNF- $\alpha$  et d'autres voies induites par l'adipokine (AMPK, PKA ou PI3K) [139, 143].



**Figure 11** : Cross-talk entre les voies de l'adiponectine et la voie du TNF- $\alpha$ . [140]

A la suite de la liaison du TNF- $\alpha$  à son récepteur, une cascade de phosphorylation induit l'activation de la protéine IKK. Cette kinase phosphoryle I $\kappa$ B, entraînant la polyubiquitination et la dégradation de ce facteur, libérant ainsi les facteurs de transcription p50 et p65 formant l'hétérodimère NF- $\kappa$ B. Ce facteur de transcription est transféré dans le noyau pour moduler l'expression de gènes de l'inflammation. L'adiponectine inhibe ces mécanismes par l'activation de kinases qui empêchent la phosphorylation d'IKK ou inhibe l'activité transcriptionnelle de p50 et p65.



## *Régulation et expression de l'adiponectine*

## **IV. REGULATION ET EXPRESSION DE L'ADIPONECTINE**

### **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 [144, 145].

### **B. Facteurs environnementaux :**

#### **1. 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 [146, 147]. Cette diminution paradoxale d'une adipokine avec la masse grasse est expliquée par le stress du système réticuloendothélial [148] généré par une hypoxie due à une insuffisance de vascularisation [149]. Parallèlement, l'obésité abolit le rythme nyctéméral de l'hormone [150]. Une perte de poids, même modeste (au-delà de 5 kg chez l'adulte obèse), induit une augmentation de l'adiponectinémie [151], à l'inverse, les taux élevés se réduisent lors de la réhabilitation nutritionnelle de l'anorexie mentale [152].

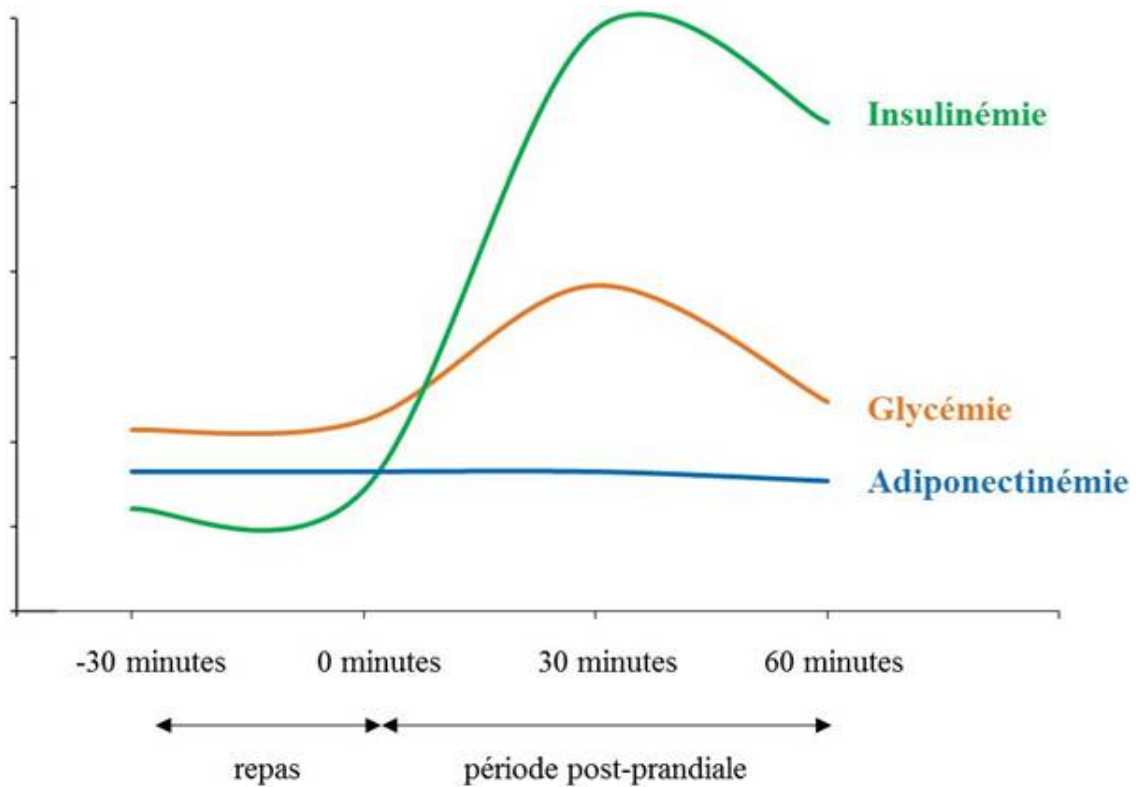
#### **2. Insuline :**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune associée à la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas et donc à une absence totale de production d'insuline. Dans cette pathologie, les individus atteints présentent des taux d'adiponectine circulants plus élevés comparativement aux individus sains [153]. A l'inverse, les patients souffrant de diabète de type 2 développent fréquemment une insulino-résistance à l'origine d'une hyperinsulinémie. Ces patients présentent une hypoadiponectinémie [154, 155]. Ces résultats suggèrent que l'insuline induit une réduction d'expression et de sécrétion de l'adiponectine. Cependant, l'hétérogénéité des données ne permet pas de véritablement affirmer ce lien. En effet, dans la même étude que citée

précédemment, les patients souffrant de diabète de type 1 qui ont subi une insulinothérapie pendant deux ans, ne présentent aucune variation des taux sériques d'adiponectine avant et après l'administration d'insuline [153]. De la même manière, des résultats contradictoires sont observés in vitro. Certaines études démontrent que l'insuline stimule la sécrétion d'adiponectine [156, 157] alors que d'autres rendent compte d'une diminution de la production d'adiponectine en présence d'insuline [158]. A ce jour, il n'y a donc pas de réel consensus quant aux effets de l'insuline sur la production de cette adipokine.

### **3. Autres paramètres nutritionnels (apport calorique):**

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 [159]. In vitro, la sécrétion de l'hormone est favorisée par les acides aminés [160]. La concentration plasmatique d'adiponectine est diminuée dans le plasma de rats soumis à un régime à haute teneur en graisse proportionnellement au quotient acidesgras saturés/ monoinsaturés/ polyinsaturés. [161]



**Figure 12** : Variation des taux d'adiponectine au cours de la période post-prandiale. [162]

Après la prise d'un repas, les taux plasmatiques d'adiponectine restent constants et ne suivent pas les variations caractéristiques d'insulinémie et de glycémie.

En revanche, une augmentation de l'expression et de la sécrétion d'adiponectine par le tissu adipeux est observée, suite à une restriction calorique. De même, chez le rat, une période de restriction calorique de quatre mois, induit un doublement de l'expression du gène codant l'adiponectine [163]. De plus, chez l'Homme, l'expression du gène de l'adiponectine est fortement stimulée après une intervention chirurgicale de l'obésité (bypass gastrique). Les patients opérés présentent des taux circulants d'adiponectine similaires aux individus normo-pondérés [164]. Enfin, les patients souffrant d'anorexie présentent une hyperadiponectinémie [165].



#### **4. Facteurs hormonaux:**

##### **❖ La testostérone**

Concernant les taux d'adiponectine plasmatiques, un dimorphisme sexuel assez net est observé au sein de plusieurs espèces. Une étude a ainsi mesuré l'adiponectinémie chez plus de 600 hommes et femmes et observé une différence hautement significative entre les deux sexes (6 µg/ml chez les hommes et 10 µg/ml chez les femmes) [166]. Chez les hommes souffrant d'hypogonadisme, des taux d'adiponectine plasmatiques élevés sont mesurés. Cependant, un traitement de substitution hormonale par la testostérone permet une réduction de l'adiponectinémie, à des taux semblables aux individus sains [167]. Cet effet inhibiteur de la testostérone sur la synthèse d'adiponectine a été confirmé chez le rat castré [168]. De plus, l'invalidation des récepteurs des androgènes (AR) chez des souris mâles (AR<sup>-/-</sup>) induit une augmentation de la sécrétion d'adiponectine et une inhibition de l'expression de PPAR $\gamma$  dans le tissu adipeux [169]. L'effet inhibiteur de la testostérone semble donc associé à l'expression du facteur de transcription PPAR $\gamma$ .

En revanche, aucune variation de l'adiponectinémie n'est observée chez la femme au cours du cycle menstruel ou après la ménopause. L'ensemble de ces résultats suggère que les androgènes seuls sont responsables de ce dimorphisme sexuel relatif aux taux d'adiponectine plasmatiques [166, 170].

##### **❖ Le cortisol**

Le syndrome de Cushing est associé à un hypercortisolisme chronique prédisposant l'individu à une obésité et une insulino-résistance. Les malades non-obèses présentent des taux d'adiponectine plus faible que les individus sains normo-pondérés, suggérant un effet négatif du cortisol sur la production d'adiponectine. En revanche, aucune différence n'est observée entre les individus obèses sains et ceux souffrant du syndrome de Cushing. Ces résultats supposent que l'obésité et toutes les dérégulations métaboliques associées masquent l'effet inhibiteur du cortisol sur l'expression de l'adiponectine [171]. Chez la souris, l'administration d'un inhibiteur de la 11 $\beta$ -HSD1 (11 $\beta$ -hydroxystéroïde deshydrogenase type 1) qui catalyse la transformation de la

cortisone en cortisol, induit une augmentation de la production d'adiponectine. Ces résultats sont donc en faveur de l'inhibition de la production d'adiponectine par le cortisol [172].

#### ❖ **L'hormone de croissance (GH)**

Des études réalisées in vitro démontrent que la GH inhibe la production d'adiponectine par des explants de tissus adipeux humains. Ces résultats ont été confirmés dans un modèle de souris transgéniques surexprimant le gène de la GH. Ces animaux présentent une hypoadiponectinémie comparativement aux souris sauvages (Nilsson et al. 2005)[173]. Ces effets semblent être associés à l'activation de la voie PI3K (del Rincon et al. 2007) [174].

#### **5. Les facteurs exogènes: (froid, cycle circadien, l'alcool, l'hypoxie, régime alimentaire...)**

Les taux d'adiponectine circulants varient assez peu au cours **du cycle circadien** [175,176]. Cependant, un pic de concentration de l'adiponectine au cours de la matinée et une chute progressive au cours de la nuit ont été observés. Les mécanismes de régulation ne sont pas connus. Chez l'Homme, l'exposition **au froid** diminue l'expression de l'adiponectine [177]. Ces effets semblent être espèce-dépendants. En effet, la souris ne répond pas à ce stimulus. **L'hypoxie** inhibe également la production d'adiponectine [178]. Enfin, le **comportement individuel** participe lui aussi aux modifications de sécrétion de l'adiponectine. Ainsi, la consommation de **tabac** est un facteur inhibiteur de la production d'adiponectine [179, 180] et **la consommation d'alcool** favorise sa sécrétion [181].

**Le régime alimentaire** contribue lui aussi à moduler la production d'adiponectine. Le régime méditerranéen, notamment les antioxydants tels que le phénol hydroxytyrosol et l'acide oléique stimulent la production de l'adiponectine via l'augmentation de l'expression de PPAR $\gamma$  et la diminution du TNF- $\alpha$ . Ces effets semblent être réalisés par la voie de signalisation JNK [182].

## **6. 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 messenger de la molécule [183]. L'obésité est caractérisée par une inflammation systémique chronique. En effet, le tissu adipeux des individus obèses produit de nombreuses molécules inflammatoires (cytokines, chémokines...). Ces facteurs sont issus d'une infiltration du tissu adipeux par des macrophages, des monocytes et des lymphocytes T. Ces médiateurs de l'inflammation sont impliqués dans le développement de nombreuses complications associées à l'obésité (insulino-résistance, diabète de type 2, athérosclérose) [184, 185].

### **❖ Le facteur TNF- $\alpha$**

Plusieurs études ont démontré que le TNF- $\alpha$  inhibe l'expression de l'adiponectine en empruntant la voie JNK [186, 187]. Le TNF- $\alpha$  diminue ainsi l'expression de facteurs de transcription favorisant la production d'adiponectine tels que PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$  et SREBP1c [188, 189].

### **❖ Les interleukines IL-6 et IL-18**

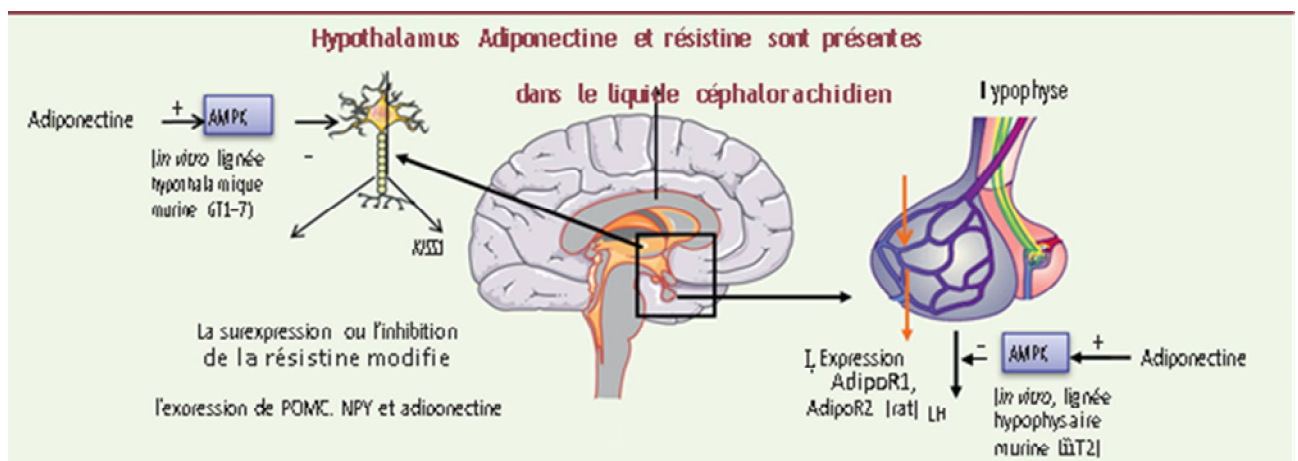
Les interleukines IL-6 et IL-18 exercent également une action inhibitrice sur l'expression et la sécrétion d'adiponectine. En effet, via l'action de la voie ERK et le facteur de transcription NFATc4, ces interleukines inhibent l'expression du gène de l'adiponectine [190].

### **❖ La protéine C réactive**

La protéine C réactive semble induire une régulation négative de l'expression du gène de l'adiponectine suite à l'activation des voies PI3K et JNK [191, 192]. Cependant, les mécanismes de régulation sous-jacents restent méconnus.

## 7. Action centrale de l'adiponectine

L'action centrale de l'Adiponectine sur les sécrétions hypothalamo-hypophysaires (GnRH, FSH et LH) sera explorée, tout comme ses mécanismes. Son action peut être endocrine, paracrine et/ou autocrine. Comme déjà décrit, l'Adiponectine est exprimée dans les tissus périphériques et dans le cerveau : dans l'hypothalamus chez l'humain et le rat et dans l'hypophyse de rat. Chez le rongeur, Rodriguez et al ont montré que l'Adipo pouvait contrôler négativement l'expression des récepteurs de la GnRH et la sécrétion de la LH [193]. De plus, l'Adiponectine semble, via l'AMPK, pouvoir induire la prise alimentaire [194]. La présence, au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, de l'Adipo, du NPY et des récepteurs de la leptine, suggère un dialogue entre ces molécules [195, 196]. Par exemple, l'Adiponectine, comme le NPY, pourrait stimuler la prise alimentaire [197], la leptine étant responsable de la satiété. Enfin, l'interaction entre ces trois molécules pourrait contrôler l'axe hypothalamo-hypophysaire et participer à l'initiation de la puberté. La leptine et le NPY semblent, en effet, réguler la libération du GnRH et des gonadotrophines (chez l'animal) [198, 199].



**Figure 13 :** Schéma résumant les effets de l'adiponectine et de la résistine au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. [200]

L'adiponectine et la résistine sont présentes dans le liquide céphalorachidien, ainsi qu'au niveau des cellules hypothalamiques et hypophysaires où sont aussi exprimés les récepteurs AdipoR1 et AdipoR2. L'adiponectine réduit, via l'AMPK, les sécrétions hypothalamiques de GnRH et la transcription du gène KISS1 in vitro dans les cellules GT1-7. Dans la lignée hypothalamique murine N1, une surexpression ou une inhibition de la résistine modifie l'expression des neuropeptides POMC et NPY, et aussi de l'adiponectine. Enfin, la résistine pourrait diminuer l'expression des récepteurs de l'adiponectine dans les cellules hypophysaires de rat. LH : luteinizing hormone ; NPY : neuropeptide Y ; AMPK : adenosine monophosphate activated kinase ; POMC : proopiomélanocortine ; GnRH : gonadotropin releasing hormone. Pour contrôler les fonctions de la reproduction, l'adiponectine et la résistine pourraient également agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 13). En effet, l'adiponectine, AdipoR1 et AdipoR2 et la résistine sont présentes dans l'hypothalamus et l'hypophyse chez l'homme et les rongeurs. Des études in vitro montrent que l'adiponectine, en activant l'AMPK, réduit la sécrétion in vitro de GnRH (gonadotropin releasing hormone) par les cellules hypothalamiques GT1-7. Ces effets pourraient s'expliquer par une inhibition de l'expression du gène KISS1 qui joue un rôle central dans la régulation de l'axe gonadotrope. De plus, l'adiponectine inhibe également la libération de LH (luteinizing hormone) qu'elle soit basale ou induite par le GnRH dans la lignée murine gonadotrope L $\beta$ T2 . Au niveau de l'hypophyse, l'expression de la résistine est faible à la naissance chez la rate et augmente jusqu'à l'âge de 28 jours. Elle augmente au sevrage chez la femelle et à la puberté chez le mâle. De plus, sa concentration hypophysaire est deux à trois fois plus importante chez les mâles que chez les femelles. [200]

## **8. Le système nerveux sympathique**

Une stimulation excessive du système nerveux sympathique a été mise en évidence chez les sujets obèses. Cette hyperstimulation induit des effets délétères sur plusieurs organes tels que le cœur, les reins et les vaisseaux sanguins. Ce phénomène participe à la mise en place de l'insulino-résistance [201]. Le rôle inhibiteur des catécholamines synthétisées par le système nerveux sympathique, sur la production d'adiponectine a donc été suspecté. Cette hypothèse a été testée par la mise en culture d'adipocytes en présence d'isoprotérénol, un agoniste des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Les auteurs ont observé une régulation négative de l'expression de l'adiponectine via la voie de la PKA en présence d'isoprotérénol [202].

## **9. Les agents pharmacologiques**

### **❖ Les traitements anti-diabétiques**

La metformine est un anti-diabétique qui inhibe notamment la néoglucogenèse hépatique et le transport intestinal du glucose. Cependant, ces effets ne semblent pas impliquer l'adiponectine. En effet, les taux plasmatiques de l'adiponectine ne sont pas modifiés suite au traitement [203]. En complément de la metformine, une classe d'anti-diabétiques a également été prescrite, les thiazolidinediones. Il s'agit d'agonistes de PPAR $\gamma$ . Il a été observé que la rosiglitazone et la pioglitazone induisent une augmentation de la sécrétion d'adiponectine [204, 205]. Cependant, leur faible efficacité a conduit à leur retrait du marché.

### **❖ Les traitements anti-hypertensifs**

Dans le cadre du traitement de l'hypertension, l'inhibition du système Rénine-Angiotensine- Aldostérone est utilisée. Il s'agit d'une part, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et d'autre part, de bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II. Ces molécules améliorent la sensibilité à l'insuline et semblent faire intervenir l'adiponectine. En effet, une augmentation des taux d'adiponectine circulants est observée au cours de ces traitements. Ces effets sont associés à une réduction de l'expression du TNF- $\alpha$  et semblent être réalisés par l'intermédiaire du facteur de transcription PPAR $\gamma$  [206].

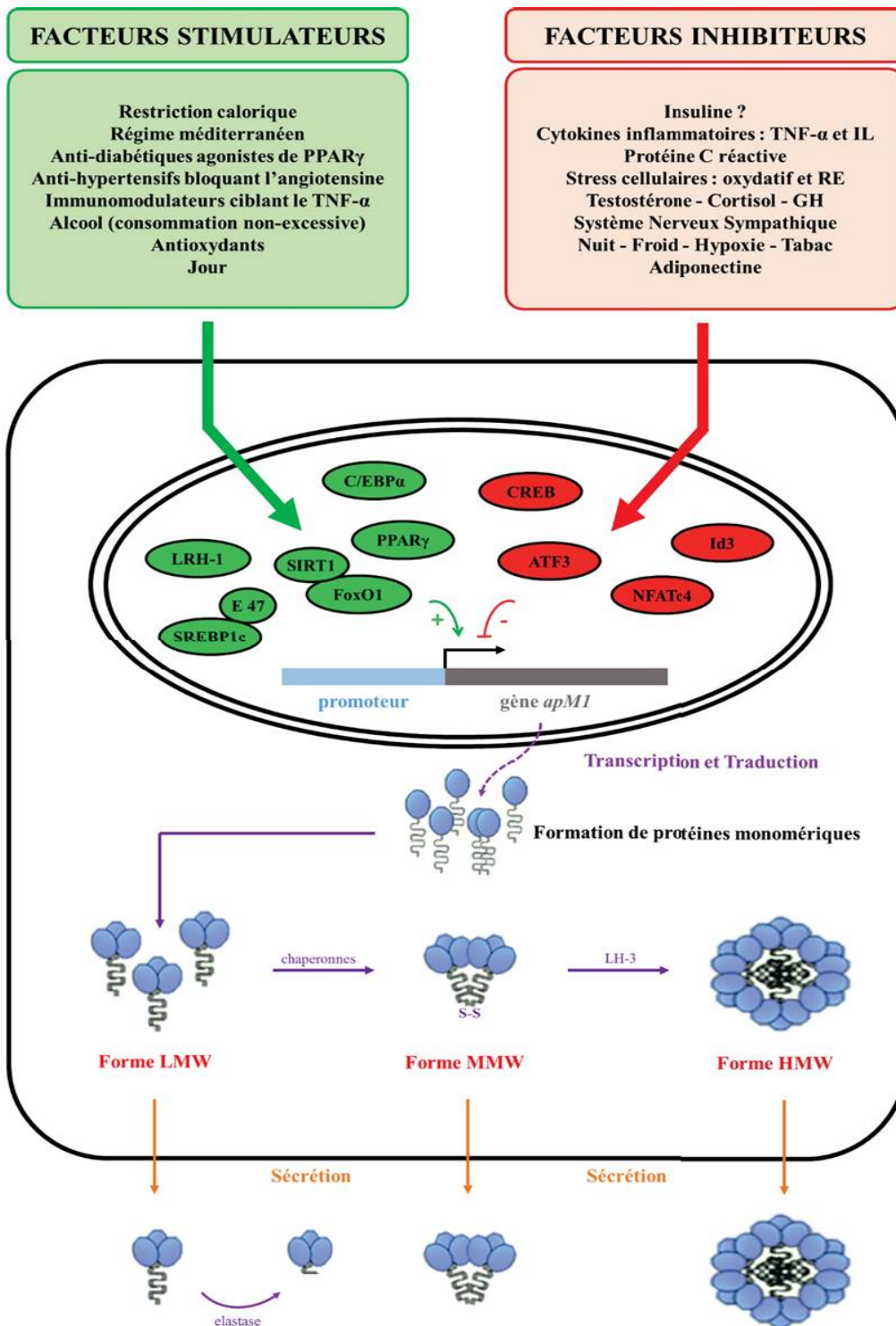
### ❖ Les traitements immunomodulateurs

L'inflixmab est un anticorps monoclonal fixant le TNF- $\alpha$  et limitant sa biodisponibilité. Il est prescrit pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, psoriasis, spondylarthrite ankylosante...). Il a été observé que l'administration de cette molécule chez la souris bloque l'activation de la voie JNK induite par le TNF- $\alpha$  et restaure l'expression de l'adiponectine [206].

### 10. Autorégulation

Il a été observé que des souris transgéniques surexprimant la séquence codante de l'adiponectine présentent des taux circulants d'adiponectine diminués comparativement à des souris sauvages. Des études réalisées in vitro confirment que l'adiponectine régule négativement l'expression de son propre gène. Cet effet est associé à l'activation de la voie de l'AMPK [207].

En conclusion, l'expression de l'adiponectine est un processus hautement régulé (**Figure 14**) [207]. De nombreux facteurs associés à l'obésité (inflammation chronique, hypercortisolisme, stress cellulaires, stimulation excessive du système nerveux sympathique) exercent une régulation négative sur l'expression du gène de cette adipokine, influençant directement sa sécrétion. Les stratégies thérapeutiques (agents anti-diabétiques, anti-hypertensifs et immunomodulateurs) visant à contrer les effets de l'obésité contribuent ainsi à augmenter la production d'adiponectine.



**Figure 14** : Régulation de la production et de la sécrétion d'adiponectine. [207]





## *Implications de l'adiponectine*

## V. IMPLICATIONS DE L'ADIPONECTINE

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

### 1. 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 pathologies à haut risque cardiovasculaire telles que l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 [208, 209]. 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 aiguë d'adiponectine recombinante, sans modification de la captation musculaire de glucose. A la suite de cette administration, l'expression hépatique des enzymes de la gluconéogenèse, la phosphoenol-carboxykinase et la glucose-6-phosphatase est accrue, sans changement de l'insulinémie, ce qui traduit bien une sensibilisation à l'insuline [210]. 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 [211, 212].

Chez la souris, l'injection d'adiponectine recombinante induit une augmentation des taux d'insuline circulants [213]. Ces résultats ont été confirmés *in vitro*. En effet, il a été démontré que le traitement de cellules  $\beta$  pancréatiques par l'adiponectine induit une augmentation de l'exocytose d'insuline, accompagnée d'une hausse d'expression des gènes *mafa* et *pdx-1*, des co-activateurs de la transcription du gène de l'insuline [214, 215].

L'adiponectine favorise la consommation de glucose en stimulant la translocation membranaire du transporteur de glucose GLUT4 dans les cellules musculaires et les adipocytes suite à la phosphorylation de l'AMPK [216 -218]. Ce phénomène est associé à l'activation de la protéine Rab5 par la protéine APPL1. En effet, Rab5 est une GTPase impliquée dans la biogénèse des endosomes, dont le rôle semble crucial lors de la translocation de GLUT4 des endosomes vers la membrane plasmique [219].

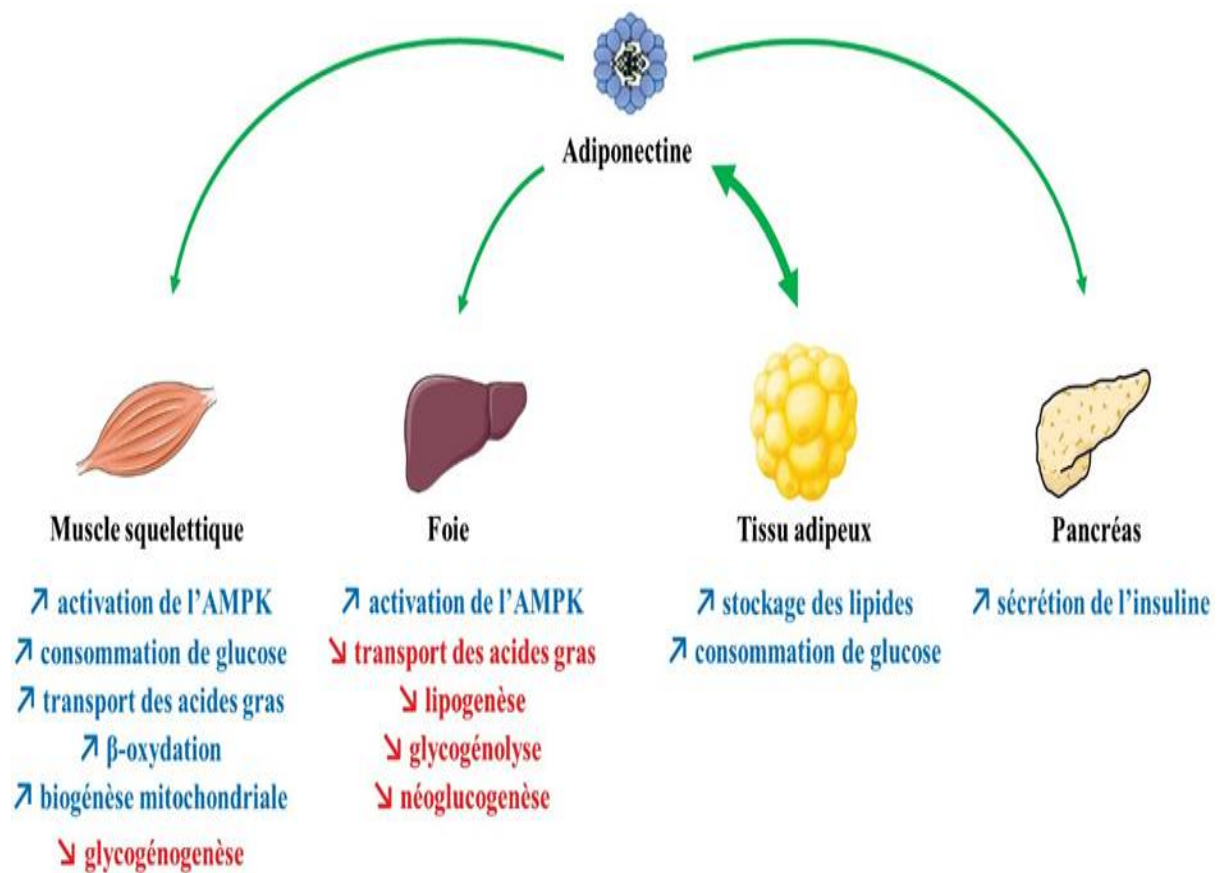
L'adiponectine inhibe également la formation de glucose et de glycogène. Dans les cellules hépatiques, la néoglucogenèse et la glycogénolyse sont freinées par l'adiponectine, suite à la diminution de l'expression de deux enzymes clés de ces voies, la glucose-6-phosphatase et la PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxy kinase) [220, 216]. Dans les cellules musculaires, la production de glycogène est également diminuée par l'adiponectine, suite à l'activation de l'AMPK [217]. L'adiponectine induit ainsi une baisse de la glycémie. Par son action hypoglycémiante, elle contribue à protéger l'organisme contre la survenue d'un diabète de type 2 (**Figure 15**).

## **2. Le métabolisme lipidique**

Des souris invalidées de manière homozygote pour le gène de l'adiponectine, 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 [221]. 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 [222]. 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.

L'adiponectine augmente le transport des acides gras dans les cellules musculaires, en stimulant l'expression de l'acide-gras translocase [223]. Elle favorise également le catabolisme des acides gras en induisant l'activité et l'expression de nombreuses enzymes impliquées dans le processus de  $\beta$ -oxydation [224]. En particulier via l'AMPK, l'adiponectine inactive par phosphorylation l'acetyl-coA carboxylase. Cette enzyme catalyse la production de malonyl-coA, un inhibiteur de la CPT-1 (carnitine palmitoyl transferase-1). Cette protéine assure le transport des acides gras vers la mitochondrie [225]. En levant l'inhibition de la CPT-1, l'adiponectine favorise le transport mitochondrial des acides gras où ils sont dégradés par les enzymes de la  $\beta$ -oxydation. L'adiponectine régule également la transcription de nombreux gènes impliqués dans le catabolisme lipidique, tels qu'ACO (acyl-coA oxydase), FABP3 (fatty-acid binding-protein 3) et CPT-1 en induisant l'expression du facteur de transcription PPAR $\alpha$  [226].

L'adiponectine favorise également l'accumulation des triglycérides dans les adipocytes [227]. Dans le foie en revanche, elle réduit le transport des acides gras et l'accumulation de triglycérides [228, 229]. En effet, l'adiponectine inhibe l'expression d'une trentaine de gènes hépatiques codant des protéines impliquées dans le transport des acides gras et dans la lipogenèse de novo [229]. L'adiponectine contrôle donc le métabolisme lipidique en favorisant le transport des acides gras et la  $\beta$ -oxydation dans les cellules musculaires, en inhibant la lipogenèse hépatique et en stimulant la fonction de stockage par le tissu adipeux. Elle induit donc la diminution des taux de lipides circulants, exerçant un rôle hypolipémiant dans l'organisme (**Figure 15**).



**Figure15** : Régulation de l'homéostasie glucido-lipidique par l'adiponectine. [229']

L'adiponectine exerce une action insulino-sensibilisatrice dans l'organisme, notamment en stimulant la production d'insuline par le pancréas. Elle active ensuite le transport et le catabolisme des lipides et des glucides dans le muscle, *via* la voie de l'AMPK. Elle inhibe en parallèle toutes les voies anaboliques dans le foie et le muscle. Enfin, elle favorise les capacités de stockage des lipides par le tissu adipeux. L'adiponectine est donc qualifiée d'hormone hypoglycémisante et hypolipémiante.

### **3. L'Appétit :**

L'adiponectine active dans les neurones hypothalamiques des voies de signalisation connues pour favoriser l'appétit [230].

### **4. Cellules $\beta$ 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 [231].

### **5. Effets cardiovasculaires :**

L'adiponectine agit sur le métabolisme lipidique, comme déjà mentionné, 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 [232].

#### **➤ Sur la pression artérielle :**

Les métaanalyses confirment que l'hypoadiponectinémie est reliée à l'hypertension [233]. 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 [234].

➤ **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 [235].

➤ **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 transférase1 [236]. 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 [237].

**6. Effet 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 [238, 239], si bien que la densitométrie fait apparaître une minéralisation osseuse normale chez des adolescentes saines, non surentraînées [240]. L'adiponectine complète l'axe os-métabolisme initié par l'ostéocalcine, sécrétée par les ostéoblastes et insulinosensibilisatrice [241].

## **7. Adiponectine et immunité / inflammation**

L'adiponectine exerce des effets anti-inflammatoires en inactivant la voie du facteur NF- $\kappa$ B. Plus précisément, elle inhibe *in vitro* les capacités de phagocytose des macrophages matures. Ces effets sont réalisés par l'intermédiaire du récepteur du complément C1q nommé C1qRp. Une diminution de la production de TNF- $\alpha$  par ces macrophages est également observée en présence d'adiponectine [242].

L'adiponectine régule directement la production de cytokines inflammatoires via l'augmentation de l'expression du facteur de transcription PPAR $\gamma$ 2 qui inhibe l'activité transcriptionnelle du NF- $\kappa$ B. Elle induit ainsi une diminution de la production des interleukines pro-inflammatoires IL-6 et IL-1 $\beta$ , du TNF- $\alpha$  et de la protéine C réactive [243-245]. Enfin, l'activation de la voie MAPK et de la voie PKA par l'adiponectine stimule la production de l'interleukine anti-inflammatoire IL-10, suite à la phosphorylation du facteur de transcription CREB [246, 247]. Par cette action anti-inflammatoire, l'adiponectine semble exercer des effets protecteurs contre la survenue de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires associées. En effet, l'administration d'adiponectine chez la souris réduit la gravité des lésions athéromateuses. Ces effets sont accompagnés d'une réduction de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, telle que VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et à la surface des macrophages, tel que SR-A (scavenger receptor A) [248]. Ainsi, l'adiponectine réduit l'adhésion des macrophages aux parois artérielles. Par son effet hypolipémiant, elle contribue à limiter l'arrivée des lipoprotéines (LDL) sur le site lésé. Elle inhibe également l'oxydation de ces LDL, en diminuant le stress oxydatif dans l'endothélium. Ainsi, elle limite l'accumulation de LDL oxydées dans les macrophages, inhibant la formation des cellules spumeuses [249]. Enfin, elle limite la prolifération des cellules musculaires lisses et l'épaississement de la plaque d'athérome [250].

L'adiponectine semble également jouer un rôle protecteur dans la survenue de pathologies dégénératives liées à l'inflammation, comme la maladie d'Alzheimer [251], la dégénérescence du cartilage articulaire [252] ou encore la dégénérescence maculaire [253].



## **8. 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 [254, 255].

## **9. Adiponectine, athérosclérose et inflammation**

Les taux plasmatiques d'adiponectine se sont distingués de ceux des autres adipocytokines par leur baisse en cas d'obésité et depuis, cette protéine a suscité un intérêt grandissant. Ouchi et al ont démontré que l'adiponectinémie est réduite chez les patients présentant une coronaropathie [256]. Hotta et al [257] ont indiqué que hypoadiponectinémie dans le diabète serait un indicateur du développement des macroangiopathies. L'adiponectine a un effet inhibiteur sur la prolifération des précurseurs des myelomonocytes de la moelle épinière en induisant leur apoptose par la réduction de l'expression du gène antiapoptotique (Bcl-2) comme sur la phagocytose et la production des TNF- $\alpha$  par les macrophages, bien que cet effet ne soit pas spécifique. L'adiponectine a un effet anti-inflammatoire direct [258].

Cette dernière notion a été relevée la même année par Ouchi et al [259] qui ont observé que l'adiponectine inhiberait l'adhérence des monocytes en supprimant les NF- $\kappa$ B induits par les TNF- $\alpha$  et ceci par la voie d'activation du cAMP protein kinase A. L'adiponectine et les TNF- $\alpha$  ont un effet antagoniste au niveau du tissu adipeux et de la paroi vasculaire [260]. L'adiponectine module aussi les fonctions endothéliales et a un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules musculaires lisses induites par les facteurs de croissance. Elle s'accumule dans la paroi vasculaire des vaisseaux lésés par cathéter mais non dans les vaisseaux intacts. Elle inhibe la transformation des

macrophages en cellules spumeuses [261-262], qui travaillent avec souris déficientes pour le gène d'adiponectine, ont observé qu'il y avait deux fois plus d'augmentation de l'épaississement néointimal en présence d'une lésion de l'artère fémorale, suggérant un rôle de l'adiponectine dans le maintien de l'intégrité de la paroi vasculaire.

## **10. Sur l'axe reproductif :**

### **a. Adiponectine et axe hypothalamo-hypophysaire**

L'adiponectine et ses récepteurs ADIPOR1 et ADIPOR2 sont exprimés dans l'hypothalamus et l'hypophyse humains [263,264]. L'adiponectine est également présente dans le liquide céphalo-rachidien, suggérant une action autocrine ou paracrine de cette adipokine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [263]. Des études in vitro ont notamment décrit un effet inhibiteur de l'adiponectine sur la sécrétion de GnRH par les cellules hypothalamiques via l'activation de l'AMPK [265]. Dans l'hypophyse, elle diminue la sécrétion de LH et l'expression du gène codant le récepteur à la GnRH (GnRH-R) [266]. L'ensemble de ces effets de l'adiponectine est associé à la réduction de l'expression du gène KISS1 codant les kisspeptines dans l'hypothalamus [267]. Les kisspeptines sont des neuropeptides hypothalamiques découverts au cours des années 2000. La liaison des kisspeptines à leur récepteurs KISS1-R semble être le mécanisme déclenchant la puberté en induisant la sécrétion de GnRH. Ainsi, l'adiponectine semble diminuer la sécrétion des hormones GnRH et LH par l'axe hypothalamo-hypophysaire, via la réduction du signal émis par les kisspeptines. **(Voir figure 13)**

### **b. Apport des modèles animaux :**

Une lignée de souris dont le gène codant l'adiponectine a été invalidé (modèle Adipo -/-) a été utilisée pour l'étude des mécanismes impliqués dans les désordres métaboliques associés à l'obésité [269-273]. Longtemps, la fertilité de ces souris a été considérée comme normale et ce modèle n'a donc pas été utilisé pour étudier le rôle de l'adiponectine sur la reproduction [274]. Cependant, une étude récente a montré que

ces souris Adipo  $-/-$  présentent des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire, des fonctions ovariennes et de la descendance (**Tableau III**) [275].

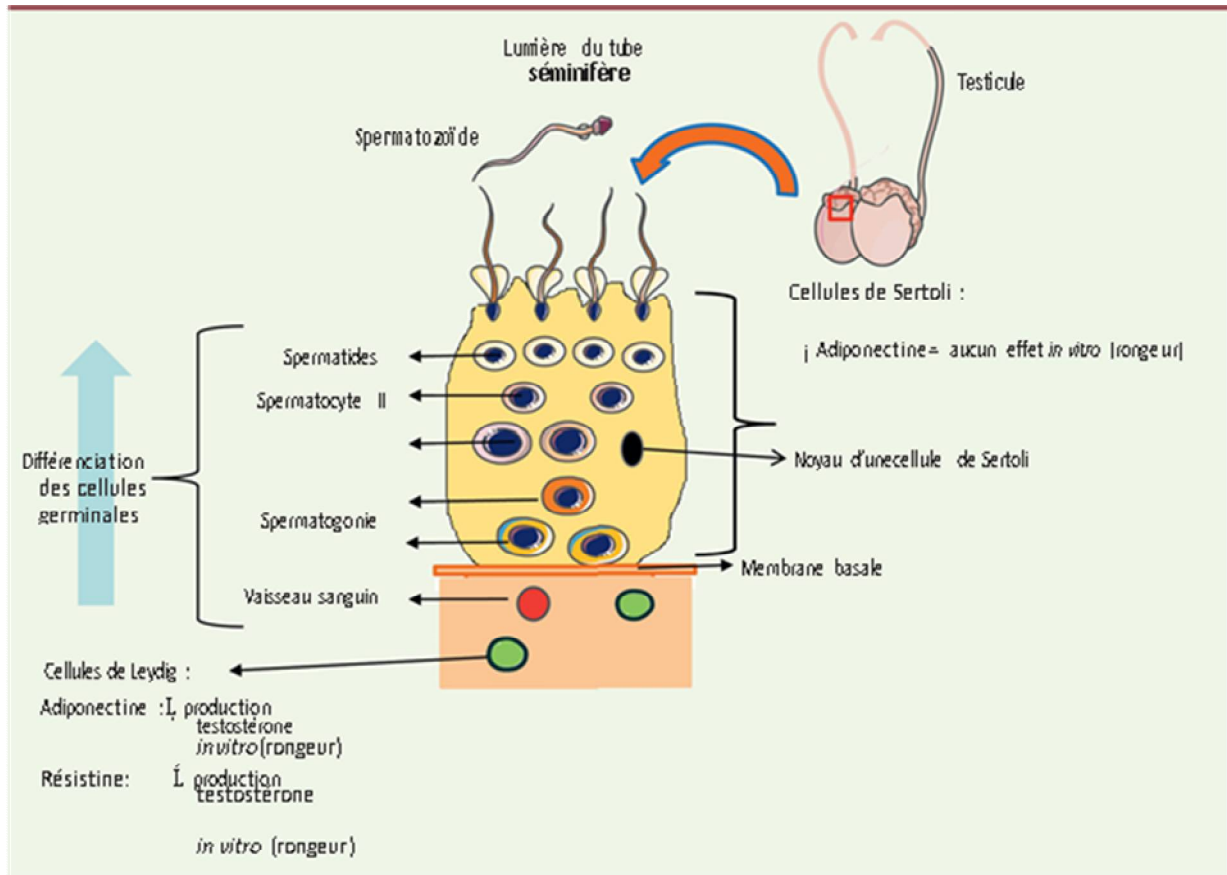
Un second modèle murin a été mis au point afin d'étudier les effets d'une augmentation des taux d'adiponectine circulants sur la santé des animaux (lignée  $\Delta$ Gly-adiponectine). Ainsi, suite à une mutation du domaine protéique collagène (délétion de 13 répétitions du motif Gly-X-Y), une augmentation d'un facteur 3 de l'adiponectinémie est observée [276]. Cependant, alors que les mâles sont fertiles, les femelles sont totalement stériles. Les mécanismes impliqués dans ce phénomène n'ont en revanche jamais été étudiés à ce jour [276, 277].

**Tableau III:** Hypofertilité de la souris (Adipo  $-/-$ ) femelle. [275]

<b>AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la sécrétion de FSH</li> <li>- Augmentation de la sécrétion de LH</li> <li>- Diminution du pic de LH en réponse aux œstrogènes</li> <li>- Diminution du nombre de neurones à GnRH</li> </ul>
<b>OVAIRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du nombre d'ovocytes ovulés</li> <li>- Diminution du nombre d'ovocytes pré-antraux et antraux</li> <li>- Augmentation du nombre d'ovocytes atrétiques</li> <li>- Diminution de la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone</li> <li>- Dérégulation du cycle œstral</li> <li>- Augmentation de la durée du diœstrus (repos sexuel)</li> </ul>
<b>DESCENDANCE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du taux de natalité</li> <li>- Diminution du nombre de petits par portée</li> </ul>

### c. Dans le sexe mâle:

Dans le sexe masculin, la richesse du sperme humain en spermatozoïdes et leur mobilité sont positivement corrélés à la concentration locale en adiponectine [278].



**Figure 16** : Schéma illustrant les effets de l'adiponectine et de la résistine au niveau du testicule. [279]

L'adiponectine, l'ADIPOR1, l'ADIPOR2 et la résistine sont retrouvés au niveau des cellules testiculaires. L'adiponectine est localisée au niveau de cellules de Leydig, alors que ces récepteurs sont présents dans les tubes séminifères. L'adiponectine diminue la production de testostérone *in vitro*. L'absence d'ADIPOR2 chez la souris conduit à une aspermie et une atrophie des tubes séminifères. La résistine est détectée dans les cellules de Leydig et à l'intérieur des tubes séminifères dans les cellules de Sertoli. Son rôle reste encore à déterminer.

### ❖ **Adiponectine et testicules :**

Même si la plupart des études sur les adipocytokines se sont principalement focalisées sur l'ovaire, des travaux montrent la présence de l'adiponectine, d'ADIPOR1, d'ADIPOR2 et de la résistine au niveau des cellules **testiculaires**. Dans le testicule de rat, l'adiponectine est surtout présente dans les cellules interstitielles de Leydig, alors que ses récepteurs (et principalement ADIPOR1) sont présents dans les tubes séminifères [280]. L'adiponectine diminue *in vitro* la production de testostérone en présence ou non d'hCG (hormone chorionique gonadotrope), alors qu'elle n'a aucun effet sur l'expression des gènes codant pour l'AMH (hormone anti-müllérienne) et le SCF (stem cell factor), spécifiques de la cellule de Sertoli [280]. Chez la souris, la déficience en récepteur AdipoR2 conduit à une atrophie des tubes séminifères et à une aspermie sans modification de la concentration de testostérone [281]. Chez le poulet, des travaux montrent une augmentation des récepteurs de l'adiponectine au cours de la maturation sexuelle, et suggèrent un rôle de l'adiponectine dans la stéroïdogénèse, la spermatogénèse, la fonction des cellules de Sertoli et la motilité des spermatozoïdes [282]. Dans le testicule de rat, la résistine est localisée dans les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli à l'intérieur des tubes séminifères. Son expression est régulée par le jeûne, les gonadotrophines et la leptine. De plus, elle varie au cours du développement postnatal atteignant un maximum à l'âge adulte [283]. Ainsi, l'adiponectine et la résistine produites localement ou par voie endocrine sont des senseurs énergétiques capables de réguler les fonctions gonadiques femelles et mâles (Figures 16).

#### **d. Dans le sexe féminin**

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.

##### **❖ Adiponectine et ovaire :**

L'adiponectine et ses deux récepteurs ont été détectés dans les cellules de la thèque et du corps jaune, dans le liquide folliculaire et dans l'ovocyte chez de nombreuses espèces [284- 287]. Dans plusieurs modèles dont l'espèce humaine, l'adiponectine augmente l'expression d'enzymes assurant la synthèse d'œstradiol et de progestérone par les cellules de la granulosa [286,288-290]. Chez la vache cependant, l'adiponectine exerce des effets négatifs sur la stéroïdogénèse [291]. Dans ce modèle, elle ne semble pas modifier la maturation ovocytaire ni le développement embryonnaire (étudiés respectivement par le pourcentage d'ovocytes entrant en métaphase II et par le nombre d'embryons qui atteignent le stade blastocyste le huitième jour post-fécondation) [289]. Dans le modèle porcin, l'adiponectine stimule le développement embryonnaire [292]. Chez la femme et la souris, l'adiponectine améliore in vitro la maturation ovocytaire, les taux de fécondation et le clivage embryonnaire, augmentant le nombre d'embryons atteignant le stade blastocyste [290]. L'adiponectine est ainsi considérée comme un marqueur prédictif du succès des techniques d'assistance médicale à la procréation. En effet, les taux d'adiponectine sont plus faibles dans les liquides folliculaires issus de femmes souffrant d'échecs répétés d'implantation [293].

L'adiponectine inhibe également la synthèse d'androgènes et notamment d'androstènedione dans l'ovaire murin [294]. Chez les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques, caractérisé par un hyperandrogénisme, les taux circulants d'adiponectine sont diminués [295]. De plus, la mutation silencieuse 45 (G-T) au sein de l'exon 2 du gène apM1 semble être impliquée dans la prédisposition à ce syndrome. Notamment, la fréquence de l'allèle T est surreprésentée dans la population de femmes atteintes de ce syndrome [296, 297].

### ❖ Adiponectine et endomètre

Le rôle de l'adiponectine dans l'endomètre est relativement peu connu. Les récepteurs ADIPOR1, ADIPOR2 et l'adiponectine elle-même sont présents dans ce tissu [298, 299]. Une variation de l'expression des protéines ADIPOR1 et ADIPOR2 a été mesurée au cours du cycle menstruel. Plus précisément, cette expression est maximale au milieu de la phase sécrétoire du cycle, correspondant à la période de réceptivité utérine à l'embryon [298]. Cette étude suggère donc un rôle important du signal adiponectine au cours de l'implantation embryonnaire. Cette hypothèse a été renforcée par une étude récente qui démontre que les endomètres de femmes souffrant d'échecs répétés d'implantation sous-expriment ADIPOR1 et ADIPOR2, comparativement aux endomètres de femmes fertiles [299]. L'adiponectine exercerait également un effet anti-inflammatoire dans l'endomètre, en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-8 et MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) [298]. Enfin, l'adiponectine diminue in vitro la viabilité cellulaire des cellules endométriales stromales humaines [300].

Plusieurs travaux ont mis en évidence que de faibles taux d'adiponectine circulante constituent un facteur de risque dans la survenue de cancers gynécologiques [301]. Le lien entre l'adiponectine et l'endométriose a ainsi été étudié. Cette pathologie correspond à une implantation ectopique et à un fort pouvoir invasif du tissu endométrial. Il a ainsi été observé que les taux d'adiponectine circulants sont plus faibles chez les femmes souffrant de cette pathologie [302]. Il apparaît donc que l'adiponectine est un facteur protecteur vis-à-vis de la survenue de l'endométriose.

### ❖ Adiponectine et placenta

L'adiponectine semble exercer une action endocrine (via le tissu adipeux) ou paracrine (via l'endomètre) dans le placenta. Elle contrôle ainsi de nombreux processus placentaires.

- ✓ **Réponse inflammatoire.** De manière intéressante, alors que son rôle anti-inflammatoire a été décrit dans de nombreux organes, y compris dans l'endomètre, il semble que l'adiponectine exerce un effet pro-inflammatoire dans le placenta de troisième trimestre. L'adiponectine induit notamment la production des molécules inflammatoires CD24 et Siglec-10 et des interleukines IL-8 et IL-1 $\beta$  par les trophoblastes issus de placentas à terme [303]. Ces effets pro- inflammatoires ont été également observés lors de la culture in vitro d'explants placentaires de troisième trimestre, en présence d'adiponectine. Les auteurs observent une augmentation de la sécrétion des interleukines IL-6 et IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$  via la voie du NF- $\kappa$ B [304]. Ces facteurs pourraient se révéler nécessaires pour déclencher le phénomène d'immunotolérance chez la mère.
- ✓ **Prolifération cellulaire.** L'adiponectine exerce son rôle « classique » d'hormone anti-proliférative dans les cellules trophoblastiques villoses de premier trimestre [305]. Ces résultats sont également observés dans le placenta à terme, où l'adiponectine réduit le nombre de cellules entrant en mitose par un contrôle de la voie MAPK [306].
- ✓ **Différenciation cellulaire.** L'adiponectine stimule la différenciation biochimique (sécrétion d'hCG et de leptine) et morphologique (augmentation de l'expression de la syncytine-2 et diminution de l'expression de l'E-cadhérine) des trophoblastes villoses de premier trimestre dits « précoces » (obtenus avant l'arrivée du sang maternel dans la chambre intervilluse) [307]. En revanche, elle inhibe la différenciation biochimique des cellules trophoblastiques villoses issues de placentas de premier trimestre « tardifs » et de placentas de troisième trimestre [308,307]. Elle n'a cependant aucun effet sur la différenciation morphologique dans le placenta à terme [308].



- ✓ **Invasion cellulaire.** L'adiponectine augmente les capacités invasives des cellules trophoblastiques extravilleuses en stimulant l'activité des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9, deux enzymes majeures du processus d'invasion, qui digèrent la matrice extracellulaire de l'endomètre. Ces enzymes favorisent ainsi la migration des cellules trophoblastiques au sein de la décidue. Parallèlement, l'adiponectine diminue l'expression de l'inhibiteur des métalloprotéases, TIMP-2 [309].
- ✓ **Croissance fœtale.** Il a été observé dans un modèle murin que l'injection d'adiponectine chez la mère induit une réduction de la croissance fœtale des souriceaux [310]. Chez l'espèce humaine, une corrélation négative entre l'adiponectinémie maternelle et le poids des nourrissons a également été observée [311]. Cet effet de l'adiponectine sur la croissance fœtale peut être relié aux effets de cette adipokine sur l'expression des transporteurs de nutriments dans le placenta. En effet, l'adiponectine inhibe l'expression des transporteurs des acides aminés (SNAT) dans le placenta humain à terme [312]. De la même façon chez la ratte gestante, l'adiponectine réduit l'expression du transporteur de glucose GLUT3 et celle de la lipoprotéine lipase transportant les acides gras dans le placenta [313]. Des résultats similaires ont été observés chez la souris. En effet, l'administration chronique d'adiponectine au cours de la gestation réduit le transport placentaire des acides aminés chez cette espèce [310]. Ainsi, en inhibant le transport des nutriments, l'adiponectine semble réguler négativement la croissance fœtale.

#### ❖ **Cinétique de l'adiponectinémie maternelle**

Après plusieurs controverses, il est aujourd'hui bien établi que l'adiponectine ne constitue pas une hormone placentaire. En effet, aucun type cellulaire du placenta ne sécrète l'adiponectine [309,307]. Ainsi, l'adiponectinémie maternelle est constante tout au long de la gestation et résulte principalement de la production adipocytaire. Cependant, une diminution des taux d'adiponectine circulants est observée après

l'accouchement [314]. Cela suggère que les facteurs placentaires contribuent à l'augmentation de l'adiponectinémie dès le début de la grossesse et que cela perdure jusqu'à la parturition. Il a également été démontré que la forme HMW de l'adiponectine est surreprésentée dans la circulation sanguine de la femme enceinte comparativement à la femme non enceinte [315].

## **11. Adiponectine et effet 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  $\beta$ . 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 [316]

L'AMPK contrôle **le métabolisme intermédiaire, la prolifération, la polarité, la migration et les mouvements cytosquelettiques de la cellule** [110].

### **❖ 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.

## ❖ **Différenciation et prolifération cellulaire :**

### ✓ **La différenciation cellulaire**

L'adiponectine induit la différenciation de nombreux types cellulaires. Cet effet a notamment été décrit dans les adipocytes, où elle exerce un effet autocrine positif au cours de l'adipogenèse [318]. Elle présente également une action pro-différenciante dans les ostéoblastes, les kératinocytes, les cellules musculaires squelettiques et les cellules endothéliales. Au cours de ce processus, les voies de signalisation empruntées par l'adiponectine sont diverses. Ainsi, ces effets pro-différenciants sont réalisés par la voie PI3K, la voie MAPK et celle de l'AMPK. [319-322].

### ✓ **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 :**

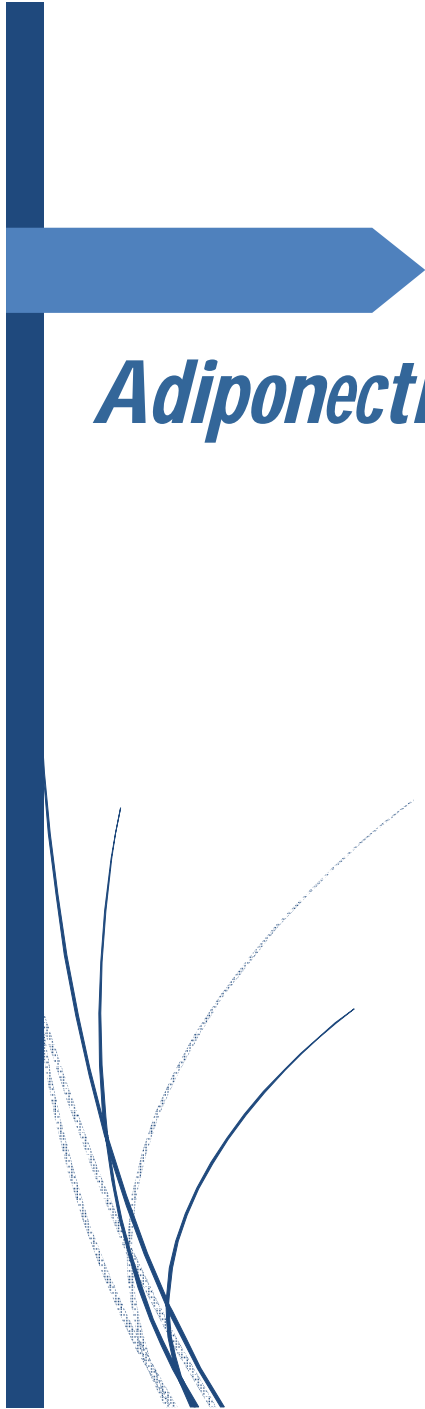
- ❖ dans ses effets sur le métabolisme hépatique des glucides et des lipides [323].
- ❖ dans ses effets sur le muscle squelettique, où elle stimule la biogénèse mitochondriale, la bêta oxydation des acides gras et dans la production de la citrate synthase, la première enzyme qui permet aux acétylCoA 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 [324].
  - ❖ dans ses effets sur la prolifération adipocytaire [325].
  - ❖ 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 [326].
    - ✓ elle induit la différenciation des fibres musculaires lisses dans la paroi artérielle [327].
    - ✓ elle favorise la différenciation des précurseurs monocytaires en isotype M2 des macrophages, moins agressifs pour la paroi artérielle [328].
    - ✓ 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 [329].
- 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 [330].

## **12. La balance prolifération / apoptose**

L'adiponectine est considérée comme une hormone pro-apoptotique dans de nombreux types cellulaires (cellules cancéreuses mammaires, cellules endothéliales, cellules musculaires...). En effet, l'adiponectine est capable de contrôler la balance d'expression des gènes anti-apoptotiques tels que BCL-2 (B-cell lymphoma-2) et des gènes pro-apoptotiques tels que TP53 (tumor protein 53 kDa) et BAX (BCL-2-associated X protein) [331-333].

Il a également été démontré *in vitro* que l'adiponectine régule négativement la prolifération cellulaire, notamment dans le contexte du cancer. Ainsi, elle inhibe par exemple la prolifération des cellules cancéreuses pulmonaires [334], cérébrales [335] ou encore endométriales [129]. L'adiponectine inhibe également la prolifération des cellules saines, telles que les cellules musculaires lisses [337], hépatiques [338] ou les cellules progénitrices de la lignée myéloïde [339]. Ces effets anti-prolifératifs sont associés à un arrêt du cycle cellulaire, en particulier par inhibition de l'expression de la cycline D1. Les voies de signalisation impliquées sont quant à elles diverses. En effet, les effets anti-prolifératifs de l'adiponectine semblent emprunter la voie ERK, la voie AMPK et la voie PI3K [332,337-338]. Outre ses effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques, l'adiponectine exerce son effet anti-tumoral en limitant l'agressivité des cellules cancéreuses, notamment par l'inhibition des mécanismes d'adhésion, d'invasion et de migration cellulaires. Ces effets ont notamment été décrits dans le cas du cancer du sein. L'adiponectine induit l'activation de l'AMPK qui phosphoryle le complexe TSC (tuberous sclerosis complex) et inhibe ainsi la voie mTOR (mammalian target of rapamycin). Cette cascade de signalisation entraîne une inhibition de la phosphorylation de la kinase p70S6 (S6K) et par la suite une réduction des phénomènes de migration et d'invasion cellulaires [340]. Ce rôle anti-métastatique de l'adiponectine a également été décrit dans les cellules cancéreuses hépatiques et intestinales [341,342]. L'utilisation thérapeutique de molécules antagonistes de l'adiponectine constitue donc un intérêt médical majeur dans le traitement de cancers. Ainsi, plusieurs antagonistes des récepteurs ADIPOR1 et ADIPOR2 ont été testés et semblent avoir des propriétés anti-cancéreuses *in vitro*. C'est notamment le cas du deoxyschizandrine, de la syringine, du taxifoliol, du parthenolide et de la gramine [343].



# *Adiponectine et pathologies associées*

## **VI. ADIPONECTINE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES**

Des nombreuses données cliniques et expérimentales ont démontré que la diminution de l'adiponectine constitue un facteur de risque à l'obésité diabète type2, insulino-résistance ; maladie cardiovasculaire, cancer du sein et certains pathologies de la grossesse.

### **1. Adiponectine et pathologies de la grossesse**

#### **❖ Adiponectinémie maternelle**

**Le diabète gestationnel** est clairement associé à une hypoadiponectinémie [344- 348]. En revanche, les données concernant le lien entre les taux d'adiponectine circulante et le retard de croissance in utero sont contradictoires. Certaines études observent une corrélation négative entre les taux d'adiponectine maternelle et la survenue de cette pathologie [349, 350]. D'autres données démontrent que l'adiponectinémie maternelle est augmentée dans le cas du retard de croissance intra-utérin [351, 352]. Concernant **la pré-éclampsie**, certaines études observent une augmentation des taux d'adiponectine maternelle [353-356] alors que d'autres reportent une diminution de l'adiponectinémie [357-359]. Enfin, certaines équipes n'observent aucun lien entre l'adiponectine maternelle circulante et cette pathologie [360, 361]. Ces résultats pourraient s'expliquer par la grande hétérogénéité étiologique des femmes pré-éclamptiques.

#### **❖ Polymorphismes génétiques du gène apM1 maternel**

De nombreuses mutations ponctuelles (SNP) au sein de la séquence du gène apM1 ont été recensées. Parmi elles, les mutations 45 (T-G) et 276 (G-T) sont les plus étudiées. Il a notamment été observé qu'une variation de la fréquence de ces polymorphismes est un facteur de prédisposition à l'obésité, à l'insulino-résistance, au diabète de type 2, aux maladies cardiovasculaires et au syndrome métabolique [362-365].

Comme décrit précédemment, le polymorphisme 45 (G-T) est associé au **syndrome des ovaires polykystiques**. Il semble également être impliqué lors de la survenue du **diabète gestationnel**. Ainsi, la présence de l'allèle G chez la femme (haplotype GG ou GT) est associée à une réduction de l'adiponectinémie et au développement d'un diabète gestationnel (**Tableau IV**) [366].

La mutation 276 (G-T) semble être associée à la **pré-éclampsie**. Plus précisément, la présence de l'allèle T protégerait les femmes de la survenue de cette pathologie ou limiterait sa gravité [367, 368]. Le **polymorphisme** -11377 (C-G) déjà identifié comme étant associé à **l'hypertension** (Ong et al., 2010) semble lui aussi impliqué. L'allèle G prédispose les individus à la pré-éclampsie (**Tableau IV**) [369].

**Tableau IV:** L'adiponectine et les pathologies de la reproduction.

	<b>Adiponectinémie</b>	<b>Polymorphismes génétiques</b>
<b>Syndrome des ovaires polykystiques</b>	↘	45 (G-T)
<b>Endométriose</b>	↘	données inconnues
<b>Pré-éclampsie</b>	données controversées	-11377 (C-G) et 276 (G-T)
<b>Diabète gestationnel</b>	↘	45 (G-T)

## **2. Adiponectine et cancer du sein dans l'obésité et/ou du diabète type 2**

Plusieurs études ont démontré que l'adiponectine présente un facteur de risque du cancer de sein, potentiellement aggravé par l'obésité, le diabète type 2 et l'insulinorésistance.

Le tissu adipeux sécrète une série d'adipokines, dont la leptine et l'adiponectine. L'obésité est caractérisée par une production accrue de leptine contrastant avec une diminution de la production d'adiponectine. Le rôle de ces adipokines a été exploré récemment pour tenter d'expliquer la relation entre obésité et cancer du sein. IL a été



suggéré, grâce à des études *in vitro* et précliniques, que des taux circulants élevés de leptine, comme ceux rencontrés chez les femmes obèses, peuvent jouer un rôle dans la croissance tumorale. Dans ce contexte, des taux abaissés d'adiponectine pourraient jouer un rôle permissive vis-à-vis des effets de la leptine. Par ailleurs, IL a été également montré que les oestrogènes et leurs récepteurs ont un impact sur la réponse de lignées cellulaires de cancer du sein vis-à-vis des effets de la leptine et de l'adiponectine. Ces observations intéressantes méritent que l'on s'intéresse davantage à la relation entre cancer du sein et la balance adiponectine/leptine [370].

L'obésité est caractérisée par une insulino-résistance et un hyperinsulinisme compensatoire, d'origine endogène, voire iatrogène en cas de diabète de type 2 (DT2) insulino-requérant. Or l'insuline exerce une action apparentée à l'«Insulin-like Growth Factor» (IGF), un facteur de croissance bien connu [371]. Enfin, l'obésité et le DT2 associé à un surpoids sont caractérisés par des modifications des concentrations de certaines adipokines, avec notamment une augmentation des taux de leptine et une diminution des taux d'adiponectine. Toutes ces perturbations hormono-métaboliques sont susceptibles d'interférer avec le développement du cancer du sein.

### ❖ **Obésité et cancer du sein**

La relation entre obésité et cancer du sein est complexe et paraît influencée par l'état ménopausique, même s'il existe certaines données contradictoires. Dans la grande méta-analyse de Renehan et al [372], l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer du sein était significative après la ménopause sur l'ensemble des cohortes étudiées. Certaines études suggèrent que les femmes obèses ont un risque diminué de cancer du sein avant la ménopause (notamment chez les femmes jeunes avant l'âge de 35 ans) alors qu'après la ménopause, le risque est nettement accru [373].

Après la ménopause, compte tenu de la perte de fonction ovarienne, la source principale d'oestrogènes résulte de l'aromatation des androgènes produits par la glande cortico-surrénale. Ce processus a lieu dans le tissu adipeux et s'en trouve exagéré en présence d'une obésité [31]. Il en résulte que la femme obèse est confrontée à un état d'hyperoestrogénémie dont on connaît le rôle délétère dans le développement du cancer du sein.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont d'ailleurs un traitement hormonal classique du cancer du sein chez les femmes ménopausées. Si ce mécanisme hormonal est important, il n'est sans doute pas le seul puisqu'il a été montré que l'obésité pouvait aussi favoriser la croissance d'un cancer du sein avant la ménopause, c'est-à-dire à une période de la vie où l'aromatation des androgènes en oestrogènes joue un rôle plus mineur dans l'imprégnation oestrogénique de la femme [370].

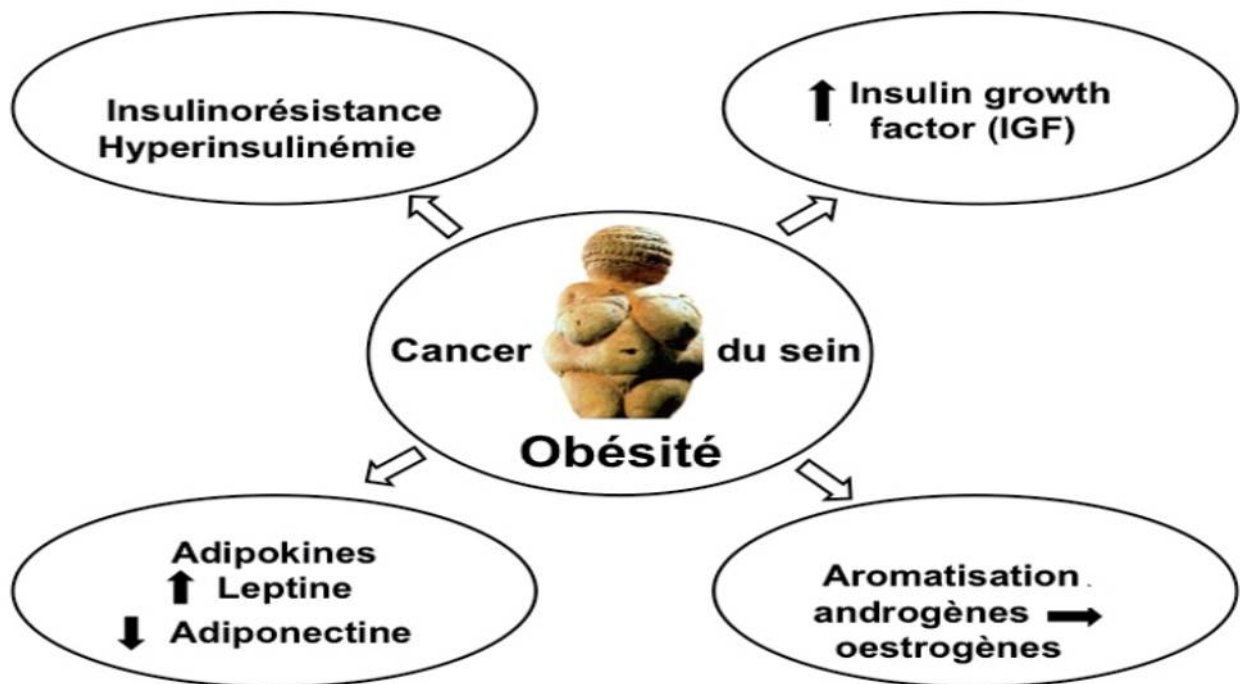
#### ❖ **Diabète de type 2 et cancer du sein**

D'une façon générale, le diabète paraît bien être associé à un risque modérément accru de cancer [375, 376]. Outre l'obésité, le DT2 pourrait aussi représenter un facteur de risque indépendant de cancer du sein. Jusqu'à 16 % des femmes âgées avec un cancer du sein présentent également un diabète, ce qui plaide en faveur d'une certaine intrication des deux pathologies [371]. Une méta-analyse récente a montré que le risque de mortalité de cancer du sein est significativement accru chez les patientes diabétiques comparées aux femmes non diabétiques (HR = 1,49; IC 95% : 1,35, 1,65) [377]. Ces résultats ont été confirmés récemment dans une analyse combinée des études «Women's Healthy Eating» et «Living» qui a montré un risque plus que doublé de mortalité chez les femmes diabétiques présentant un cancer du sein avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) > 7 % par comparaison à celles avec un taux d'HbA1c < 6,5 %, et ce, après ajustement pour divers facteurs confondants (HR = 2,35; IC 95% : 1,56, 3,54) [378].

Les cellules tumorales ont un taux de réplication accru et un besoin énergétique supérieur à celui de cellules normales. Le glucose représente un substrat énergétique privilégié et l'hyperglycémie du patient DT2 pourrait favoriser la croissance tumorale [371]. Contrairement aux cellules normales bien différenciées, qui utilisent préférentiellement les phosphorylations oxydatives mitochondriales pour générer l'énergie indispensable aux processus cellulaires, la plupart des cellules cancéreuses utilisent plutôt la glycolyse anaérobie, un phénomène connu sous le nom d'«effet Warburg» [379]. En effet, une méta-analyse des grands essais cliniques récents comparant un contrôle glycémie intensif par rapport à un contrôle standard (différence de l'ordre de 1-1,5% en moyenne en termes d'HbA1c) suggère que l'abaissement de la glycémie ne permet pas de réduire le risque de cancer dans la population DT2 [380].

Insuline comme facteur de croissance et cancer de sein

Des observations expérimentales, épidémiologiques et cliniques ont montré que l'insuline (surtout à haute concentration) peut jouer le rôle de facteur de croissance. De plus, l'insuline peut induire des changements, notamment dans le puissant système IGF ("Insulin Growth Factor"), ce qui peut contribuer à promouvoir la prolifération cellulaire et la survie de ces cellules [381]. Ainsi, il a été suggéré que l'hyperinsulinémie, telle que celle rencontrée dans l'obésité compliquée d'insulinorésistance, peut augmenter les effets de certains facteurs pro-carcinogéniques susceptibles d'intervenir dans le développement et la progression d'un cancer du sein [382].



**Figure17** : Mécanismes impliqués dans la relation entre obésité et cancer du sein. [383]

Mécanismes impliqués dans la relation entre obésité et cancer du sein. L'association avec un diabète de type 2 est un facteur aggravant. La statue au centre de la figure représente la Vénus de Willendorf (paléolithique supérieur, vers 24 000–22 000 av JC).

### **3. Adiponectine et Obésité et résistance à l'insuline et diabète type 2**

Chez l'homme, l'adiponectinémie est corrélée négativement à l'indice de masse corporelle (IMC) [384]. Les situations pathologiques associant une insulino-résistance au diabète de type 2 et à l'obésité, comme c'est le cas de la lipodystrophie, présentent des taux sériques d'adiponectine effondrés (adultes comme adolescents) [385, 386].

Des études réalisées chez la Souris KO (knock-out) pour le gène de l'adiponectine (Souris privées génétiquement de l'expression de cette protéine) apportent différents éléments quant au rôle joué par cette adipocytokine. On observe chez la souris KO une diminution de la clairance plasmatique des acides gras, des taux abaissés de protéines de transport cellulaires des acides gras (FATP-1) et des taux accrus de TNF- $\alpha$  au sein du tissu adipeux ainsi que dans le plasma. Lorsque ces Souris sont soumises à un régime riche en glucose et en lipides, elles acquièrent une résistance à l'insuline, probablement liée à une diminution du substrat du récepteur intracellulaire à l'insuline de type 1 (IRS-1), entraînant ainsi une réduction de la captation intracellulaire du glucose par les tissus insulinosensibles (essentiellement le muscle squelettique) [385]. La restitution de l'expression d'adiponectine chez cette Souris KO corrige ces différentes anomalies métaboliques. L'adiponectine apparaît, dès lors, comme une hormone sensibilisant l'action de l'insuline et une diminution de sa production pourrait être en liaison avec la physiopathologie de la résistance à l'insuline. Il a été démontré que traiter des animaux présentant un diabète, comparable au diabète de type 2 humain, par de l'adiponectine, augmente leur sensibilité à l'insuline [387]. De même, l'amaigrissement, chez l'animal comme chez l'homme [388], s'accompagne d'une augmentation significative des taux d'adiponectine circulante

Le rôle physiologique exact de l'adiponectine n'est pas connu, mais différents travaux suggèrent une relation étroite entre l'hypoadiponectinémie et l'insulino-résistance [389]. Son expression est effectivement diminuée dans l'obésité, surtout si cette dernière est associée à une insulino-résistance, et dans le diabète de type 2. Un taux

plasmatique abaissé d'adiponectine constitue un facteur de risque indépendant d'évolution vers le diabète de type 2 [390, 389]. Les mécanismes par lesquels l'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline ne sont pas connus. Les travaux menés chez des Souris lipoatrophiques et dans des modèles d'obésité animale font postuler que l'adiponectine améliore la sensibilité des tissus à l'insuline en diminuant la concentration plasmatique des acides gras libres. L'action de l'adiponectine pourrait également passer par une stimulation de l'activité de l'AMPK (AMP-activated protein kinase) [391].

Les taux d'adiponectine sont encore plus réduits chez les patients souffrant d'un diabète de type 2 compliqués d'athérosclérose [392]

De plus, les effets insulinosensibilisants des nouvelles molécules antidiabétiques comme les agonists du récepteur nucléaire PPAR $\gamma$  (thiazolinediones) s'accompagnent d'une élévation de l'adiponectinémie. Par ailleurs, les porteurs du variant Pro12Ala du gène PPAR $\gamma$ , dont on sait qu'il est protecteur vis-à-vis du diabète de type 2, ont une adiponectinémie élevée. A l'inverse, les patients diabétiques, insulino-résistants et hypertendus, porteurs de mutations à effet dominant négatif de PPAR $\gamma$  ont une adiponectinémie effondrée. Ainsi, chez l'homme, l'hypoadiponectinémie est un facteur de risque de diabète de type 2 [393]. Ces résultats sont confirmés par les études de modèles animaux montrant sans ambiguïté que le déficit en adiponectine s'accompagne d'une insulino-résistance et d'une grande susceptibilité à l'athérosclérose. A l'inverse, l'administration d'adiponectine chez des Souris lipodystrophiques ou obèses corrige leur insulino-résistance [394].

De récentes études du génome ont mis en évidence le gène de l'adiponectine sur le bras long du chromosome 3 (3q27). Au niveau de ce locus, une susceptibilité au diabète et au syndrome dysmétabolique a été localisée. En effet, certains polymorphismes de ce gène sont associés à une résistance à l'insuline ainsi qu'à une prédisposition au diabète de type 2, très certainement via une altération de son

expression qui se traduit par des taux plasmatiques d'adiponectine abaissés [395, 396]. Dès lors, le gène de l'adiponectine a été proposé comme étant un gène de susceptibilité au diabète de type 2.

Des études chez les Indiens Pima et dans la population générale indiquent également que les sujets présentant des concentrations élevées d'adiponectine sont moins à risque de développer un T2D que ceux avec des concentrations basses [39, 398]. Les analyses génétiques au locus de l'adiponectine sur le chromosome 3q27 sont également en faveur de l'implication des niveaux bas d'adiponectine dans l'augmentation du risque de T2D [399]. Ainsi, la diminution de l'adiponectinémie est maintenant identifiée comme un facteur contribuant à la pathogénie de la résistance à l'insuline, du T2D et des pathologies cardiovasculaires.

#### **4. Adiponectine et maladies cardiovasculaires :**

Dans le système cardiovasculaire, les effets de l'adiponectine ne se limiteraient pas au seul métabolisme glucidique. Un rôle lui est, en effet, reconnu dans la pathologie cardiovasculaire notamment. L'athérosclérose résulte d'un processus complexe au cours duquel l'adhésion des monocytes circulants aux cellules endothéliales, leur différenciation en cellules macrophagiques, l'accumulation en leur sein de cholestérol et leur transformation en cellules spumeuses représentent des étapes clés. Divers récepteurs tels les récepteurs de la famille R scavenger et de nombreuses molécules d'adhésion dont le VCAM-1 (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire de type 1) ou encore l'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire de type 1) y tiennent des rôles importants. L'adiponectine pourrait supprimer l'expression du récepteur scavenger de type A au niveau macrophagique et, de cette façon, inhiber l'accumulation lipidique et la transformation en cellules spumeuses des monocytes circulants [400]. De même, elle antagoniserait l'action du TNF- $\alpha$ . Ce dernier, via la voie du NF $\kappa$ B, stimule la transcription de molécules d'adhésion endothéliale et représente un facteur de la réaction pro-inflammatoire [401]. Nous avons rapporté ci-dessus que les taux

plasmatiques d'adiponectine étaient nettement abaissés chez les patients obèses, sujets par ailleurs reconnus à haut risque cardio-vasculaire. La mesure du taux plasmatique d'adiponectine pourrait, dès lors, constituer un indice à prendre en compte dans l'évaluation du risque coronarien. En outre, il existe un dimorphisme sexuel : les femmes ont des taux plus élevés d'adiponectine que les hommes [402, 403] et la ménopause n'en modifie pas les concentrations [403]. Expérimentalement, il a été récemment montré que les androgènes diminuent les taux plasmatiques d'adiponectine. En effet, des souris mâles castrées possèdent des taux élevés d'adiponectine, taux qu'un traitement par testostérone diminue [403]. Ce traitement induit également une insulino-résistance. En revanche, l'ovariectomie ne provoque pas de modification des niveaux d'adiponectine chez les souris femelles. Dès lors, l'adiponectine pourrait être impliquée dans l'augmentation du risque cardio-vasculaire chez les sujets masculins.

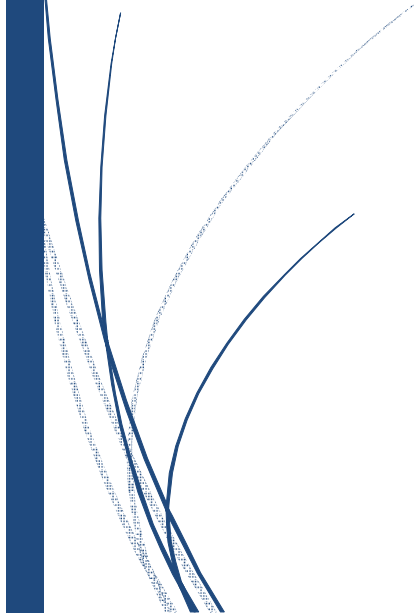
Par ailleurs, il existe un lien étroit entre l'insulino-résistance et l'athérosclérose. Les taux d'adiponectine sont encore plus réduits chez les patients souffrant d'un diabète de type 2 compliqué d'athérosclérose [404]. Récemment, un effet modulateur du remodelage vasculaire a également été suggéré par l'activité suppressive de l'adiponectine sur la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses aortiques humaines. Un modèle de souris déficiente en adiponectine a montré une formation néointimale, en réponse à une lésion vasculaire externe, deux fois plus importante ( $p = 0,01$ ) que celle observée chez des souris normales [405]. De plus, ce type de souris présentait une insulino-résistance modérée accompagnée d'intolérance au glucose. Par ailleurs, le traitement des souris déficientes en adiponectine par un adénovirus produisant de l'adiponectine atténuait la prolifération néointimale. L'adiponectine semble donc être une cytokine à effet « anti-insulino-résistance » et « anti-athérosclérose ».



Dès lors, les manipulations du gène de l'adiponectine chez la souris ont permis de clarifier son implication dans l'homéostasie vasculaire et glucidique. En l'absence d'adiponectine, la réponse à une blessure artérielle externe est exacerbée, avec épaissement de l'intima et prolifération excessive des cellules musculaires lisses [406]. Inversement, l'administration d'adiponectine réduit l'étendue des lésions athérosclérotiques qui apparaissent spontanément chez des souris déficientes en ApoE [407]. Des études plus récentes suggèrent que l'adiponectine puisse également agir comme facteur antithrombotique [408] et protéger des altérations ischémiques du myocarde [409]. Chez l'homme, les études épidémiologiques désignent clairement les faibles niveaux circulants d'adiponectine comme facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, alors que les niveaux élevés sont associés à une diminution des risques d'infarctus du myocarde [410].



# *Adiponectine et développement de Nouvelles Approches Thérapeutiques*



## VII. ADIPONECTINE ET DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES

### 1. Perspectives thérapeutiques

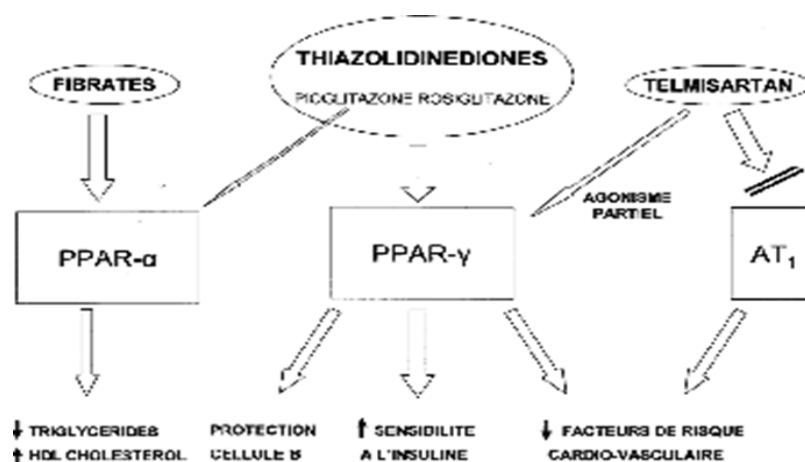
La restitution d'adiponectine chez des patients diabétiques de type 2 présentant des taux d'adiponectine diminués pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique dans la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie. L'adiponectine présenterait des avantages par rapport aux autres médicaments anti-diabétiques déjà utilisés en clinique actuellement. En effet, elle préviendrait la formation d'athérosclérose en jouant un rôle anti-inflammatoire et exercerait une action anti-diabétique sans augmenter le poids corporel [411]. Récemment, il a été montré que le **glimépiride**, un agent hypoglycémiant de la classe des sulfamidés de troisième génération, induisait une augmentation des taux plasmatiques d'adiponectine ainsi qu'une diminution des taux de TNF- $\alpha$ . Ceci pourrait expliquer l'amélioration de la sensibilité à l'insuline observée avec ce traitement [412]. Les données concernant l'évolution des concentrations plasmatiques des adipocytokines sous metformine sont rares. Un travail récent, mené chez des patients diabétiques de type 2 et comparant l'effet de la **rosiglitazone** à la **metformine**, montre qu'en dépit d'une amélioration de la glycémie, le niveau plasmatique de la résistine augmente tandis que celui de l'adiponectine demeure stable sous traitement par metformine [413].

### 2. Récepteurs PPAR- $\gamma$ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires.

Les PPAR («Peroxisome Proliferator-Activated Receptors») appartiennent à une superfamille de récepteurs nucléaires qui comprend plusieurs isoformes, dont les PPAR- $\alpha$  localisés principalement dans le foie et les PPAR- $\gamma$  présents surtout dans le tissu adipeux. Ces récepteurs sont des cibles pharmacologiques importantes depuis la découverte de leur activation par des agonistes spécifiques, ce qui conduit à des effets

métaboliques favorables variés. Ainsi, l'amélioration du profil lipidique par les fibrates est-elle expliquée par l'effet agoniste de ces molécules sur les PPAR- $\alpha$  hépatiques. Ce sont les récepteurs PPAR- $\gamma$  qui ont fait l'objet des recherches fondamentales et cliniques les plus importantes ces dernières années depuis la démonstration de leur activation par **les thiazolidines-diones (pioglitazone, rosiglitazone)**, une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Outre leurs effets sur la sensibilité à l'insuline, les glitazones exercent des effets pléiotropes susceptibles d'exercer une protection cardio-vasculaire chez les sujets à haut risque. Il a été démontré récemment que certains antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartans) exercent aussi une activité agoniste partielle sur les PPAR- $\gamma$ . Parmi les molécules de cette classe, c'est le **telmisartan** qui paraît avoir cet effet aux concentrations les plus faibles. Les PPAR- $\gamma$ , en tant que cible pharmacologique commune, pourrait donc, au moins partiellement, expliquer certains effets partagés par les thiazolidinediones et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, en particulier l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (notamment via une augmentation de l'adiponectine), la protection contre la survenue d'un diabète de type 2, la réduction de la pression artérielle et la prévention des complications cardio-vasculaires. Il existe actuellement un intérêt considérable de la part de l'industrie pharmaceutique pour le développement de molécules capables d'activer à la fois les PPAR- $\alpha$  et les PPAR- $\gamma$ . [414]

### 3. Effets des thiazolidine-diones

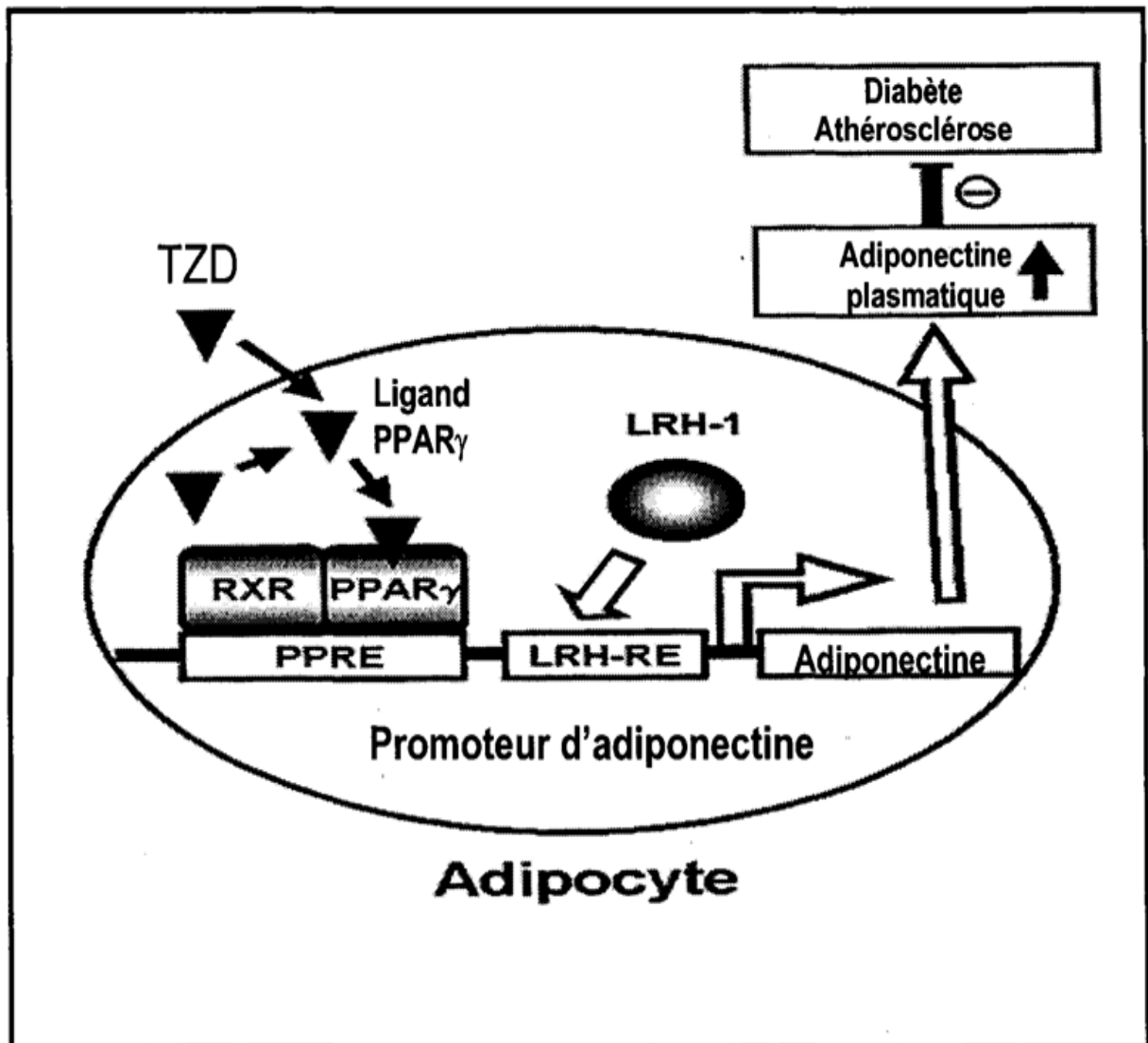


**Figure 18:** Illustration des effets agonistes des fibrates sur les PPAR- $\alpha$ , des thiazolidinediones sur les PPAR- $\gamma$  et du telmisartan, un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> avec effet agoniste partiel sur les PPAR- $\gamma$ .

Illustration des effets agonistes des fibrates sur les PPAR- $\alpha$ , des thiazolidinediones sur les PPAR- $\gamma$  et du telmisartan, un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> avec effet agoniste partiel sur les PPAR- $\gamma$ . Les effets qui en résultent sont favorables sur le métabolisme des lipides, le métabolisme des glucides et de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire. [414]

#### • Adiponectine et agoniste PPAR- $\gamma$ :

Les thiazolidinediones sont des ligands des récepteurs nucléaires PPAR- $\gamma$  et induisent une sensibilisation à l'insuline. Combs et al, Yamauchi et al et Maeda et al [415- 417] ont tous confirmé que les agonistes des PPAR- $\gamma$  ont un effet modulateur sur l'expression de l'adiponectine en prévenant l'hypertrophie des adipocytes et en abaissant le contenu hépatique et musculaire en TG. Le traitement au rosiglitazone et au pioglitazone induit une augmentation de l'adiponectinémie [418, 419]. L'effet antiathérogène des thiazolidinediones dans l'insulinorésistance serait expliqué par leur effet direct sur l'adiponectine. La correction de l'insulinorésistance par l'administration de thiazolidinediones aux patients présentant une intolérance au glucose augmente le taux plasmatique de l'adiponectine (Figure 19) [417].



**Figure 19** : Effet des thiazolidine-dione sur la production de l'adiponectine. [417]

L'expression du gene de l'adiponectine au niveau du tissu adipeux est maintenu par les ligands PPAR $\gamma$  endoganes ou exoganes par la liaison de l'heterodimere PPAR $\gamma$ /recept retinoide X (RXR) au PPRE (PPAR-responsive element) au niveau du promoteur du gene de l'adiponectine .

La hausse de la transcription du gene de l'adiponectine par le biais du PPRE et du LRH-RE (liver receptor homolog-responsive element) induit une augmentation de la production et de la secretion de l'adiponectine par l'adipocyte.

**Tableau V:** Synthèse des nombreux effets métaboliques et vasculaires potentiels résultant d'une stimulation des récepteurs PPAR- $\gamma$ . [414]

**1) Effets sur le tissu adipeux**

- stimulation de l'adipogenèse
- redistribution de la masse grasse ( $\uparrow$  sous-cutané,  $\downarrow$  viscéral)
- diminution de la libération des acides gras libres
- diminution de la production de TNF- $\alpha$
- augmentation de la production d'adiponectine

**2) Effets sur le muscle squelettique**

- augmentation de la sensibilité à l'insuline
- augmentation de l'utilisation de glucose

**3) Effets sur le foie**

- diminution de la stéatose
- augmentation de la sensibilité à l'insuline
- diminution de la production de glucose
- modifications du profil lipidique

**4) Effets sur la cellule B pancréatique**

- diminution de l'apoptose
- protection de la fonction insulinosécrétoire

**5) Effets sur les vaisseaux artériels et l'athéromatose**

- amélioration de la vasoréactivité
- amélioration de la fonction endothéliale
- diminution des taux de PAI-1
- diminution du TNF- $\alpha$  et de l'interleukine-6
- diminution des taux de CRP ultrasensible
- diminution des métalloprotéinases (MMP-9)

**6) Autres effets divers**

- diminution de la microalbuminurie

#### **4. Effets du traitement par l'adiponectine :**

De nombreuses études ont évoqué le potentiel thérapeutique de l'adiponectine surtout dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose avec un grand avantage sur l'insuline et la leptine, du fait de la stabilité de ses taux plasmatiques qui demeurent constants indépendamment du rythme circadien ou de l'alimentation [420].

Le premier article décrivant l'utilisation expérimentale du recombinant de l'adiponectine a été publié par le groupe de Matsuzawa [421] qui a observé que l'adiponectine avait un effet sur l'adhésion des monocytes.

En étudiant l'effet de l'adiponectine sur l'accumulation des lipides dans les cultures de macrophages [422], la même équipe avait observé que cette protéine peut limiter l'accumulation des lipides et inhiber la captation des particules acétylées de LDL.

Une étude sur les souris [423] a par ailleurs démontré que l'administration de l'adiponectine est associée à une réduction des taux d'acides gras circulant et une hausse de leur oxydation, induisant ainsi une diminution du contenu en TG dans les muscles squelettiques.

Le traitement à l'adiponectine réduit l'insulinorésistance chez les souris lipoactophiques et améliore l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie. Le domaine globulaire exerce plus d'effet que l'adiponectine complète. Fruebis et al [424], menant des expériences in vivo sur les souris, observèrent que l'administration du recombinant de l'adiponectine fait baisser la glycémie (indépendamment de l'insuline ou du glucagon) et la concentration d'acides gras non estérifiés. L'adiponectine influence activement l'insulinorésistance et l'obésité. Elle enlève l'inhibition de l'utilisation du glucose par les cellules musculaires causée par les acides gras.

L'administration prolongée de cette protéine induit une perte soutenue de poids sans modification de l'alimentation. La partie globulaire de l'adiponectine seule peut stimuler l'oxydation des lipides et baisser la glycémie sans la présence du domaine



collagène. Le fragment C-terminal est moins abondant que la protéine complète. Ces effets sont dus à la capacité de l'adiponectine à stimuler le catabolisme mitochondrial des acides gras dans les cellules musculaires. L'adiponectine n'a aucun effet sur la lipase hormonosensible au niveau du tissu adipeux indiquant que la réduction du taux plasmatique des acides gras résulterait plutôt de l'accélération de l'absorption tissulaire que de l'inhibition de la lipolyse. Dans l'étude de Berg et al [425] on trouve que l'administration du recombinant complet de l'adiponectine produit par les mammifères influence la glycémie et les TG, cependant ni l'adiponectine complète ni sa région globulaire, produite par E.Coli, ont cette activité. La baisse de la glycémie n'est pas associée à une augmentation du niveau de l'insuline (l'augmentation du niveau du glucagon est due uniquement à la baisse de la glycémie)

Le traitement à la thiazolidinedione augmente l'expression de l'adiponectine chez les souris. L'adiponectine augmente l'habileté des taux bas d'insuline à supprimer la glycogénèse hépatique (l'adiponectine est une protéine insulino-sensibilisante).

L'hépatocyte est l'une des cibles principales de l'adiponectine. Cette dernière agit comme une cytokine pléiotropique et n'est pas uniquement reliée au gras corporel mais aussi à plusieurs interactions cellule-cellule comme l'inflammation, l'hématopoïèse et le système immunitaire. De ce fait, le recombinant d'adiponectine représenterait une arme prometteuse dans le traitement et la prévention de la maladie cardiovasculaire.



*Expploation au laboratoire  
de l'adiponectine.*

## **VIII. EXPPLORATION AU LABORATOIRE DE L'ADIPONECTINE.**

L'adiponectine est une adipokine dont les propriétés biologiques multiples interviennent à plusieurs niveaux : métabolique, cardiovasculaire, ostéo-articulaire, rénal et dans les processus de carcinogénèse. Son dosage immunologique fait le plus souvent appel aux techniques manuelles de type ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays). Cependant, depuis quelques années, ce dosage a été développé en immuno-turbidimétrie ce qui a permis son automatisation et dorénavant son accessibilité sur différents analyseurs de biochimie clinique.

### **1. Phase preanalytique :**

#### **❖ Définition :**

La phase préanalytique englobe la totalité des actes réalisés entre la prescription de l'analyse par le médecin et la réalisation de celle-ci par le laboratoire : préparation du patient, choix du moment, identification, choix du bon tube, transport, enregistrement, centrifugation.

**Echantillon :** Sérum, Plasma Hépariné, Urine, Salive, LCR, Lait maternel

#### **❖ Précautions :**

Prélèver le sang à jeun de préférence. Refroidir immédiatement les échantillons de sang après prélèvement. Les échantillons sont stables 1 - 2 jours à température ambiante. Le sérum est stable 1 jour à 2-8°C. Conservation 2 ans à -20°C. Maximum 5 cycles de congélation/décongélation.

## **2. Phase analytique :**

### **❖ Methode de dosage :**

- ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays).
- immuno-turbidimétrie. ARCHITECT ci8200 analyser (Abbott diagnostics)  
[426]

### **❖ Valeurs de référence : (ELISA)**

Hommes 8-10 mg/l

Femmes 10-12 mg/l

(Des études cliniques détaillées sont disponibles en fonction de l'âge et du sexe.)

## **3. Intérêt clinique :**

L'adiponectine est une glycoprotéine de 30 kDa, représentant environ 0,01 % des protéines sérique. Présente in vivo sous différentes formes oligomères, elle est principalement synthétisée par les adipocytes. Jusqu'à présent, IGF-I est le seul inducteur naturel connu de sa synthèse. Des taux bas sont associés à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique ainsi qu'à un risque augmenté de diabète de Type 2 et d'atteinte cardiovasculaire. On pense que l'adiponectine agit en tant que sensibilisateur endogène de l'insuline en diminuant les taux de glucose excessifs sans augmenter les concentrations d'insuline et en stimulant l'élimination du tissu adipeux dans le muscle et dans le foie. L'adiponectine est associée au métabolisme du glucose et des lipides, et on pense qu'elle a des caractéristiques antiathérogènes directes. Elle est aussi impliquée dans les processus inflammatoires

#### **4. Implications cliniques :**

- Diabète
- Obésité
- Artériosclérose
- Métabolisme énergétique
- Maladies coronariennes
- Syndrome métabolique
- Syndrome des Ovaires Polykystiques. [427]

#### **5. Etude de comparaison de deux tests de dosage de l'adiponectine.**

Une étude a été réalisée dont le but est de comparer deux tests d'adiponectine, l'un par ELISA et l'autre par immunoturbidimétrie. [426]

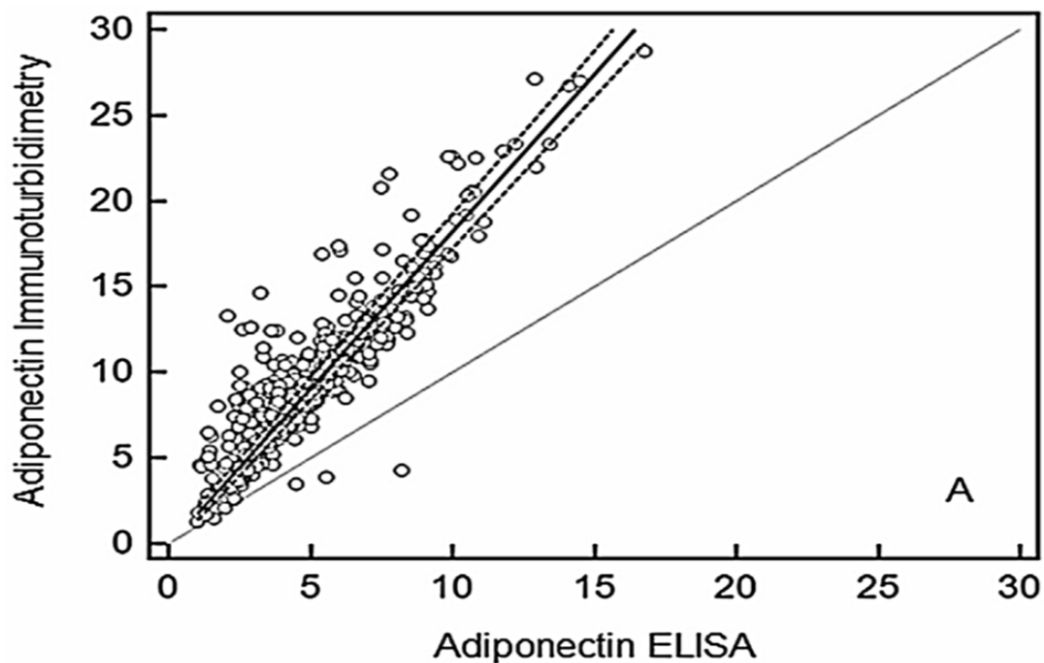
Les deux tests d'adiponectine, l'un utilisant un kit ALPCO d'adiponectine ELISA (Laboratoires Eurobio, Les Ulis, France) et l'autre un kit de dosage par immunoturbidimétrie (Randox Laboratories, Ltd, Londres, Royaume-Uni), ont été comparés à l'aide d'un analyseur de système intégré ARCHITECT ci8200 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA). Pour cela, les auteurs ont utilisé 434 échantillons de sérum provenant de sujets inclus dans une cohorte financée par l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le SIDA) qui ont donné leur consentement écrit et écrit pour participer à un traitement cardiométabolique.

Les résultats ont été comparés à l'aide des analyses de régression de Passing – Bablok et de Bland – Altman.

Suivant les résultats obtenus, les auteurs ont montré une corrélation significative entre

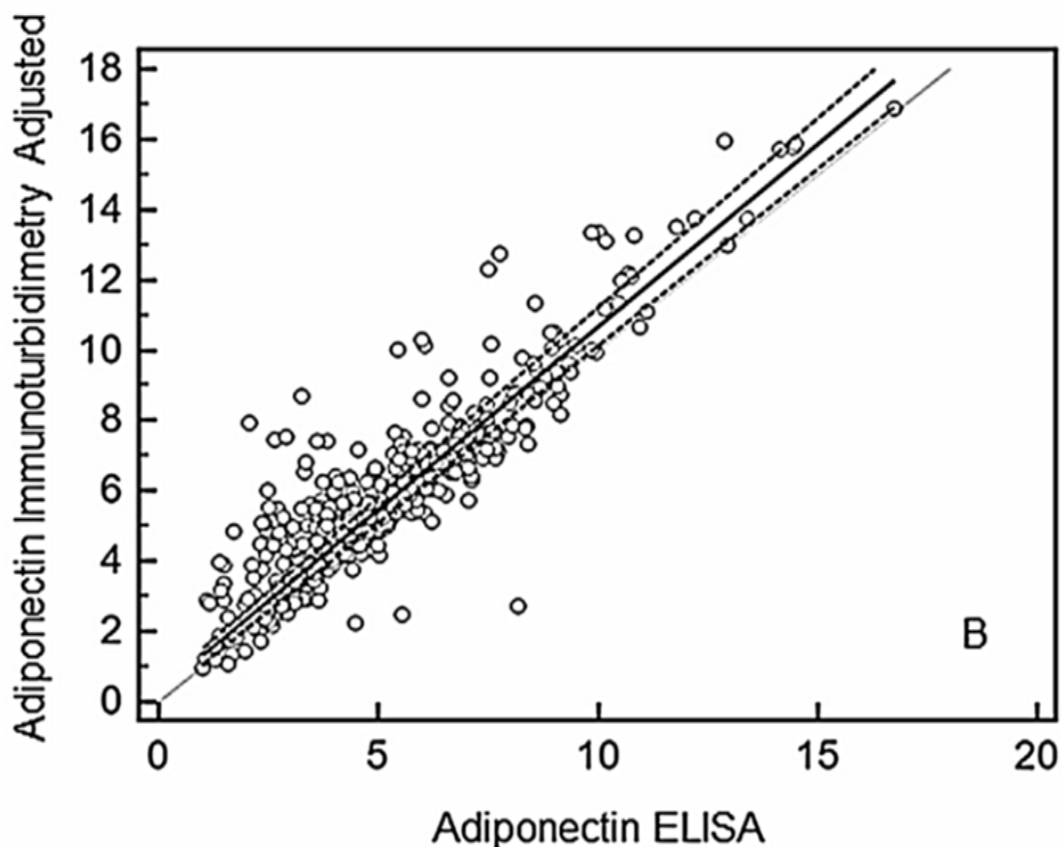
les 2 tests ( $\rho$  de Spearman = 0,861,  $p < 0,0001$ ) mais les résultats pondéraux en médiane étaient significativement différents ( $p < 0,0001$ , test de Wilcoxon) : 4,56 mg/L (IQR 3,52-6,44) avec le dosage ELISA vs 8,8 mg/L (IQR 6,8-11,9) en immunoturbidimétrie. (**figure20**)

Après réajustement des valeurs de calibrant RANDOX en fonction de leur dosage en ELISA avec le kit ALPCO, bien que toujours significativement différents ( $p < 0,0001$ ), les médianes et IQR obtenus en immunoturbidimétrie 5,32 mg/L (IQR 4,16-7,12) étaient plus proches. (**figure21**)



**Figure20** : Dosage de l'adiponectine par ELISA et immunoturbidimétrie. [426]

Analyse de régression de Bablok réussie de deux dosages de l'adiponectine(en  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ), le dosage ALPCO ELISA (Eurobio) et immunoturbidimétrie(Randox), utilisant un analyseur ARCHITECT ci8200 (Abbott Diagnostics).

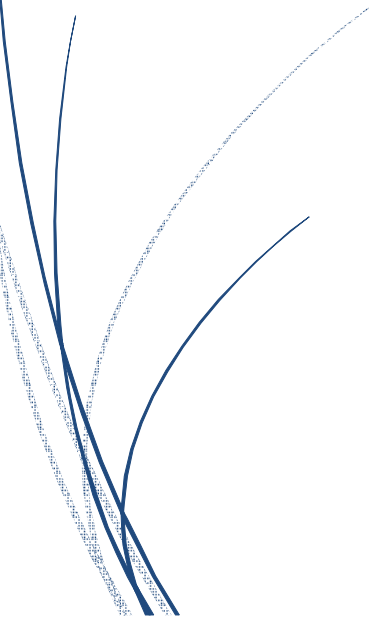


**Figure 21** : dosage d adiponectine par ELISA et turbidimétrie avec ajustement. [426]  
 Réussite d'analyse de régression Bablok des mêmes kits et utilisation du même analyseur, mais après avoir réaffecté la densité optique des données de l'échantillon selon un nouvelle courbe d'étalonnage Randox. Étaient plus proches qu'avant le recalibrage, avec une corrélation globale de  $r = 0,91$  ( $P < 0,0001$ ) et un biais de  $0,7 \mu\text{g} / \text{l}$

Les résultats montrent une excellente corrélation entre les mesures d'adiponectine totale mesurées manuellement en technique ELISA et automatiquement en immunoturbidimétrie sur analyseur de biochimie. Néanmoins, les différences obtenues en données pondérales posent la question d'une standardisation des techniques utilisées pour le dosage de l'adiponectine, puisque plusieurs études récemment publiées proposent déjà des valeurs usuelles de cette adipokine chez l'enfant en fonction de l'âge, du sexe et de la corpulence.



## *Conclusion*

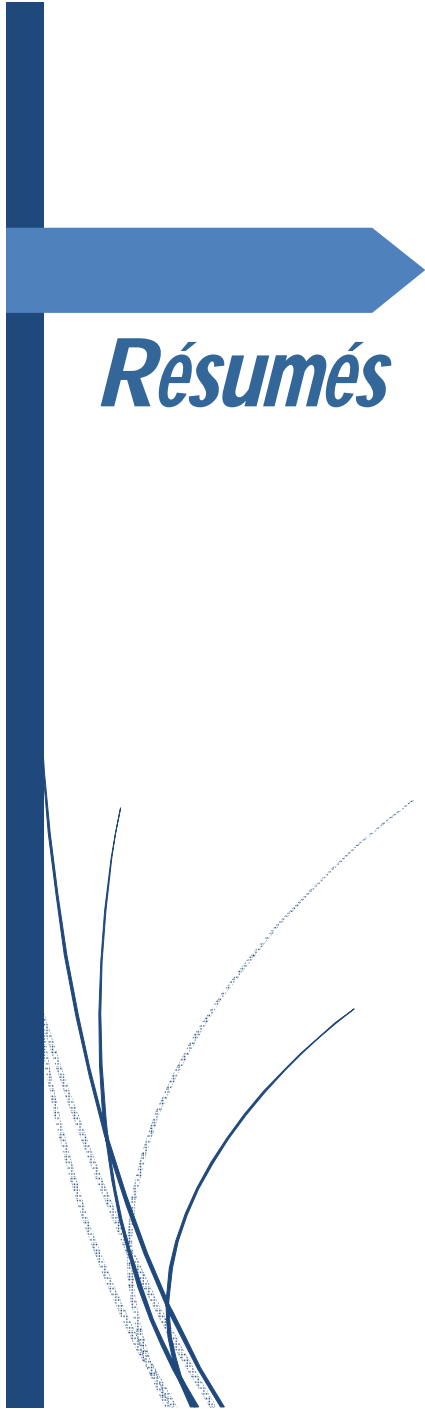




## IX. CONCLUSION

Le tissu adipeux, considéré jusqu'à présent comme un simple site de réserve énergétique, apparaît désormais comme un réel organe endocrine. Par la sécrétion de nombreuses cytokines, il joue un rôle actif dans la régulation du métabolisme glucidique, mais également dans de nombreuses autres fonctions de l'organisme. L'augmentation rapide des connaissances sur l'adiponectine révèle la complexité de cette protéine fascinante. D'un point de vue fondamental, le rôle biologique spécifique de l'adiponectine n'est pas clair. Les données disponibles mettent en valeur sa capacité à améliorer la sensibilité de l'insuline dans le muscle et le foie et à influencer positivement les fonctions endothéliales vasculaires. En fait, la réduction ou l'absence d'adiponectine ne se révèlent délétères que dans des conditions de stress métabolique (alimentation riche en graisse, obésité, diabète) ou cellulaire (athérosclérose, infarctus du myocarde), mais également représente un facteur de risque de cancer du sein chez l'obèse, en particulier après la ménopause. Plusieurs travaux ont montré la présence de l'adiponectine, de ses récepteurs au niveau de l'axe gonadotrope. Au niveau des gonades, l'adiponectine et la résistine régulent *in vitro* la stéroïdogénèse, ainsi que la maturation ovocytaire et le développement embryonnaire. Chez la femme, l'adiponectine pourrait jouer un rôle dans le développement embryonnaire pré-implantatoire. D'autre part, elle émerge comme un nouveau régulateur positif de la fonction trophoblastique qui favorise la formation d'un placenta fonctionnel. Ainsi, comme dans le cas du syndrome métabolique, l'adiponectine ou ses analogues (adiponectine recombinante, agoniste des récepteurs de l'adiponectine) pourraient être utilisés dans le traitement de certaines infertilités. D'un point de vue clinique, cela soulève l'espoir que l'administration d'adiponectine puisse améliorer les altérations métaboliques et cardiovasculaires associées à la baisse des niveaux circulants. Les TZDs, en améliorant la sensibilité à l'insuline, réduisent légèrement la pression artérielle du sujet hypertendu. Les TZDs

représentent une avancée importante dans le traitement du diabète de type 2 en ciblant spécifiquement l'insulinorésistance et, sans doute aussi, en protégeant la cellule bêta vis-à-vis d'une certaine perte fonctionnelle et d'une apoptose. Les effets protecteurs cardio-vasculaires attendus devraient bientôt être démontrés dans les grands essais cliniques prospectifs en cours. Enfin, d'autres molécules, capables de moduler l'action des PPAR- $\gamma$ , pourraient représenter une voie intéressante en recherche et en thérapeutique. A cet égard, les observations originales d'un effet agoniste partiel vis-à-vis des PPAR- $\gamma$  exercé par le telmisartan paraissent intéressantes, en particulier dans une visée de protection métabolique et cardio-vasculaire. Ces propriétés semblent particulièrement bénéfiques et pourraient à très long terme être mises à profit pour développer de nouvelles thérapeutiques.



## Résumé:

**Titre :** Adiponectine: régulation, rôles et exploration.

**Auteur :** Mohamed Elhad Daira Ahamada

**Directrice de thèse :** Pr. Saida Tellal

**Mots clés :** Adiponectine, récepteurs, Tissus adipeux, métabolismes, pathologies.

Le tissu adipeux est capable de synthétiser de nombreuses molécules protéiques appelées adipokines ou adipocytokines, et exercent des actions autocrines, paracrines et endocrines sur des organes tels que le cerveau, le foie et les muscles. L'adiponectine est majoritairement sécrétée par le tissu adipeux, mais aussi par des cellules non adipeuses comme les ostéoblastes, et compte pour 0,01 % des protéines plasmatiques totales chez l'humain. Chez un individu en santé, ses concentrations se situent entre 5 et 10 µg/ml. Pour exercer ses effets biologiques, l'adiponectine doit se lier à des récepteurs. Ces derniers se nomment AdipoR1 et AdipoR2 et la T-cadhérine. L'AdipoR1 est abondamment exprimé dans le muscle, alors que l'AdipoR2 est exprimé en grande quantité dans le foie. De nombreuses études ont révélé les différents rôles potentiels de l'adiponectine: régulation des lipides et du glucose, rôle anti-inflammatoire et dans le stress oxydatif, action insulino-sensibilisatrice. De taux faibles en adiponectine ou des mutations de son gène auraient une incidence sur des pathologies telles que : l'obésité, le diabète de type II (par augmentation de l'insulinorésistance), les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le cancer et certaines pathologies de la grossesse. En conséquence, cette molécule constitue une cible thérapeutique de première importance. En elle-même, elle pourrait être utilisée comme agent pharmacologique. L'élévation de sa concentration plasmatique par d'autres agents pharmacologiques ou nutritionnels pourrait également être un objectif thérapeutique. Un troisième moyen d'action, l'amplification de sa signalisation par des effets sur ses récepteurs (tels qu'obtenus par des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR et LXR), constitue une autre approche thérapeutique.

## **Abstract:**

**Title:** Adiponectin: regulation, roles and exploration.

**Author :** Mohamed Elhad Daira Ahamada

**thesis director :** Pr. Saida Tellal

**Key words:** adiponectin, receptors, adipose tissue, metabolisms, pathologies.

Adipose tissue is able to synthesize many protein molecules called adipokines or adipocytokines, and exert autocrine, paracrine and endocrine actions on organs such as the brain, liver and muscles. Adiponectin is predominantly secreted by adipose tissue, but also by non-adipose cells such as osteoblasts, and accounts for 0.01% of total plasma protein in humans. In a healthy individual, its concentrations are between 5 and 10  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . To exert its biological effects, adiponectin must bind to receptors. These are called AdipoR1 and AdipoR2 and T-cadherin. AdipoR1 is abundantly expressed in muscle, whereas AdipoR2 is expressed in large amounts in the liver. Numerous studies have revealed the different potential roles of adiponectin: regulation of lipids and glucose, anti-inflammatory role and in oxidative stress, insulin-sensitizing action.

Low levels of adiponectin or mutations of its gene would have an impact on pathologies such as: obesity, type II diabetes (by increasing insulin resistance), cardiovascular diseases, hypertension, cancer and certain pathologies of pregnancy. As a result, this molecule constitutes a therapeutic target of primary importance. In itself, it could be used as a pharmacological agent. The elevation of its plasma concentration by other pharmacological or nutritional agents may also be a therapeutic goal. A third means of action, the amplification of its signaling by effects on its receptors (such as obtained by PPAR and LXR nuclear receptor agonists) constitutes another therapeutic approach.

## ملخص

**العنوان:** اديبونيكتين: التنظيم والأدوار والاستكشاف.

**المؤلف:** محمد الحد ديرة أحمد

**مدير الرسالة:** سعيده طلال

**الكلمات المفتاحية:** أديبونيكتين، المستقبلات، الأنسجة الدهنية، الأيض، الأمراض.

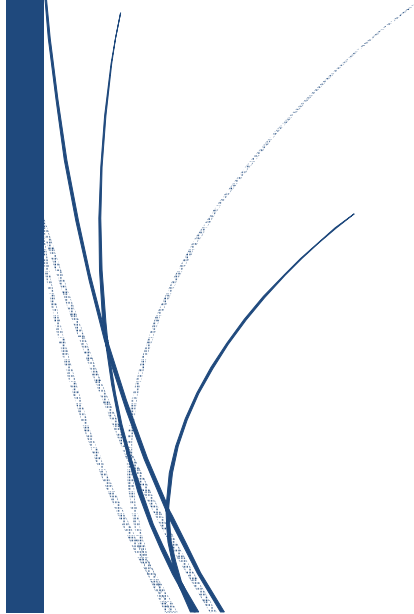
الأنسجة الدهنية قادرة على تخليق العديد من جزيئات البروتين تسمى أديبوكين أو أديبوسيتوكين ، وتمارس إجراءات الأوتوقراطين والباراكرين والغدد الصماء على أعضاء مثل الدماغ والكبد والعضلات. يفرز الأديبونيكتين في الغالب بواسطة الأنسجة الدهنية ، ولكن أيضاً بواسطة الخلايا غير الدهنية مثل بانيات العظم ، ويمثل 0.01% من إجمالي بروتين البلازما في البشر.

في الفرد السليم ، يتراوح تركيزه بين 5 و 10 ميكروغرام / مل. لممارسة التأثيرات البيولوجية ، يجب أن يرتبط اديبونيكتين بالمستقبلات. هذه تسمى AdipoR1 و AdipoR2 و cadherin-T. يتم التعبير عن AdipoR1 بجلاء في العضلات ، في حين يتم التعبير عن AdipoR2 بكميات كبيرة في الكبد. كشفت دراسات عديدة عن الأدوار المحتملة المختلفة لأديبونيكتين:

تنظيم الدهون والدهون والجلوكوز والدور المضاد للالتهاب والإجهاد التأكسدي ، عمل تحسس للأنسولين ، انخفاض مستويات اديبونيكتين أو الطفرات في جينه سيكون له تأثير على الأمراض مثل: السمنة ، النوع الثاني من داء السكري (عن طريق زيادة مقاومة الأنسولين) وأمراض القلب والأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم والسرطان وأمراض معينة من الحمل ، ونتيجة لذلك ، يشكل هذا الجزيء هدفاً علاجياً ذو أهمية أساسية ، وفي حد ذاته ، يمكن استخدامه كعامل. الدوائية. قد يكون ارتفاع تركيز البلازما من قبل العوامل الدوائية أو الغذائية الأخرى أيضاً هدفاً علاجياً. وهناك وسيلة ثالثة للعمل ، وتضخيم إشاراتها من خلال التأثيرات على مستقبلاتها (كما تم الحصول عليها بواسطة منبهات مستقبلات الـ PPAR و LXR) تشكل مقاربة علاجية أخرى.



# *Référence bibliographiques et webographyques :*



- [1] **Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallouf R, Ranganathan S.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155–61.
- [2] **Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA.** Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 2002;26:1407–33
- [3] **Friedman JM, Halaas JL.** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763–70.
- [4] **Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS.** Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:32686–95.
- [5] **Ailhaud G.** L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine. *Médecine/Sciences*. 1998; 14:858–864.
- [6] **Lehr S, Hartwig S, Sell H.** Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics: Clinical Applications*. 2012; 6:91–101.
- [7] **Ailhaud G.** L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine. *Médecine/Sciences*. 1998; 14:858–864.
- [8] **Hauner H.** Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2005; 64:163–169.
- [9] **Fried SK, DiGirolamo M.** Lipoprotein lipase secretion from isolated rat fat cells of different size. *Life Science*. 1986; 39:2111–2119.
- [10] **Zechner R, Moser R, Newman TC, Fried SK, Breslow JL.** Apolipoprotein E gene expression in mouse 3T3-L1 adipocytes and human adipose tissue and its regulation by differentiation and lipid content. *Journal of Biological Chemistry*. 1991; 266:10583–10588.



- [11] **Négre R.** Prostacyclin as a critical prostanoid in adipogenesis. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids Journal*. 1999; 60:383–386.
- [12] **Inazumi T, Shirata N, Morimoto K, Takano H, Segi-Nishida E, Sugimoto Y.** **Prostaglandin E**,-EP4 signaling suppresses adipocyte differentiation in mouse embryonic fibroblasts via an autocrine mechanism. *Journal of Lipid Research*. 2011; 52:1500–1508.
- [13] **Choy L, Derynck R.** Transforming Growth Factor-beta Inhibits Adipocyte Differentiation by Smad3 Interacting with CCAAT/Enhancer-binding Protein (C/EBP) and Repressing C/EBP Transactivation Function. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278:9609–9619.
- [14] **Kloting N, Koch L, Wunderlich T, Kern M, Ruschke K, Krone W, Bruning JC, Bluher M.** Autocrine IGF-1 Action in Adipocytes Controls Systemic IGF-1 Concentrations and Growth. *Diabetes*. 2008; 57:2074–2082.
- [15] **Berendsen AD, Olsen BR.** How vascular endothelial growth factor-A (VEGF) regulates differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2014; 62:103–108.
- [16] **Cassis LA, Saye J, Peach MJ.** Location and regulation of rat angiotensinogen messenger RNA. *Hypertension*. 1988; 11:591–596.
- [17] **Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, et al.** Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Medicine*. 1996; 2:800–803.
- [18] **Junquero D, Rival Y.** Syndrome métabolique: Quelle définition pour quel(s) traitement(s)? *Médecine/Sciences*. 2005; 21:1045–1053.
- [19] **Deng Y, Scherer PE.** Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010; 1212:1–19.

- [20] **Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB.** Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:S192-203.
- [21] **Poirier Y, et al.** (2006) Peroxisomal beta-oxidation--a metabolic pathway with multiple functions. *Biochim Biophys Acta* 1763(12):1413-26
- [22] **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425–432.
- [23] **Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C.** Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271:2365–2368
- [24] **Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, et al.** Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine*. 1997; 3:1029– 1033.
- [25] **Breidert M, Miehke S, Glasow A, Orban Z, Stolte M, Ehninger G, Bayerdörffer E, Nettesheim O, Halm U, Haidan A, et al.** Leptin and its receptor in normal human gastric mucosa and in Helicobacter pylori-associated gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1999; 34:954–961.
- [26] **MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD.** Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995; 92:9034–9037.
- [27] **Al-Suhaimi EA, Shehzad A.** Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *European Journal of Medical Research*. 2013; 18:12.
- [28] **Howard JM, Pidgeon GP, Reynolds J V.** Leptin and gastro-intestinal malignancies. *Obesity Reviews*. 2010; 11:863–874.

- [29] **Lee G-H, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM.** Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 1996; 379:632–635.
- [30] **Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, et al.** Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995; 83:1263–1271.
- [31] **Uhbeck GF.** Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochemical Journal*. 2006; 393:7–20.
- [32] **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425–432.
- [33] **Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM.** Weight- reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995; 269:543–546.
- [34] **Allison MB, Myers MG.** 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function. *Journal of Endocrinology*. 2014; 223:T25-35.
- [34'] Denroche, H.C., F.K. Huynh, and T.J. Kieffer, *The role of leptin in glucose homeostasis*. 2012.3(2):p115-129
- [35] **Dieudonne M-N, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, Leneveu M-C, Pecquery R, Giudicelli Y.** Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002; 293:622–628.
- [36] **Machinal-Quélin F, Dieudonné MN, Leneveu MC, Pecquery R, Giudicelli Y.** Proadipogenic effect of leptin on rat preadipocytes in vitro: activation of MAPK and STAT3 signaling pathways. *American Journal of Cell Physiology*. 2002; 282:853–863.

- [37] **Gullicksen PS, Della-Fera MA, Baile CA.** Leptin-induced adipose apoptosis: Implications for body weight regulation. *Apoptosis*. 2003; 8:327–335.
- [38] **Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, D'amati G, Tr B.** **Leptin** Induces Direct Vasodilation Through Distinct Endothelial Mechanisms. *Diabetes*. 2000; 49:293–297.
- [39] **Naylor C, Petri WA.** Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends in Molecular Medicine*. 2016; 22:88–98.
- [40] **Park H-Y, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang YS, Cho SY, Kim H-S.** Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Experimental and Molecular Medicine*. 2001; 33:95–102.
- [41] **Chehab FF, Lim ME, Lu R.** Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genetics*. 1996; 12:318–320.
- [42] **Caprio M.** Leptine et reproduction. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. 2004; 5-179-188.
- [43] **Caron É, Steculorum S, Ishii Y.** Leptine et contrôle hypothalamique de la reproduction. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*. 2008; 10:74–84.
- [44] **Zachow RJ, Magoffin DA.** Direct Intraovarian Effects of Leptin: Impairment of the Synergistic Action of Insulin-Like Growth Factor-I on Follicle-Stimulating Hormone-Dependent Estradiol-17 $\beta$  Production by Rat Ovarian Granulosa Cells. *Endocrinology*. 1997; 138:847–850
- [45] **Spicer LJ, Francisco CC.** Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biology of Reproduction*. 1998; 58:207–212.

- [46] **Ye Y, Kawamura K, Sasaki M, Kawamura N, Groenen P, Sollewijn Gelpke MD, Kumagai J, Fukuda J, Tanaka T.** Leptin and ObRa/MEK signalling in mouse oocyte maturation and preimplantation embryo development. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009; 19:181–190.
- [47] **Tanaka T, Utsunomiya T, Bai T, Nakajima S, Umesaki N.** Leptin inhibits decidualization and enhances cell viability of normal human endometrial stromal cells. *International Journal of Molecular Medicine* 2003; 12:95–98.
- [48] **Ramos MP, Rueda BR, Leavis PC, Gonzalez RR.** Leptin Serves as an Upstream Activator of an Obligatory Signaling Cascade in the Embryo-Implantation Process. *Endocrinology*. 2005; 146:694–701.
- [49] **Señarís R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine R V., Dieguez C, Casanueva FF.** Synthesis of Leptin in Human Placenta. *Endocrinology*. 1997; 138:4501–4504.
- [50] **D’Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Simone N Di.** Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors*. 2012; 38:14–23.
- [51] **Schulz LC, Townsend K, Kunz TH, Widmaier EP.** Inhibition of trophoblast invasiveness in vitro by immunoneutralization of leptin in the bat, *Myotis lucifugus* (Chiroptera). *General and Comparative Endocrinology*. 2007; 150:59–65.
- [52] **Castellucci M, Matteis R De, Meisser A, Canello R, Monsurrò V, Islami D, Sarzani R, Marzoni D, Cinti S, Bischof P.** Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion. *Molecular Human Reproduction*. 2000; 6:951–958.
- [53] **Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N.** Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Molecular Human Reproduction*. 2000; 6:763–769.

- [54] **Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, Powell TL, Jansson T.** Leptin Stimulates the Activity of the System A Amino Acid Transporter in Human Placental Villous Fragments. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 88:1205–1211.
- [55] **Farley DM, Choi J, Dudley DJ, Li C, Jenkins SL, Myatt L, Nathanielsz PW.** Placental Amino Acid Transport and Placental Leptin Resistance in Pregnancies Complicated by Maternal Obesity. *Placenta.* 2010; 31:718–724.
- [56] **Boeke CE, Mantzoros CS, Hughes MD, Rifas-Shiman S, Villamor E, Zera CA, Gillman MW.** Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. *Obesity.* 2013; 21:1430–1437.
- [57] **Rosario FJ, Kanai Y, Powell TL, Jansson T.** Increased placental nutrient transport in a novel mouse model of maternal obesity with fetal overgrowth. *Obesity.* 2015; 23:1663–1670.
- [58] **Tsai P-JS, Davis J, Bryant-Greenwood G.** Systemic and placental leptin and its receptors in pregnancies associated with obesity. *Reproductive Sciences.* 2015; 22:189–197.
- [59] **Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA.** Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2003; 300:472–476.
- [60] **Al-Suhaimi EA, Shehzad A.** Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *European Journal of Medical Research.* 2013; 18:12.
- [61] **Rak A, Mellouk N, Froment P, Dupont J.** Adiponectin and resistin: potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction.* 2017; 153:215–226.

- [62] **Nieva-Vazquez A, Pérez-Fuentes R, Torres-Rasgado E, López-López JG, Romero JR.** Serum resistin levels are associated with adiposity and insulin sensitivity in obese Hispanic subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2014; 12:143– 148.
- [63] **Benomar, Y., et al.,** benomar et al 2013 Resistin paper. 2013.
- [64] **Ikeda, Y., et al.,** Resistin affects lipid metabolism during adipocyte maturation of 3T3-L1 cells. *The FEBS journal*, 2013. 280(22): p. 5884-5895.
- [65] **Banerjee, R.R., et al.,** Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*, 2004. 303(5661): p. 1195-1198.
- [66] **Sánchez-Solana B, Laborda J, Baladrón V.** Mouse Resistin Modulates Adipogenesis and Glucose Uptake in 3T3-L1 Preadipocytes Through the ROR1 Receptor. *Molecular Endocrinology*. 2012; 26:110–127.
- [67] **Lee S, Lee H-C, Kwon Y-W, Lee SE, Cho Y, Kim J, Lee S, Kim J-Y, Lee J, Yang H-M, et al.** Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metabolism*. 2014; 19:484–497.
- [68] **Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ.** Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in macrophages by NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 334:1092–1101.
- [69] **Reverchon M, Cornuau M, Ramé C, Guerif F, Royère D, Dupont J.** Resistin decreases insulin-like growth factor I-induced steroid production and insulin-like growth factor I receptor signaling in human granulosa cells. *Fertility and Sterility*. 2013b; 100:247–255.e3.
- [70] **Munir I, Yen H-W, Baruth T, Tarkowski R, Azziz R, Magoffin DA, Jakimiuk AJ.** Resistin Stimulation of 17 $\alpha$ -Hydroxylase Activity in Ovarian Theca Cells in Vitro : Relevance to Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90:4852–4857.

- [71] **Gamundi-Segura S, Serna J, Oehninger S, Horcajadas JA, Arbones-Mainar JM.** Effects of adipocyte-secreted factors on decidualized endometrial cells: modulation of endometrial receptivity in vitro. *Journal of Physiology and Biochemistry.* 2015; 71:537–546.
- [72] **Xu A, Chan KW, Hoo RLC, Wang Y, Tan KCB, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJS, et al.** Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. . *Journal of Biological Chemistry.* 2005; 280:18073–18080
- [73] **Simone N Di, Nicuolo F Di, Marzioni D, Castellucci M, Sanguinetti M, D’Ippolito S, Caruso A.** Resistin modulates glucose uptake and glucose transporter-1 (GLUT-1) expression in trophoblast cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2009; 13:388–397.
- [74] **Nagpal S, Patel S, Jacobe H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, Teng M, Duvic M, Chandraratna RA.** Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *Journal of Investigative Dermatology.* 1997; 109:91–95.
- [75] **Wittamer V, Franssen J-D, Vulcano M, Mirjolet J-F, Poul E Le, Migeotte I, Brézillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, et al.** Specific Recruitment of Antigen-presenting Cells by Chemerin, a Novel Processed Ligand from Human Inflammatory Fluids. *Journal of Experimental Medicine.* 2003; 198:977–985.
- [76] **İnci S, Aksan G, Doğan P.** Chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism.* 2016;7:57–68. SAGE Publications.
- [77] **Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ.** Chemerin, a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism. *Journal of Biological Chemistry.* 2007; 282:28175– 28188.



- [78] **Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D.** Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2007; 148:4687–4694.
- [79] **Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D.** Neutrophil-Mediated Maturation of Chemerin: A Link between Innate and Adaptive Immunity. *Journal of Immunology*. 2005; 175:487–493.
- [80] **Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG.** Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life Journal*. 2014; 66:19–26.
- [81] **Reverchon M, Ramé C, Dupont J.** La chémérine. *Médecine/Sciences*. 2015; 31:1–6.
- [82] **Henau O De, Degroot G-N, Imbault V, Robert V, Poorter C De, Mcheik S, Galés C, Parmentier M, Springael J-Y.** Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One*. 2016; 11:164-179.
- [83] **Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B, Axel R, Lee KJ.** The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105:64–69.
- [84] **Henau O De, Degroot G-N, Imbault V, Robert V, Poorter C De, Mcheik S, Galés C, Parmentier M, Springael J-Y.** Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One*. 2016; 11:164-179.
- [85] **Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ.** Chemerin, a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282:28175–28188.
- [86] **Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I.** Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Molecular and Cellular Biology*. 1994; 14:1431–1437.

- [87] **Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, et al.** Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*. 2005; 307:426–430.
- [88] **Saddi-Rosa P, Oliveira CS V, Giuffrida FMA, Reis AF.** Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2010; 2:21.
- [89] **Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H.** Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties. *Journal of Immunology*. 2007; 178:1748–1758.
- [90] **Bi TQ, Che XM.** Nampt/PBEF/visfatin and cancer. *Cancer Biology and Therapy*. 2010; 10:119–125.
- [91] **Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, et al.** Nampt/PBEF/Visfatin Regulates Insulin Secretion in  $\beta$  Cells as a Systemic NAD Biosynthetic Enzyme. *Cell Metabolism*. 2007; 6:363–375.
- [92] **Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, et al.** Nampt/PBEF/Visfatin Regulates Insulin Secretion in  $\beta$  Cells as a Systemic NAD Biosynthetic Enzyme. *Cell Metabolism*. 2007; 6:363–375.
- [93] **Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, et al.** Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*. 2005; 307:426–430.

- [94] **Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., MATSUZAWA Y.** Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.*, 1999, vol 257(1), p.79-83.
- [95] **Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, et al.** Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1999a; 257:79–83.
- [96] **Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF.** A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 1995; 270:26746–26749.
- [97] **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). *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996; 221:286–289.
- [98] **Hu E, Liang P, Spiegelman BM.** AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271:10697–10703.
- [99] **Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M.** Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of Biochemistry*. 1996; 120:803–812.
- [100] **Saito, K., T. Tobe, S. Minoshima, S. Asakawa, J. Sumiya, M. Yoda, Y. Nakano, N. Shimizu and M. Tomita,** Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*, 1999. 229(1-2): p. 67-73.
- [101] **Takahashi, M., Y. Arita, K. Yamagata, Y. Matsukawa, K. Okutomi, M. Horie, I. Shimomura, K. Hotta, H. Kuriyama, S. Kihara, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi and Y. Matsuzawa,** Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. 24(7): p. 861-8.

- [102] **Das, K., Y. Lin, E. Widen, Y. Zhang and P.E. Scherer**, Chromosomal localization, expression pattern, and promoter analysis of the mouse gene encoding adipocytespecific secretory protein AcrpSO. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001. 280(4): p.1120-9.
- [103] **Kissebah, A.H., G.E. Sonnenberg, J. Myklebust, M. Goldstein, K. Broman, R.G.James, J.A. Marks, G.R. Krakower, H.J. Jacob, J. Weber, L. Martin, J. Blangero and A.G. Comuzzie**, Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. 97(26): p.14478-83.
- [104] **Vasseur, F., F. Lepretre, C. Lacquemant and P. Froguel**, The genetics of adiponectin. *Curr Diab Rep*, 2003. 3(2): p. 151-8.
- [105] [12] : **C. Lacquemant** : Hammersmith Genome Centre, Imperial College, Londres, Royaume-Uni. **F. Vasseur, F. Leprêtre** : Cnrs ESA 8090, Institut de Biologie de Lille, Institut Pasteur, 1, rue du Professeur Calmette, 59019 Lille, France. **P. Froguel** : Hammersmith Genome Centre, Imperial College, London, Royaume-Uni et Cnrs ESA 8090, Institut de Biologie de Lille, Institut Pasteur, 1, rue du Professeur Calmette, 59019 Lille, France. froguel@mail-good.pasteurlille.f
- [106] [13] : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Adiponectine>
- [107] [14] : **PAJVANI U.B., DU X., COMBS T.P., BERG A.H., RAJALA M.W., SCHULTHESS T., ENGEL J., BROWNLEE M., SCHERER P.E.** Structure-function studies of the adipocytesecreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.*, 2003, vol 278(11), p.9073-9085.
- [108] **Fumeron F.** Adiponectine et insulino-résistance. *Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*. 2004; 1:6–13.
- [109] **Hu E, Liang P, Spiegelman BM.** AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271:10697–10703.

- [110] **Hu E, Liang P, Spiegelman BM.** **AdipoQ** is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry.* 1996; 271:10697–10703.
- [111] **Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Ito Y, Hada Y, Uchida S, Tsuchida A, Takekawa S, Kadowaki T.** Generation of Globular Fragment of Adiponectin by Leukocyte Elastase Secreted by Monocytic Cell Line THP-1. *Endocrinology.* 2005; 146:790–796.
- [112] [19] **Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Ito Y, Hada Y, Uchida S, Tsuchida A, Takekawa S, Kadowaki T.** Generation of Globular Fragment of Adiponectin by Leukocyte Elastase Secreted by Monocytic Cell Line THP-1. *Endocrinology.* 2005; 146:790–796.
- [113] **PAJVANI U.B., DU X., COMBS T.P., BERG A.H., RAJALA M.W., SCHULTHESS T., ENGEL J., BROWNLEE M., SCHERER P.E.** Structure-function studies of the adipocytosecreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.*, 2003, vol 278(11), p.9073-9085.
- [114] **Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson M.R., Yen F.T., Bihain B.E., Lodish H.F.** Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2001, vol 98(4), p.2005-2010.
- [115] **Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Imai Y., Shimozawa N., Hioki K., Uchida S., Ito Y., Takakuwa K., Matsui J., Takata M., Eto K., Terauchi Y., Komeda K., Tsunoda M., Murakami K., Ohnishi Y., Naitoh T., Yamamura K., Ueyama Y., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T.** Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.*, 2003, vol 278(4), p.2461-2468

- [116] **Yamauchi, T., J. Kamon, Y. Ito, A. Tsuchida, T. Yokomizo, S. Kita, T. Sugiyama, M. Miyagishi, K. Hara, M. Tsunoda, K. Murakami, T. Ohteki, S. Uchida, S. Takekawa, H. Waki, N.H. Tsuno, Y. Shibata, Y. Terauchi, P. Froguel, K. Tobe, S. Koyasu, K. Taira, T. Kitamura, T. Shimizu, R. Nagai and T. Kadowaki**, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003. 423(6941): p. 762-9.
- [117] **Scherer, P.E., S. Williams, M. Fogliano, G. Baldini and H.F. Lodish**, A novel serum protein similar to Clq, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995.270(45): p. 26746-9.
- [118] **Nakano, Y., T. Tobe, N.H. Choi-Miura, T. Mazda and M. Tomita**, Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)*, 1996. 120(4): p. 803-12.
- [119] **Arita, Y., S. Kihara, N. Ouchi, M. Takahashi, K. Maeda, J. Miyagawa, K. Hotta, I. Shimomura, T. Nakamura, K. Miyaoka, H. Kuriyama, M. Nishida, S. Yamashita, K. Okubo, K. Matsubara, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Funahashi and Y. Matsuzawa**, Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. 257(1): p. 79-83.
- [120] **Tsao, T.S., H.E. Murrey, C. Hug, D.H. Lee and H.F. Lodish**, Oligomerization statedependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complementrelated protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem*, 2002. 277(33): p. 29359-62.
- [121] **Waki, H., T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, S. Uchida, S. Kita, K. Hara, Y. Hada, F. Vasseur, P. Froguel, S. Kimura, R. Nagai and T. Kadowaki**, Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*, 2003. 278(41): p.40352-63.

- [122] **Kharroubi, I., J. Rasschaert, D.L. Eizirik and M. Cnop**, Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 312(4): p. 1118-22.
- [123] **Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T**. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Practice and Research*. 2014; 28:15–23.
- [124] **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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101:10308–10313.
- [125] **Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T**. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Practice and Research*. 2014; 28:15–23.
- [126] **Denzel MS, Scimia M-C, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B**. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120:4342–4352.
- [127] **Ruan H, Dong LQ**. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2016; 8:101–109.
- [128] **Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, Fang Q, Christ-Roberts CY, Hong JY, Kim R-Y, et al**. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nature Cell Biology*. 2006; 8:516–523.
- [129] **Wang C, Xin X, Xiang R, Ramos FJ, Liu M, Lee HJ, Chen H, Mao X, Kikani CK, Liu F, et al**. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284:31608–31615.
- [130] **Wang C, Xin X, Xiang R, Ramos FJ, Liu M, Lee HJ, Chen H, Mao X, Kikani CK, Liu F, et al**. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284:31608–31615.

- [131] **Foretz M, Taleux N, Guigas B, Horman S, Beauloye C, Andreelli F, Bertrand L, Viollet B.** Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK. *Médecine/Sciences*. 2006; 22:381–388.
- [132] **Ryu J, Galan AK, Xin X, Dong F, Abdul-Ghani MA, Zhou L, Wang C, Li C, Holmes BM, Sloane LB, et al.** APPL1 Potentiates Insulin Sensitivity by Facilitating the Binding of IRS1/2 to the Insulin Receptor. *Cell Reports*. 2014; 7:1227–1238.
- [133] **Ruan H, Dong LQ.** Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2016; 8:101–109.
- [134] **Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P.** PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012; 13:195–203.
- [135] **Medina EA, Oberheu K, Polusani SR, Ortega V, Velagaleti GVN, Oyajobi BO.** PKA/AMPK signaling in relation to adiponectin's antiproliferative effect on multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2014; 28:2080–2089.
- [136] **Deepa SS, Dong LQ.** APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008; 296:22–36.
- [137] **Xin X, Zhou L, Reyes CM, Liu F, Dong LQ.** APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. *American Journal of Physiology*. 2010; 300:103–110.
- [138] **Ono K, Han J.** The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signalling*. 2000; 12:1–13.
- [139] **Ouchi N, Walsh K.** Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 380:24–30.
- [140] **Israël A.** The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010; 2:a000158.



- [141] **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, et al.** Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000; 102:1296–1301.
- [142] **Salminen A, Hyttinen JMT, Kaarniranta K.** AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *Journal of Molecular Medicine*. 2011; 89:667–676.
- [143] **Chen Y-J, Zhang L-Q, Wang G-P, Zeng H, Lü B, Shen X-L, Jiang Z-P, Chen F-P.** Adiponectin inhibits tissue factor expression and enhances tissue factor pathway inhibitor expression in human endothelial cells. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;100:291–300.
- [144] **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.
- [145] **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.
- [146] **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.
- [147] **Gavrila 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.

- [148] **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
- [149] **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.
- [150] **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.
- [151] **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.
- [152] **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.
- [153] **Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H, Yamagata K, et al.** Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:1665–1666.
- [154] **Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA.** Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001; 86:1930–1935.
- [155] **Basu R, Pajvani UB, Rizza RA, Scherer PE.** Selective Downregulation of the High-Molecular Weight Form of Adiponectin in Hyperinsulinemia and in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2007; 56:2174–2177.

- [156] **Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF.** A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry.* 1995; 270:26746–26749.
- [157] **Blümer RME, Roomen CP van, Meijer AJ, Houben-Weerts JHPM, Sauerwein HP, Dubbelhuis PF.** Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes. *Metabolism.* 2008; 57:1655–1662.
- [158] **Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R.** Hormonal Regulation of Adiponectin Gene Expression in 3T3- L1 Adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2002; 290:1084–1089.
- [159] **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.
- [160] **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.
- [161] **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.
- [162] **Imbeault P, Pomerleau M, Harper ME, Doucet E.** Unchanged fasting and postprandial adiponectin levels following a 4-day caloric restriction in young healthy men. *Clinical Endocrinology.* 2004; 60:429–433.
- [163] **Ding Q, Ash C, Mracek T, Merry B, Bing C.** Caloric restriction increases adiponectin expression by adipose tissue and prevents the inhibitory effect of insulin on circulating adiponectin in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2012; 23:867–874.
- [164] **Chen J, Spagnoli A, Torquati A.** Omental Gene Expression of Adiponectin Correlates with Degree of Insulin Sensitivity Before and After Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery.* 2012; 22:472–477.

- [165] **Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M.** Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clinical Endocrinology*. 2003; 58:22–29.
- [166] **Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, et al.** Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002; 51:2734–2741.
- [167] **Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E.** Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clinical Endocrinology*. 2004; 60:500–507.
- [168] **Xu A, Chan KW, Hoo RLC, Wang Y, Tan KCB, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJS, et al.** Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280:18073–18080.
- [169] **Fan W, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, Kawano H, Kato S, Nawata H.** Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity caused by decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes*. 2005; 54:1000–1008.
- [170] **Kleiblová P, Springer D, Haluzík M.** The influence of hormonal changes during menstrual cycle on serum adiponectin concentrations in healthy women. *Physiological Research*. 2006; 55:661–666.
- [171] **Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G, Vettor R.** Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 150:339–344.
- [172] **Sundbom M, Kaiser C, Björkstrand E, Castro VM, Larsson C, Selén G, Nyhem C, James SR.** Inhibition of 11 $\beta$ HSD1 with the S-phenylethylaminothiazolone BVT116429 increases adiponectin concentrations and improves glucose homeostasis in diabetic KKAY mice. *BioMed Central Pharmacology*. 2008; 8:3.

- [173] **Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Brammert M, Egecioglu E, Kindblom J, Kelly PA, Kopchick JJ, Ormandy CJ, Ling C, et al.** Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 331:1120–1126.
- [174] **Rincon J-P del, Iida K, Gaylinn BD, McCurdy CE, Leitner JW, Barbour LA, Kopchick JJ, Friedman JE, Draznin B, Thorner MO.** Growth Hormone Regulation of p85 Expression and Phosphoinositide 3-Kinase Activity in Adipose Tissue: Mechanism for Growth Hormone-Mediated Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1638–1646.
- [175] **Gavrila 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88:2838–2843.
- [176] **Cizza G, Nguyen VT, Eskandari F, Duan Z, Wright EC, Reynolds JC, Ahima RS, Blackman MR.** Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: the POWER study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71:1079–1087.
- [177] **Imbeault P.** Environmental influences on adiponectin levels in humans. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2007; 32:505–511.
- [178] **Chen B, Lam KSL, Wang Y, Wu D, Lam MC, Shen J, Wong L, Hoo RLC, Zhang J, Xu A.** Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006; 341:549–556.
- [179] **Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Kida I, Ohishi M, Horio T, Ouchi N, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, et al.** Association of Hypoadiponectinemia With Smoking Habit in Men. *Hypertension*. 2005; 45:1094–1100.

- [180] **Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, Kojima S, Matsuzawa Y, Funahashi T, Kaikita K, Sugiyama S, Kimura K, Umemura S, et al.** Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *Journal of Cardiology*. 2009; 53:219–225.
- [181] **Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, Grobbee DE, Kluit C, Hendriks HFJ.** Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2004; 27:184–189.
- [182] **Scoditti E, Massaro M, Carluccio MA, Pellegrino M, Wabitsch M, Calabriso N, Storelli C, Caterina R De.** Additive regulation of adiponectin expression by the mediterranean diet olive oil components oleic Acid and hydroxytyrosol in human adipocytes. *PLoS One*. 2015; 10:e0128218.
- [183] **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–E533.
- [184] **Swarbrick MM, Havel PJ.** Physiological, Pharmacological, and Nutritional Regulation of Circulating Adiponectin Concentrations in Humans. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2008; 6:87.
- [185] **Bai Y, Sun Q.** Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obesity Reviews*. 2015; 16:127–136.
- [186] **Zappalà G, Rechler MM.** IGFBP-3, hypoxia and TNF- $\alpha$  inhibit adiponectin transcription. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 382:785–789.
- [187] **Chang E, Choi J, Kim W, Rhee E-J, Oh K, Lee W-Y, Park S, Park S, Park C-Y.** Restoration of adiponectin expression via the ERK pathway in TNF $\alpha$ -treated 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2014; 10:905–910.

- [188] **Sewter C, Berger D, Considine R V, Medina G, Rochford J, Ciaraldi T, Henry R, Dohm L, Flier JS, O’Rahilly S, et al.** Human obesity and type 2 diabetes are associated with alterations in SREBP1 isoform expression that are reproduced ex vivo by tumor necrosis factor-alpha. *Diabetes*. 2002; 51:1035–1041.
- [189] **Yanning Wang.** TNF-alpha Inhibition of Adiponectin Expression by Targeting PPAR-gamma and C/EBP in Adipocytes. 2009; LSU Digital.
- [190] **Liu M, Liu F.** Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochemical Journal*. 2010; 425:41–52.
- [191] **Yuan G, Chen X, Ma Q, Qiao J, Li R, Li X, Li S, Tang J, Zhou L, Song H, et al.** C-reactive protein inhibits adiponectin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Endocrinology*. 2007; 194:275–281.
- [192] **Kaneko H, Anzai T, Nagai T, Anzai A, Takahashi T, Mano Y, Morimoto K, Maekawa Y, Itoh H, Yoshikawa T, et al.** Human C-reactive protein exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodelling. *Cardiovascular Research*. 2011; 91:546–555.
- [193] **Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S, Pinilla L, Tena-Sempere M, Dieguez C, Castano JP, Malagon MM.** Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology* 2007;148:401-10.
- [194] **Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T.** Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007;6:55-68.
- [195] **Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG.** Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.

- [196] **Brady LS, Smith MA, Gold PW, Herkenham M.** Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in food-restricted and food-deprived rats. *Neuroendocrinology* 1990;52:441-7.
- [197] **Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T.** Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007;6:55-68.
- [198] **Amstalden M, Harms PG, Welsh TH, Jr., Randel RD, Williams GL.** Effects of leptin on gonadotropin-releasing hormone release from hypothalamic-infundibular explants and gonadotropin release from adenohypophyseal primary cell cultures: further evidence that fully nourished cattle are resistant to leptin. *Anim Reprod Sci* 2005;85:41-52.
- [199] **Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK.** Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999;23:775-86.
- [200] **Michalakis KG, Segars JH.** The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 1949-57.
- [201] **Smith MM, Minson CT.** **Obesity** and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *Journal of Physiology.* **2012**; 590:1787– 1801.
- [202] **Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R.** Adiponectin gene expression is inhibited by  $\beta$ -adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *Federation of European Biochemical Societies Letters.* 2001; 507:142– 146.



- [203] **Fujita H, Fujishima H, Koshimura J, Hosoba M, Yoshioka N, Shimotomai T, Morii T, Narita T, Kakei M, Ito S.** Effects of antidiabetic treatment with metformin and insulin on serum and adipose tissue adiponectin levels in db/db mice. *Endocrine Journal*. 2005; 52:427–433.
- [204] **Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, Kunnari A, Vartiainen J, Ruokonen A, Kesaniemi YA, Tapanainen JS, Ukkola O, Morin- Papunen L.** Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 156:263–269.
- [205] **Kanda Y, Matsuda M, Tawaramoto K, Kawasaki F, Hashiramoto M, Matsuki M, Kaku K.** Effects of sulfonylurea drugs on adiponectin production from 3T3-L1 adipocytes: Implication of different mechanism from pioglitazone. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 81:13–18.
- [206] **Nacci C, Leo V, Benedictis L De, Potenza MA, Sgarra L, Salvia MA De, Quon MJ, Montagnani M.** Infliximab therapy restores adiponectin expression in perivascular adipose tissue and improves endothelial nitric oxide-mediated vasodilation in mice with type 1 diabetes. *Vascular Pharmacology*. 2016; 87:83–91.
- [207] **Bauche IB, Ait El Mkadem S, Rezsöházy R, Funahashi T, Maeda N, Miranda LM, Brichard SM.** Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006; 345:1414–1424.
- [208] **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.
- [209] **Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard J-P.** Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab. févr 2008*;34(1):2□11.

- [210] **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.
- [211] **Cook JR, Semple RK.** Hypoadiponectinemia--cause or consequence of human « insulin resistance »? *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2010;95(4):1544–1554.
- [212] **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.
- [213] **Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, et al.** Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia.* 2008; 51:827–835.
- [214] **Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, et al.** Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia.* 2008; 51:827–835.
- [215] **Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, Suhail A, Sweeney G, Wheeler MB.** Adiponectin-induced ERK and Akt Phosphorylation Protects against Pancreatic Beta Cell Apoptosis and Increases Insulin Gene Expression and Secretion. *Journal of Biological Chemistry.* 2010; 285:33623–33631.
- [216] **Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, et al.** Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medecine.* 2002; 8:1288–1295.
- [217] **Ceddia RB, Somwar R, Maida A, Fang X, Bikopoulos G, Sweeney G.** Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia.* 2005; 48:132–139.

- [218] **Saito T, Jones CC, Huang S, Czech MP, Pilch PF.** The Interaction of Akt with APPL1 Is Required for Insulin-stimulated Glut4 Translocation. *Journal of Biological Chemistry.* 2007; 282:32280–32287.
- [219] **Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, Fang Q, Christ-Roberts CY, Hong JY, Kim R-Y, et al.** APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nature Cell Biology.* 2006; 8:516–523.
- [220] **Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L.** Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *Journal of Clinical Investigation.* 2001; 108:1875–1881.
- [221] **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.
- [222] **Lim S, Meigs JB.** Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol.* 5 nov 2013;169(3):166–176.
- [223] **Karbowska J, Kochan Z.** Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2006;57 Suppl 6:103–113.
- [224] **Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, et al.** Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medecine.* 2002; 8:1288–1295.
- [225] **Tomas E, Tsao T-S, Saha AK, Murrey HE, Zhang C c., Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB.** Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002; 99:16309–16313.

- [226] **Yoon MJ, Lee GY, Chung J-J, Ahn YH, Hong SH, Kim JB.** Adiponectin Increases Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle Cells by Sequential Activation of AMP-Activated Protein Kinase, p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, and Peroxisome Proliferator–Activated Receptor  $\alpha$ . *Diabetes*. 2006; 55:2562–2570.
- [227] **Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT.** Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *Journal of Lipid Research*. 2005; 46:1369–1379.
- [228] **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, et al.** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medecine*. 2001; 7:941–946.
- [229] **Liu Q, Yuan B, Lo KA, Patterson HC, Sun Y, Lodish HF.** Adiponectin regulates expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109:14568–14573.
- [229'] **Fabien Duval.** Rôles de l'adiponectine à l'interface foeto-maternelle humaine au cours du premier trimestre de grossesse. *Embryologie et organogénèse*. Université Paris-Saclay, 2017. Français. <NNT : 2017SACLV070>. <tel-01714540>
- [230] **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.
- [231] **Lee Y, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES.** Effects of leptin and adiponectin on pancreatic  $\beta$ -cell function. *Metabolism*. déc 2011;60(12):1664–1672.
- [232] **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.

- [233] **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.
- [234] **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.
- [235] **Lovren F, Pan Y, Quan A, Szmítko 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.
- [236] **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.
- [237] **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;
- [238] **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.
- [239] **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.
- [240] **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.

- [241] **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.
- [242] **Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, et al.** Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96:1723–1732.
- [243] **Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, et al.** Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; 107:671– 674.
- [244] **Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME.** Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004; 316:924–929.
- [245] **Ajuwon KM, Spurlock ME.** Adiponectin inhibits LPS-induced NF- $\kappa$ B activation and IL-6 production and increases PPAR-2 expression in adipocytes. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005; 288:R1220–R1225.
- [246] **Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H.** Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004; 323:630–635.
- [247] **Villarreal-Molina MTT, Antuna-Puente B.** Adiponectin: Anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*. 2012; 94:2143–2149.
- [248] **Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, et al.** Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002; 106:2767–2770.

- [249] **Li R, Wang W-Q, Zhang H, Yang X, Fan Q, Christopher TA, Lopez BL, Tao L, Goldstein BJ, Gao F, et al.** Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism.* 2007; 293:1703–1708.
- [250] **Barseghian A, Gawande D, Bajaj M.** Adiponectin and Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011; 57:761–770.
- [251] **Ng RC-L, Chan K-H.** Potential Neuroprotective Effects of Adiponectin in Alzheimer’s Disease. *International Journal of Molecular Science.* 2017; 18:1–13.
- [252] **Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O.** A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2008; 16:1101–1109.
- [253] **Kaarniranta K, Paananen J, Nevalainen T, Sorri I, Seitsonen S, Immonen I, Salminen A, Pulkkinen L, Uusitupa M.** Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) variant is associated with advanced age-related macular degeneration in Finnish population. *Neuroscience Letters.* 2012; 513:233–237.
- [254] **Izadi V, Farabad E, Azadbakht L.** Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. *ISRN Oncol.* 2012;2012:982769.
- [255] **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–s866.
- [256] **Ouchi, N., S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi and Y. Matsuzawa,** Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocytederivedplasma protein adiponectin. *Circulation,* 1999. 100(25): p. 2473-6.

- [257] **Hotta, K., T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto, H. Iwahashi, H. Kuriyama, N. Ouchi, K. Maeda, M. Nishida, S. Kihara, N. Sakai, T. Nakajima, K. Hasegawa, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Hanafusa and Y. Matsuzawa**, Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2000. 20(6): p. 1595-9.
- [258] **Yokota, T., K. Oritani, I. Takahashi, J. Ishikawa, A. Matsuyama, N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi, A. J. Tenner, Y. Tomiyama and Y. Matsuzawa**, Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000. 96(5): p. 1723-32.
- [259] **Ouchi, N., S. Kihara, Y. Arita, Y. Okamoto, K. Maeda, H. Kuriyama, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Nakamura, S. Yamashita, T.**
- [260] **Maeda, N., M. Takahashi, T. Funahashi, S. Kihara, H. Nishizawa, K. Kishida, H. Nagaretani, M. Matsuda, R. Komuro, N. Ouchi, H. Kuriyama, K. Hotta, T. Nakamura, I. Shimomura and Y. Matsuzawa**, PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001. 50(9): p. 2094-9.
- [261] **Ouchi, N., S. Kihara, Y. Arita, M. Nishida, A. Matsuyama, Y. Okamoto, M. Ishigami, H. Kuriyama, K. Kishida, H. Nishizawa, K. Hotta, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, S. Yamashita, T. Funahashi and Y. Matsuzawa**, Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001. 103(8): p. 1057-63.
- [262] **Kubota, N., Y. Terauchi, T. Yamauchi, T. Kubota, M. Moroi, J. Matsui, K. Eto, T. Yamashita, J. Kamon, H. Satoh, W. Yano, P. Froguel, R. Nagai, S. Kimura, T. Kadowaki and T. Noda**, Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*, 2002. 277(29): p. 25863-6.



- [263] **Kos K, Harte AL, Silva NF da, Tonchev A, Chalidakov G, James S, Snead DR, Hoggart B, O'Hare JP, McTernan PG, et al.** Adiponectin and Resistin in Human Cerebrospinal Fluid and Expression of Adiponectin Receptors in the Human Hypothalamus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92:1129–1136.
- [264] **Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN.** Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology*. 2009; 89:38–47.
- [265] **Cheng X-B, Wen J-P, Yang J, Yang Y, Ning G, Li X-Y.** GnRH secretion is inhibited by adiponectin through activation of AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase. *Endocrine Journal*. 2011; 39:6–12.
- [266] **Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S, Pinilla L, Tena-Sempere M, Dieguez C, Castaño JP, Malagon MM.** Regulation of Pituitary Cell Function by Adiponectin. *Endocrinology* 2007; 148:401–410.
- [267] **Wen J-P, Liu C, Bi W-K, Hu Y-T, Chen Q, Huang H, Liang J-X, Li L-T, Lin L-X, Chen G.** Adiponectin inhibits KISS1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. *Journal of Endocrinology*. 2012; 214:177–189.
- [268] : [200] **Michalakis KG, Segars JH.** The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 1949-57.
- [269] **Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, Nawrocki AR, Rajala MW, Parlow AF, Cheeseboro L, et al.** A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2004; 145:367–383.
- [270] **Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, Pang Z, Chen AS, Ruderman NB, Chen H, et al.** Mice Lacking Adiponectin Show Decreased Hepatic Insulin Sensitivity and Reduced Responsiveness to Peroxisome Proliferator-activated Receptor Alpha Agonists. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 281:2654–2660.

- [271] **Asano T, Watanabe K, Kubota N, Gunji T, Omata M, Kadowaki T, Ohnishi S.** Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24:1669–1676.
- [272] **Guo R, Zhang Y, Turdi S, Ren J.** Adiponectin knockout accentuates high fat diet-induced obesity and cardiac dysfunction: Role of autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1832:1136–1148.
- [273] **Liu Y, Sen S, Wannaiampikul S, Palanivel R, Hoo RLC, Isserlin R, Bader GD, Tungtrongchitr R, Deshaies Y, Xu A, et al.** Metabolomic profiling in liver of adiponectin-knockout mice uncovers lysophospholipid metabolism as an important target of adiponectin action. *Biochemical Journal*. 2015; 469:71–82.
- [274] **Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, et al.** Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*. 2002; 8:731–737.
- [275] **Cheng L, Shi H, Jin Y, Li X, Pan J, Lai Y, Lin Y, Jin Y, Roy G, Zhao A, et al.** Adiponectin Deficiency Leads to Female Subfertility and Ovarian Dysfunctions in Mice. *Endocrinology*. 2016; 157:4875–4887.
- [276] **Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, Nawrocki AR, Rajala MW, Parlow AF, Cheeseboro L, et al.** A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2004; 145:367–383.
- [277] **Kawwass JF, Summer R, Kallen CB.** Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. *Molecular Human Reproduction*. 2015; 21:617–632.
- [278] **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.
- [279] **Reverchon, M., et al.,** Adiponectine et résistine-Un rôle dans les fonctions de reproduction? *médecine/sciences*, 2013. 29(4): p. 417-424.

- [280] **Camino JE, Nogueiras R, Gaytán F, et al.** Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology* 2008 ; 149 : 3390-402.
- [281] **Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly-Y M, et al.** Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes* 2007 : 56 : 583-93.
- [282] **Ocón-Grove OM, Krzysik-Walker SM, Maddineni SR, et al.** Adiponectin and its receptors are expressed in the chicken testis: influence of sexual maturation on testicular ADIPOR1 and ADIPOR2 mRNA abundance. *Reproduction* 2008 ; 136 : 627-38.
- [283] **Nogueiras R, Barreiro ML, Camino JE, et al.** Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *J Cell Sci* 2004 ; 117: 3247-57.
- [284] **Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, Dobias-Goff M, Palin M-F, Murphy BD.** Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology*. 2006; 147:5178–5186.
- [285] **Chabrolle C, Tosca L, Crochet S, Tesseraud S, Dupont J.** Expression of adiponectin and its receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in chicken ovary: potential role in ovarian steroidogenesis. *Domestic Animal Endocrinology*. 2007a; 33:480–487.
- [286] **Chabrolle C, Tosca L, Ramé C, Lecomte P, Royère D, Dupont J.** Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertility and Sterility*. 2009; 92:1988–1996.
- [287] **Bersinger NA, Wunder DM.** Adiponectin isoform distribution in serum and in follicular fluid of women undergoing treatment by ICSI. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2010; 89:782–788.
- [288] **Chabrolle C, Tosca L, Dupont J.** Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis. *Reproduction*. 2007b; 133:719–731.

- [289] **Maillard V, Uzbekova S, Guignot F, Perreau C, Ramé C, Coyral-Castel S, Dupont J.** Effect of adiponectin on bovine granulosa cell steroidogenesis, oocyte maturation and embryo development. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010; 8:23–35.
- [290] **Richards JS, Liu Z, Kawai T, Tabata K, Watanabe H, Suresh D, Kuo F-T, Pisarska MD, Shimada M.** Adiponectin and its receptors modulate granulosa cell and cumulus cell functions, fertility, and early embryo development in the mouse and human. *Fertility and Sterility*. 2012; 98:471–491.
- [291] **Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahuir JA, Hulseley LB, Spicer LJ.** Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2008; 284:38–45.
- [292] **Chappaz E, Albornoz MS, Campos D, Che L, Palin M-F, Murphy BD, Bordignon V.** Adiponectin enhances in vitro development of swine embryos. *Domestic Animal Endocrinology*. 2008; 35:198–207.
- [293] **Bersinger NA, Birkhäuser MH, Wunder DM.** Adiponectin as a marker of success in intracytoplasmic sperm injection/embryo transfer cycles. *Gynecological Endocrinology*. 2006; 22:479–483.
- [294] **Comim F V., Gutierrez K, Bridi A, Bochi G, Chemeris R, Rigo ML, Dau AMP, Cezar AS, Moresco RN, Gonçalves PBD.** Effects of Adiponectin Including Reduction of Androstenedione Secretion and Ovarian Oxidative Stress Parameters In Vivo. *PLoS One*. 2016; 11:e0154453.
- [295] **Sepilian V, Nagamani M.** Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2005; 12:129–134.
- [296] **Ranjzad F, Mahmoudi T, Irani Shemirani A, Mahban A, Nikzamir A, Vahedi M, Ashrafi M, Gourabi H.** A common variant in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome risk. *Molecular Biology Reports*. 2012; 39:2313–2319.

- [297] **Mahdi WKM, Mohammed MS, Sanad AS.** Association of Polycystic Ovary Syndrome and Adiponectin Gene Polymorphisms. *Archives of Clinical Microbiology.* 2016; 2:14–16.
- [298] **Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, et al.** Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology.* 2006; 147:3203– 3210.
- [299] **Santos E Dos, Serazin V, Morvan C, Torre A, Wainer R, Mazancourt P De, Dieudonné M-NN.** Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. *Fertility and Sterility.* 2012; 97:771–778.
- [300] **Bohlouli S, Khazaei M, Teshfam M, Hassanpour H.** Adiponectin effect on the viability of human endometrial stromal cells and mRNA expression of adiponectin receptors. *International Journal of Fertility and Sterility.* 2013; 7:43–48.
- [301] **Izadi V, Farabad E, Azadbakht L.** Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. *International Scholarly Research Notices Oncology.* 2012; 2012:982769.
- [302] **Takemura Y, Osuga Y, Harada M, Hirata T, Koga K, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Yano T, Taketani Y.** Serum adiponectin concentrations are decreased in women with endometriosis. *Human Reproduction.* 2005; 20:3510–3513.
- [303] **McDonald EA, Wolfe MW.** The pro-inflammatory role of adiponectin at the maternal-fetal interface. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011; 66:128–136.
- [304] **Lappas M, Permezel M, Rice GE.** Leptin and Adiponectin Stimulate the Release of Proinflammatory Cytokines and Prostaglandins from Human Placenta and Maternal Adipose Tissue via Nuclear Factor- $\kappa$ B, Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  and Extracellularly Regulated Kinase 1/2. *Endocrinology.* 2005; 146:3334–3342.

- [305] **Benaitreau D, Dieudonné M-N, Santos E Dos, Leneveu M-C, Mazancourt P de, Pecquery R.** Antiproliferative effects of adiponectin on human trophoblastic cell lines JEG-3 and BeWo. *Biology of Reproduction*. 2009; 80:1107–1114.
- [306] **Chen H, Chen H, Wu Y, Liu B, Li Z, Wang Z.** Adiponectin exerts antiproliferative effect on human placenta via modulation of the JNK/c-Jun pathway. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7:2894–2904.
- [307] **Benaitreau D, Santos E Dos, Leneveu M-C, Mazancourt P De, Pecquery R, Dieudonné M-N.** Adiponectin promotes syncytialisation of BeWo cell line and primary trophoblast cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010b; 8:128.
- [308] **McDonald EA, Wolfe MW.** Adiponectin Attenuation of Endocrine Function within Human Term Trophoblast Cells. *Endocrinology*. 2009; 150:4358–4365.
- [309] **Benaitreau D, Santos E Dos, Leneveu M-C, Alfaidy N, Feige J-J, Mazancourt P de, Pecquery R, Dieudonné M-N.** Effects of adiponectin on human trophoblast invasion. *Journal of Endocrinology*. 2010a; 207:45–53.
- [310] **Rosario FJ, Schumacher MA, Jiang J, Kanai Y, Powell TL, Jansson T.** Chronic maternal infusion of full-length adiponectin in pregnant mice down-regulates placental amino acid transporter activity and expression and decreases fetal growth. *Journal of Physiology*. 2012; 590:1495–1509.
- [311] **Aye ILMH, Powell TL, Jansson T.** Review: Adiponectin--the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? *Placenta*. 2013; 34 Suppl:S40-5.
- [312] **Jones HN, Jansson T, Powell TL.** Full-length adiponectin attenuates insulin signaling and inhibits insulin-stimulated amino Acid transport in human primary trophoblast cells. *Diabetes*. 2010; 59:1161–1170.
- [313] **Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, García-Caballero T, Casanueva FF, Diéguez C.** Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90:4276–4286

- [314] **Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wiser A, Schiff E, Sivan E.** Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *Journal of Perinatology*. 2007; 27:77–81.
- [315] **Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Vaisbuch E, Gotsch F, Mittal P, Than GN, Nhan-Chang C, Chaiworapongsa T, et al.** Adiponectin multimers in maternal plasma. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2008; 21:796–815.
- [316] **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.
- [317] **Mihaylova MM, Shaw RJ.** The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*. sept 2011;13(9):1016–1023.
- [318] **Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT.** Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *Journal of Lipid Research*. 2005; 46:1369–1379.
- [319] **Kawai K, Kageyama A, Tsumano T, Nishimoto S, Fukuda K, Yokoyama S, Oguma T, Fujita K, Yoshimoto S, Yanai A, et al.** Effects of adiponectin on growth and differentiation of human keratinocytes. Implication of impaired wound healing in diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008; 374:269–273.
- [320] **Fiaschi T, Cirelli D, Comito G, Gelmini S, Ramponi G, Serio M, Chiarugi P.** Globular adiponectin induces differentiation and fusion of skeletal muscle cells. *Cell Research*. 2009; 19:584–597.
- [321] **Lee HW, Kim SY, Kim AY, Lee EJ, Choi J-Y, Kim JB.** Adiponectin Stimulates Osteoblast Differentiation Through Induction of COX2 in Mesenchymal Progenitor Cells. *Stem Cells*. 2009; 27:2254–2262.

- [322] **Ding M, Xie Y, Wagner RJ, Jin Y, Carrao AC, Liu LS, Guzman AK, Powell RJ, Hwa J, Rzucidlo EM, et al.** Adiponectin Induces Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation via Repression of Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 and FoxO4. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2011; 31:1403–1410.
- [323] **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
- [324] **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.
- [325] **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.
- [326] **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.
- [327] **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.
- [328] **Lovren F, Pan Y, Quan A, Szmítko 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.
- [329] **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.
- [330] **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.



- [331] **Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y.** Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004; 101:2476–2481.
- [332] **Dieudonne M-N, Bussiere M, Santos E Dos, Leneuve M-C, Giudicelli Y, Pecquery R.** Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2006; 345:271–279.
- [333] **Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Ishihara T, Saito K, Nakano Y, Isobe M.** Adiponectin protects against doxorubicin- induced cardiomyopathy by anti-apoptotic effects through AMPK up-regulation. *Cardiovascular Research.* 2011; 89:309–319.
- [334] **Illiano M, Nigro E, Sapio L, Caiafa I, Spina A, Scudiero O, Bianco A, Esposito S, Mazzeo F, Pedone PV, et al.** Adiponectin down-regulates CREB and inhibits proliferation of A549 lung cancer cells. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.* 2017; 45:114–120.
- [335] **Porcile C, Zazzo E Di, Monaco ML, D’Angelo G, Passarella D, Russo C, Costanzo A Di, Pattarozzi A, Gatti M, Bajetto A, et al.** Adiponectin as Novel Regulator of Cell Proliferation in Human Glioblastoma. *Journal of Cellular Physiology.* 2014; 229:1444–1454
- [336] **Moon H-S, Chamberland JP, Aronis K, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS.** Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: in vitro and ex vivo studies in humans. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2011; 10:2234–2243.
- [337] **Fuerst M, Taylor CG, Wright B, Tworek L, Zahradka P.** Inhibition of smooth muscle cell proliferation by adiponectin requires proteolytic conversion to its globular form. *Journal of Endocrinology.* 2012; 215:107–117.
- [338] **Adachi M, Brenner DA.** High adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Hepatology* 2008; 47:677–685.molecular weight

- [339] **Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, et al.** Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96:1723–1732.
- [340] **Saxena NK, Sharma D.** Metastasis suppression by adiponectin: LKB1 rises up to the challenge. *Cell Adhesion and Migration*. 2010; 4:358–362.
- [341] **Karrasch T, Spaeth T, Neumeier M, Schaeffler A, Scholmerich J, Buechler C.** W1671 Adiponectin Inhibits Cell Migration But Stimulates Cell Proliferation of Intestinal Epithelial CACO-2 Cells. *Gastroenterology*. 2009; 136:A-714.
- [342] **Ramezani-Moghadam M, Wang J, Ho V, Iseli TJ, Alzahrani B, Xu A, Poorten D Van der, Qiao L, George J, Hebbard L.** Adiponectin reduces hepatic stellate cell migration by promoting tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 2015; 290:5533–5542.
- [343] **Sun Y, Zang Z, Zhong L, Wu M, Su Q, Gao X, Zan W, Lin D, Zhao Y, Zhang Z.** Identification of adiponectin receptor agonist utilizing a fluorescence polarization based high throughput assay. *PLoS One* 2013; 8:e63354.
- [344] **Atègbo J-M, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, et al.** Modulation of adipokines and cytokines in gestationAtègbo J-M, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, Khan NA. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91:4137–4143.
- [345] **Jo Y, Im J.** Adiponectin Level in Non-Pregnant Women, Pregnant Women without Diabetes and Pregnant Women with Diabetes. *Journal of Biomedical Science*. 2008; 14:233–238.

- [346] **Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM.** First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clinical Endocrinology*. 2008; 69:407–411.
- [347] **Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M.** Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011; 93:350–356.
- [348] **Pala HG, Ozalp Y, Yener AS, Gerceklioglu G, Uysal S, Onvural A.** Adiponectin levels in gestational diabetes mellitus and in pregnant women without glucose intolerance. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 24:85–92.
- [349] **Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou I, Mastorakos G.** Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 158:343–348.
- [350] **Visentin S, Lapolla A, Londero A Pietro, Cosma C, Dalfrà M, Camerin M, Faggian D, Plebani M, Cosmi E, Cosmi E.** Adiponectin levels are reduced while markers of systemic inflammation and aortic remodelling are increased in intrauterine growth restricted mother-child couple. *BioMed Research International*. 2014; 14:401–595.
- [351] **Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK.** Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 156:271–277.
- [352] **Büke B, Topçu HO, Engin-Üstün Y, Danışman N.** Comparison of serum maternal adiponectin concentrations in women with isolated intrauterine growth retardation and intrauterine growth retardation concomitant with pre-eclampsia. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2014; 15:173–176.

- [353] **Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, Pineles BL, Gomez R, Edwin S, Mazor M, et al.** Adiponectin in severe preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine*. 2007; 35:503–512.
- [354] **Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, Schrey S, Ebert T, Kratzsch J, Lössner U, Blüher M, Stumvoll M, Faber R, et al.** Circulating high-molecular-weight adiponectin is upregulated in preeclampsia and is related to insulin sensitivity and renal function. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 158:197–201.
- [355] **Khosrowbeygi A, Ahmadvand H.** Maternal serum levels of adiponectin in preeclampsia. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2009; 21:79–82.
- [356] **Abd-Alaleem DI, Attiaa KI, Khalefa AA, Ahmad RA.** Adiponectin levels in serum of women with preeclampsia. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2011; 17:575–581.
- [357] **Takemura Y, Osuga Y, Harada M, Hirata T, Koga K, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Yano T, Taketani Y.** Serum adiponectin concentrations are decreased in women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2005; 20:3510–3513.
- [358] **Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A, Sumida Y, Takamoto N, Hiramatsu Y.** Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006; 195:1687–1692.
- [359] **Ouyang Y, Chen H, Chen H.** **Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2007; 98:110–114.**
- [360] **Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, Chaiworapongsa T, Than NG, Kim SK, Nhan-Chang C-L, et al.** Maternal serum adiponectin multimers in preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine*. 2009c; 37:349–363.

- [361] **Dalamaga M, Srinivas SK, Elovitz MA, Chamberland J, Mantzoros CS.** Serum adiponectin and leptin in relation to risk for preeclampsia: results from a large case-control study. *Metabolism*. 2011; 60:1539–1544.
- [362] **Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T, Ma X, Rauseo A, Salvemini L, Vigna C, Fanelli R, Mario U Di, Doria A, et al.** The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004; 27:2015–2020.
- [363] **Biswas D, Vettriselvi V, Choudhury J, Jothimalar R.** Adiponectin gene polymorphism and its association with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011; 26:172–177.
- [364] **Wu J, Yan W-J, Mo J, Yang H-B, Wang Z-Z, Lei M-X, Peng L-W.** Association of adiponectin gene polymorphism with obesity in children. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2011; 13:539–542.
- [365] **Yuan H-P, Sun L, Li X-H, Che F-G, Zhu X-Q, Yang F, Han J, Jia C-Y, Yang Z.** Association of Adiponectin Polymorphism with Metabolic Syndrome Risk and Adiponectin Level with Stroke Risk: A Meta-Analysis. *Science Reports*. 2016; 6:31–45.
- [366] **Han Y, Zheng Y, Fan Y, Liu M, Lu X, Tao Q.** Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes. *Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 15:47–53.
- [367] **Saarela T, Hiltunen M, Helisalmi S, Heinonen S, Laakso M.** Adiponectin Gene Haplotype Is Associated with Preeclampsia. *Genetic Testing*. 2006; 10:35–39.
- [368] **Youpeng B, Wei X, Wei L, Jin J, Haiyan Y, Yuan Y, Rong Z.** Relationships among adiponectin gene polymorphisms, proteinuria and increased blood pressure in the context of placental diseases. *Hypertension Research*. 2010; 33:1066–1070.

- [369] **Machado JSR, Palei ACT, Amaral LM, Bueno AC, Antonini SR, Duarte G, Tanus-Santos JE, Sandrim VC, Cavalli RC.** Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia. *Journal of Human Hypertension*. 2014; 28:128–132.
- [370] **Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, et al.**— Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, **29**, 641-653.
- [371] **Schott S, Schneeweiss A, Sohn C.**— Breast cancer and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, **118**, 673-677.
- [372] **Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al.**— Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, **37**, 569-578.
- [373] **Rose DP, Vona-Davis L.**— Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 2010, **66**, 33-38
- [374] **Renehan AG, Roberts DL, Dive C.**— Obesity and cancer : pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*, 2008, **114**, 71-83.
- [375] **Smith U, Gale EAM.**— Does diabetes therapy influence the risk of cancer ? *Diabetologia*, 2009, **52**, 1699-1708.
- [376] **Simon D, Balkau B.**— Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab*, 2010, **36**, 182-191.
- [377] **Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, et al.**— Diabetes mellitus and breast cancer outcomes : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 40-46.
- [378] **Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, et al.**— Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 54-60.
- [379] **Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB.** — Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, **324**, 626-631.

- [380] Johnson JA, Bowker SL.— Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes : a meta-analysis of major trials. *Diabetologia*, 2011, **54**, 25-31.
- [381] Pollak M.— Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**, 915-928.
- [382] Godsland IF.— Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci*, 2010, **118**, 315-332.
- [383] SCHEEN, A., et al., Obesite, insulinoreistance et diabete de type 2: facteurs de risque du cancer du sein. *Revue Médicale de Liège*, 2011. 66(5-6): p. 238-44.
- [384] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
- [385] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.— The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*, 2001, **7**, 941-946.
- [386] Weiss R, Dufour S, Groszmann A, et al.— Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 2014-2018.
- [387] Hara K, Boutin P, Mori Y, et al.— Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 2002, **51**, 536-540.
- [388] Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al.— Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 3815-3819.
- [389] Wellen KE, Hotamisligil GS.— Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 2005, **115**, 1111-1119.
- [390] Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al.— Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian Population. *Lancet*, 2002, **360**, 57–58

- [391] **Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al.**— Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, 8, 1288–1295
- [392] . Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
- [393] Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-8.
- [394] **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
- [395] **Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al.**— Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51, 2325-2328.
- [396] **Hara K, Boutin P, Mori Y, et al.**— Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 2002, 51, 536-540.
- [397] **Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al.** Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002 ; 360 : 57-8.
- [398] **Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al.** Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003 ; 361 : 226-8.
- [399] **Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al.** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1784-92.
- [400] Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al.— Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001, 103, 1057-1063.



- [401] **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.**— Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NFκB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000, 102, 1296-1302
- [402] **Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.**— Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257, 7983.
- [403] **Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al.**— Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 2002, 51, 2734-2741.
- [404] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
- [405] **Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al.** Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-6.
- [406] **Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem 2002 ; 277 : 37487-91.**
- [407] **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. J Biol Chem 2003 ; 278 : 2461-8.**
- [408] **Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, et al.** Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ; 26 : 224-30.
- [409] **Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al.** Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2 dependent mechanisms. *Nat Med* 2005 ; 11 : 1096-103.
- [410] **Matsuzawa Y.** The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006 ; (à compléter).

- [411] **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.**— The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*, 2001, 7, 941-946.
- [412] **Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al.**— Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2003, 26, 285-289.
- [413] Jung HS, Youn BS, Cho YM, et al.— The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2005, 54, 314-20.
- [414] **Esser, N., A. J Scheen, and N. Paquot**, Metabolically healthy overweight and obesity. Vol. 160. 2014. 514.
- [415] **Combs, T.P., J.A. Wagner, J. Berger, T. Doebber, W.J. Wang, B.B. Zhang, M. Tanen, A.H. Berg, S. O'Rahilly, D.B. Savage, K. Chatterjee, S. Weiss, P.J. Larson, K.M. Gottesdiener, B.J. Gertz, M.J. Charron, P.E. Scherer and D.E. Moller**, Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 2002. 143(3): p. 998-1007.
- [416] **Yamauchi, T., J. Kamon, H. Waki, Y. Terauchi, N. Kubota, K. Hara, Y. Mori, T. Ide, K. Murakami, N. Tsuboyama-Kasaoka, O. Ezaki, Y. Akanuma, O. Gavrilova, C. Vinson, M.L. Reitman, H. Kagechika, K. Shudo, M. Yoda, Y. Nakano, K. Tobe, R. Nagai, S. Kimura, M. Tomita, P. Froguel and T. Kadowaki**, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 941-6.
- [417] **Maeda, N., M. Takahashi, T. Funahashi, S. Kihara, H. Nishizawa, K. Kishida, H. Nagaretani, M. Matsuda, R. Komuro, N. Ouchi, H. Kuriyama, K. Hotta, T. Nakamura, I. Shimomura and Y. Matsuzawa**, PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001. 50(9): p. 2094-9.

- [418] **Yang, W.S., C.Y. Jeng, T.J. Wu, S. Tanaka, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, J.P. Wang, C.L. Chen, T.Y. Tai and L.M. Chuang**, Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002. 25(2): p. 376-80.
- [419] Hirose, H., T. Kawai, Y. Yamamoto, M. Taniyama, M. Tomita, K. Matsubara, Y. Okazaki, T. Ishii, Y. Oguma, I. Takei and T. Saruta, Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2002. 51(3): p. 314-7.
- [420] **Hotta, K., T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto, H. Iwahashi, H. Kuriyama, N. Ouchi, K. Maeda, M. Nishida, S. Kihara, N. Sakai, T. Nakajima, K. Hasegawa, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Hanafusa and Y. Matsuzawa**, Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2000. 20(6): p. 1595-9.
- [421] **Ouchi, N., S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi and Y. Matsuzawa**, Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocytederived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999. 100(25): p. 2473-6.
- [422] Ouchi, N., S. Kihara, Y. Arita, M. Nishida, A. Matsuyama, Y. Okamoto, M. Ishigami, H. Kuriyama, K. Kishida, H. Nishizawa, K. Hotta, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, S. Yamashita, T. Funahashi and Y. Matsuzawa, Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001. 103(8): p.1057-63.
- [423] **Yamauchi, T., J. Kamon, H. Waki, Y. Terauchi, N. Kubota, K. Hara, Y. Mori, T. Ide, K. Murakami, N. Tsuboyama-Kasaoka, O. Ezaki, Y. Akanuma, O. Gavrilova, C. Vinson, M.L. Reitman, H. Kagechika, K. Shudo, M. Yoda, Y. Nakano, K. Tobe, R. Nagai, S. Kimura, M. Tomita, P. Froguel and T. Kadowaki**, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 941-6.

- [424] **Fruebis, J., T.S. Tsao, S. Javorschi, D. Ebbets-Reed, M.R. Erickson, F.T. Yen, B.E. Bihain and H.F. Lodish**, Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001. 98(4): p. 2005-10.
- [425] Berg, A.H., T.P. Combs, X. Du, M. Brownlee and P.E. Scherer, The adipocytosecreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 947-53.
- [426] **Bastard, J., et al., CA-010: Comparaison de deux techniques de dosage d'adiponectine** (ELISA versus turbidimétrie): faut-il aller vers une standardisation? *Diabetes & Metabolism*, 2016. 42: p. A37.
- [427] <https://www.tecomedical.com/fr/kits-et-ractifs-de-laboratoire-pour-diagnostic-in-vitro/diabte-obsit/Adiponectine-HS-ELISA-TECO>



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -  
قسم الصيدلي  
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



- أن أراقب الله في مهنتي
  - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
  - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
  - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
  - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
  - لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 43

سنة : 2019

## اديبونيكيتين: التنظيم والأدوار والاستكشاف

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

### من طرفه

**السيد محمد الحد ديرة أحمد**

المزاداد في 31 دجنبر 1987 باتستزين (جزر القمر)

لنيل شهادة

**دكتور في الصيدلة**

الكلمات الأساسية : اديبونيكيتين؛ المستقبلات؛ الأنسجة الدهنية؛ الأيض؛ الأمراض

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس  
مشرف  
عضو  
عضو

السيد ميمون زوهدي  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيدة سعيدة طلال  
أستاذة في الكيمياء الحيوية  
السيدة سكينه الحمزاوي  
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة  
السيدة منى نزيه  
أستاذة في علم الدم البيولوجي