

Le rôle du système à corticolibérine dans la régulation du bilan d'énergie

Denis Richard

De tous les systèmes à neuropeptides centraux, le système à corticolibérine (CRH) est parmi les plus susceptibles de jouer un rôle majeur dans la régulation du bilan énergétique. Outre le contrôle de l'activité de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien qui représente sa fonction la plus connue, le système à CRH contrôle aussi la prise alimentaire et la dépense d'énergie. La CRH, agent anorexigène et thermogène, est impliquée dans les anorexies induites par le *stress*, les œstrogènes, la caféine et l'interleukine-1 β ainsi que dans la thermogénèse induite par des agonistes de la sérotonine et certaines interleukines. Il apparaît de plus en plus que les différents éléments du système à CRH pourraient être des sites d'action des hormones telles que la leptine, l'insuline et les corticostéroïdes, qui sont parmi les facteurs circulants les plus aptes à informer le système nerveux central de l'état des réserves énergétiques. Des données récentes montrent que l'obésité et la privation de nourriture entraînent des réductions des concentrations d'ARNm du récepteur de la CRH de type 2 dans le noyau ventro-médian de l'hypothalamus et des augmentations de celles des ARNm de la CRH-BP dans l'aire préoptique, deux adaptations qui réduisent le tonus du système à CRH.

ADRESSE

D. Richard : directeur du centre de recherche sur le métabolisme énergétique (CREME), professeur au département d'anatomie et de physiologie de l'université Laval. Centre de recherche sur le métabolisme énergétique, Département d'anatomie et de physiologie, Faculté de médecine, Université Laval, Sainte-Foy, Québec, G1K 7P4, Canada.

TIRÉS À PART

D. Richard.

En raison de la relative stabilité des réserves énergétiques corporelles et en dépit de la quantité phénoménale d'énergie qui transite par l'organisme, on admet généralement que le bilan d'énergie – et du même coup le poids corporel et les réserves de graisse – constituent des variables réglées. La régulation des réserves énergétiques (*figure 1*) présuppose

l'émission périphérique de signaux capables d'informer le cerveau sur les fluctuations des réserves énergétiques et la présence d'effecteurs de la prise alimentaire et de la thermogénèse connectés à un système central de contrôle. Des variations des corticostéroïdes circulants, de l'insuline et de la leptine – hormones impliquées dans la régulation du bilan d'énergie et sensibles aux variations des réserves de

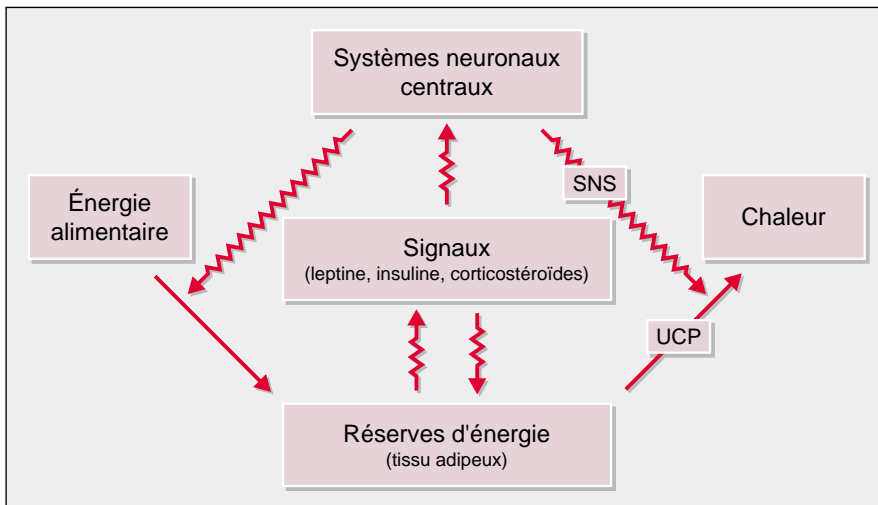


Figure 1. **La régulation du bilan énergétique.** SNS: système nerveux sympathique; UCP: protéine découplante. Les flèches pleines indiquent le flux d'énergie; les flèches brisées indiquent les relations entre les éléments impliqués dans la régulation du bilan énergétique.

graisse – pourraient informer le cerveau des fluctuations des réserves énergétiques. Le contrôle de la prise alimentaire est encore mal compris. En revanche, celui de la dépense énergétique s'exerce sur des effecteurs qui sont un peu mieux connus. Ce contrôle met à contribution le système nerveux sympathique (SNS) et pourrait s'exercer par l'action des protéines découplantes, retrouvées dans plusieurs tissus, dont une des fonctions présumées est la dissipation de l'énergie. L'activité et la synthèse de la protéine découplante de type 1, que l'on retrouve uniquement dans le tissu adipeux brun, apparaît particulièrement sensible à la stimulation du SNS. La régulation des réserves énergétiques présuppose aussi la présence d'un système intégrateur central, capable de contrôler l'entrée et les sorties d'énergie lors des variations des réserves énergétiques, de manière à contrer ces fluctuations. De tous les systèmes neuronaux centraux associés à la régulation du bilan d'énergie, les systèmes à neuropeptides, et parmi eux le système à corticolibérine (CRH), ont été de ceux qui ont attiré le plus l'attention des chercheurs. Le système à CRH, avec ses nombreuses populations cérébrales de neurones, ses types et ses sous-types de récepteurs, sa CRH-BP (*CRH binding protein*) et ses peptides apparentés s'avère un candidat de choix parmi les systèmes susceptibles de participer

à régulation du bilan d'énergie. L'objectif de cette revue est de résumer le rôle de la CRH dans la régulation du bilan d'énergie.

CRH

CRH, peptides apparentés et récepteurs de la CRH

La CRH est un neuropeptide de 41 acides aminés partageant des homologies de séquence de l'ordre de 50 % avec l'urotensine 1 et la sauvagine, deux peptides voisins, retrouvés chez les vertébrés inférieurs. Les cellules à CRH sont abondantes aussi bien dans le cerveau que dans les tissus périphériques. Dans le cerveau, les cellules immunoréactives au CRH ou exprimant son ARNm sont retrouvées dans plusieurs régions distinctes [1]. On retrouve des quantités notables de ces cellules dans: (1) les régions télencéphaliques telles que le bulbe olfactif, le cortex, la *substantia innominata*, le noyau du lit de la strie terminale et le noyau central amygdalien; (2) les régions diencéphaliques telles que l'aire préoptique médiane, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVH), l'hypothalamus latéral, le noyau dorsomédian de l'hypothalamus et les corps genouillés médians; (3) les régions mésencéphaliques telles que la substance grise péri-aqueducule; et (4) les régions rhombencéphaliques telles que l'aire tegmentale dorsolaté-

rale, le noyau parabrachial, le noyau de Barrington*, le noyau du faisceau solitaire, les noyaux noradrénergiques A1 et A5 et l'olive inférieure. Bien qu'on retrouve des projections des neurones à CRH dans plusieurs régions, c'est néanmoins dans l'éminence médiane que se trouve la plus grande concentration de terminaisons de neurones à CRH.

Deux types de récepteurs de la CRH codés par deux gènes différents ont jusqu'ici été décrits [2]. Ces deux types de récepteurs de surface à sept passages transmembranaires couplés à des protéines G ont été nommés récepteur de la CRH de type 1 (CRH₁-R) et récepteur de la CRH de type 2 (CRH₂-R). Le gène du CRH₂-R code pour deux protéines qui se distinguent principalement par leur distribution dans l'organisme. Ces sous-types de récepteurs ont été nommés CRH_{2α}-R et CRH_{2β}-R et se retrouvent respectivement dans le cerveau et dans les tissus périphériques.

Les distributions cérébrales des ARNm du CRH₁-R et du CRH_{2α}-R sont distinctes [2]. L'ARNm du CRH₁-R est retrouvé en quantité importante dans plusieurs régions incluant le bulbe olfactif, l'amygdale (noyaux médial et basolatéral), l'hippocampe (CA3/4), l'hypothalamus, le noyau interpedonculaire, le noyau rouge, l'aire tegmentale dorsolatérale, le cervelet (cortex), la substance grise de la protubérance, le noyau moteur du trijumeau, les lobes intermédiaire et antérieur de l'hypophyse. La distribution de l'ARNm du CRH_{2α}-R se limite au septum latéral, au noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH), au noyau du raphé dorsal et au noyau du faisceau solitaire. La présence de l'ARNm du CRH_{2α}-R dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVH) a été discutée. Le consensus actuel est que le CRH_{2α}-R n'est pas exprimé dans le PVH [3].

La CRH lie non seulement deux types de récepteurs mais aussi une protéine appelée CRH-BP [4]. Cette protéine de 37 kDa, retrouvée dans le cerveau de plusieurs espèces, lie la CRH et pourrait l'inactiver. Dans le cerveau du rat, l'ARNm de la CRH-BP est retrouvé dans de nombreuses

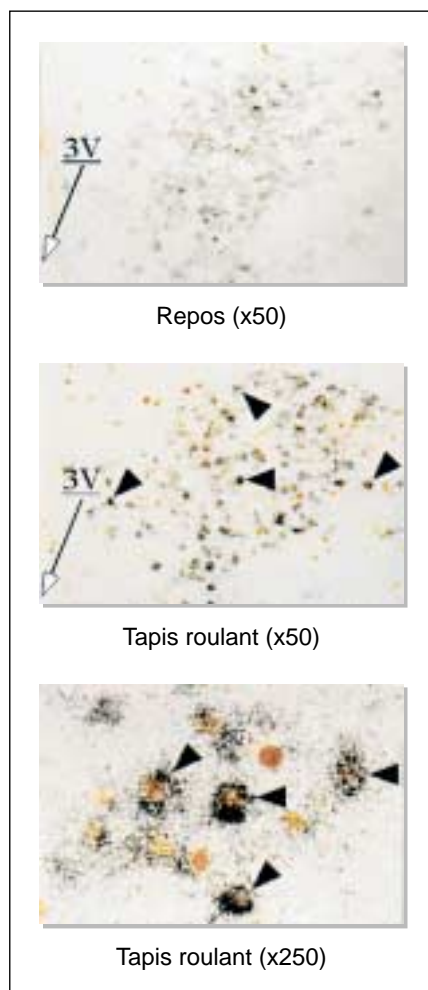
* Noyau pontin, entre autres, impliqué dans le contrôle de la miction.

régions incluant le cortex, l'amygdale, le noyau du lit de la strie terminale, le noyau dorsomédian de l'hypothalamus, le noyau prémamillaire et les noyaux du raphé. La CRH-BP est aussi exprimée dans les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure. La concordance entre la distribution de la CRH-BP, d'une part, et les distributions des terminaisons des neurones à CRH et des récepteurs de la CRH, d'autre part, n'est pas parfaite mais existe. Récemment, on a pu contrer l'effet inactivateur de la CRH-BP sur la CRH en utilisant des fragments de la CRH tels le CRH₍₆₋₃₃₎ qui, bien que déplaçant la CRH de ses sites de liaison sur la CRH-BP, n'a qu'une affinité très faible pour les récepteurs de la CRH [4].

Au cours des dernières années, Vaughan *et al.* [5] ont identifié dans le cerveau de rat un nouveau peptide de 40 acides aminés qu'ils ont surnommé urocortine à cause des homologies de séquence de ce peptide avec la CRH (45 %) et l'urotensine 1 (63 %) (*m/s n° 2, vol. 12, p. 249; n° 1, vol. 13, p. 102*). La distribution cérébrale de l'urocortine est cependant plus limitée que celle de la CRH. Le principal site de synthèse de l'urocortine est le noyau mésencéphalique d'Edinger-Westphal. L'ARNm de ce neuropeptide est aussi retrouvé dans le noyau supraoptique, l'hypothalamus latéral et dans l'olive supérieure. La distribution des terminaisons des neurones à urocortine coïncide avec celle du CRH_{2α}-R. En effet, les fibres des neurones à urocortine, dont l'origine est encore incertaine, projettent jusque dans le VMH, au septum latéral, au noyau dorsal du raphé et au noyau du faisceau solitaire [5]. Ces régions semblent d'ailleurs stimulées en réponse à l'urocortine, si on en juge par la distribution cérébrale du marqueur d'activité neurale Fos après l'injection intracérébroventriculaire du neuropeptide [5]. Incidemment, les régions concentrant l'ARNm de la CRH ne reçoivent que peu de terminaisons des neurones à CRH et l'affinité du CRH_{2α}-R pour l'urocortine est plus grande que son affinité pour la CRH [5].

Actions de la CRH

La fonction la plus étudiée du sys-



tème à CRH demeure incontestablement la modulation de l'activité de l'axe hypophyso-corticosurrénalien en réponse au *stress* [6]. Des neurones à CRH dont les corps cellulaires sont situés dans la division parvocellulaire du PVH assurent cette fonction. Les neurones à CRH du PVH projettent jusque dans la partie neurohémale de l'éminence médiane, où ils déversent la CRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire qui assure le transport vers les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. L'urocortine peut aussi activer la sécrétion de l'ACTH [5], bien que l'importance physiologique de cette stimulation, même dans les conditions de *stress*, demeure incertaine.

Les corticostéroïdes rétro-inhibent la synthèse hypothalamique et la sécrétion hypophysaire de la CRH [6]. Ils inhibent aussi l'expression du CRH₁-R [7], expression aussi abaissée par la

Figure 2. Coupes frontales de cerveau de rats illustrant les effets de la course sur tapis roulant sur l'expression de la protéine Fos (marqueur d'activité neuronale) dans les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVH) exprimant l'ARNm de la corticolibérine (CRH). Les rats ont été sacrifiés après une séance de course sur tapis roulant de 90 minutes. La protéine nucléaire Fos a été détectée par immunocytochimie (coloration brune) et l'ARNm de la CRH par hybridation in situ (grains d'argent). Les résultats sont présentés à deux grossissements ($\times 50$ et $\times 100$) et les flèches indiquent des exemples de co-localisation Fos/ARNm de la CRH. Les résultats montrent la présence d'un grand nombre de cellules colocalisant Fos et l'ARNm de la CRH, donc stimulées par la course sur tapis roulant. 3V: troisième ventricule.

CRH elle-même [8]. La surrénalectomie n'augmente de manière importante la synthèse de la CRH que dans le PVH [9], ce qui laisse présager que les effets inhibiteurs des corticostéroïdes sont spécifiques du PVH.

Les neurones à CRH hypophysiotropes sont grandement stimulés dans des situations de *stress* [10]. La figure 2 illustre l'intense expression de la protéine Fos induite par la course sur tapis roulant dans des neurones du PVH exprimant l'ARNm de la CRH. La protéine Fos est le produit d'expression de l'oncogène *c-Fos*, un gène dit immédiat à réponse précoce [11]. L'expression de ce gène, parce qu'elle est rapide et transitoire, et qu'elle peut survenir dans plusieurs types de neurones en réponse à une panoplie de stimulus, constitue une variable dont la mesure permet d'apprécier efficacement la stimulation neuronale. Des neurones à CRH non hypophysiotropes expriment aussi Fos en réponse au *stress*. De fait, la course sur tapis roulant entraîne chez le rat l'expression de Fos dans les neurones à CRH du cortex, du noyau du lit de la strie terminale, de l'aire préop-

tique, du noyau de Barrington, de la substance grise péri-aqueducale. L'expression du gène de la CRH est aussi stimulée par le *stress*. Chez le rat, la course sur tapis roulant entraîne l'expression de la CRH dans nombre de régions [10]. C'est cependant dans le PVH et l'aire préoptique que la synthèse de la CRH est la plus fortement induite par ce *stress* [12]. La *figure 3* illustre l'intense expression de l'ARN hétéronucléaire de la CRH dans la division parvocellulaire du PVH du rat après une course sur tapis roulant.

Outre son action sur l'hypophyse, la CRH contrôle aussi l'activité du système nerveux autonome et engendre des réponses comportementales [13]. L'injection centrale de CRH active le système nerveux sympathique et inhibe le parasympathique: stimulation respiratoire et cardiaque, inhibition digestive et stimulation de la thermogenèse du tissu adipeux brun [14]. L'injection de la CRH inhibe aussi l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique, ce qui diminue l'activité reproductrice [10]. La CRH augmente l'attention, facilite l'apprentissage et engendre, à forte dose, peur et anxiété [13]. Elle exerce aussi un effet anorexigène marqué [15]. Somme toute, les effets de la CRH s'apparentent à ceux du *stress*, et il n'est dès lors pas surprenant qu'on ait pu, en utilisant des antagonistes ou des anticorps de la CRH, contrer maints effets du *stress*. A juste titre, la CRH est reconnue comme l'hormone du *stress*.

CRH et régulation du bilan d'énergie

On peut attendre d'un neuropeptide susceptible de jouer un rôle dans la régulation du bilan d'énergie: (1) qu'il exerce des effets opposés sur la prise alimentaire et la thermogenèse; (2) qu'il réponde à des signaux périphériques informant de l'état du bilan d'énergie; (3) qu'il montre une certaine plasticité compatible avec son action métabolique dans les conditions d'obésité ou de jeûne. Sur la base de ces critères arbitraires, les données de la littérature laissent présager un rôle important du système à CRH dans la régulation du bilan d'énergie.

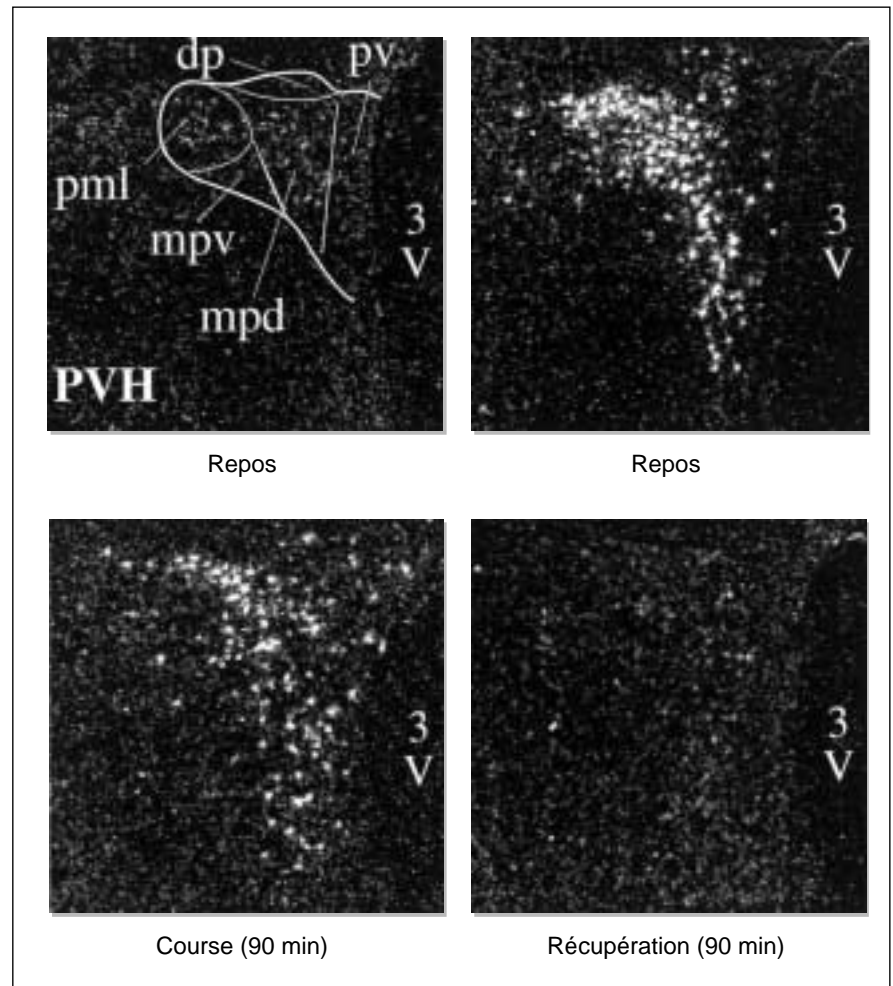


Figure 3. Coupes frontales de cerveau de rats illustrant, en illumination à fond noir, les effets de la course sur tapis roulant sur l'expression de l'ARN hétéronucléaire (transcrit primaire) de la corticolibérine (CRH) dans les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVH). Les rats ont été sacrifiés avant, durant (30 et 90 minutes) et après les 90 minutes d'effort. L'ARN hétéronucléaire de la CRH a été déterminé par hybridation in situ utilisant une sonde hybridant l'intron 1 de la CRH. L'utilisation de l'hybridation intronique est particulièrement propice à la détection de changements dans l'expression du gène de la CRH, changements qui sont difficiles à détecter à partir de l'ARNm dont les niveaux sont stables. Les résultats suggèrent que la synthèse de la CRH est minimale dans les conditions de repos, augmente durant la course et retourne à des niveaux de base dans les 90 minutes suivant la fin de l'effort. PVHdp: division parvocellulaire dorsale du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; PVHmpd, zone dorsale de la division parvocellulaire médiale du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; PVHmpv: zone ventrale de la division parvocellulaire médiale du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; PVHpml: zone latérale de la division magnocellulaire du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; PVHpv: division périventriculaire du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; 3V: troisième ventricule.

CRH, bilan d'énergie, prise alimentaire et thermogenèse

L'injection centrale de CRH diminue la prise alimentaire, augmente la dépense énergétique et ralentit le

stockage d'énergie sous forme de graisse [14-16]. Chez le rat, le traitement par la CRH non seulement atténue l'accumulation de graisse mais aussi abaisse les réserves pondérales [17].

L'effet anorexigène de la CRH, observé à faibles doses (< 1 µg) chez plusieurs espèces, a été discuté abondamment [15]. Les résultats présentés sur la *figure 4* montrent les effets types d'une injection centrale de la CRH sur la prise alimentaire du rat. Fait à noter, l'injection de la CRH dans le PVH ne produit pas d'aversion gustative acquise, suggérant que les effets de la CRH sur le comportement alimentaire ne sont pas nécessairement secondaires à une maladie digestive (effets toxiques) [15]. Enfin, l'effet anorexigène de la CRH n'est pas induit si l'injection du neuropeptide est périphérique, se manifeste même en présence des substances orexigènes – muscimol, dynorphine, noradrénaline et neuropeptide Y – et ne dépend pas de l'intégrité de l'axe corticotrope [15]. La CRH est aussi reconnue pour stimuler la dépense d'énergie [14, 16]. Les résultats illustrés sur la *figure 4* révèlent une réponse thermogène en période diurne après injection centrale de la CRH. En période nocturne ou active, les effets thermogènes de la CRH ne sont cependant pas perceptibles, étant probablement masqués par l'élévation naturelle du métabolisme au début de cette phase du cycle nyctéméral. Il est possible

qu'une thermogénèse soit associée à l'injection nocturne de la CRH; elle compense peut-être une réduction de la thermogénèse alimentaire consécutive à l'action anorexigène de la CRH (*figure 4*), particulièrement manifeste au début du cycle de nuit, moment où le rythme d'ingestion du rat est maximal.

Le rôle de la CRH dans le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense d'énergie a aussi été étudié dans des conditions expérimentales reconnues pour stimuler le système à CRH (*figure 5*). A l'aide d'anticorps ou d'autres antagonistes de la CRH, on a pu en effet bloquer les effets anorexigènes du stress [18], des œstrogènes [19], de la caféine [20] et de l'interleukine-1β [21]. On a aussi pu bloquer les effets thermogènes des interleukines-1β, 6 et 8 [22], de la fenfluramine [23] et d'un agoniste des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine de type 2A-2C, le (±)-1-(2,5-diméthoxy-4-iodophényl)-2-aminopropane (DOI) [24]. Ces données, tout comme celles mettant en évidence la médiation de la CRH dans les pertes d'appétit associées à la dépression et à l'anorexie mentale, sont compatibles avec la notion d'un contrôle par la CRH de la prise alimentaire et de la dépense d'énergie physiologiques.

Mécanismes et sites des actions anorexigène et thermogène de la CRH

L'action anorexigène de la CRH pourrait être en partie due à la stimulation du système nerveux adrénergique. En effet, la médullosurrénalectomie ainsi que les bloqueurs ganglionnaires peuvent, au moins en partie, lever les effets anorexigènes de la CRH [15]. Par ailleurs, la stimulation de la dépense d'énergie induite par la CRH pourrait être, chez le rat, liée à l'activation sympathique du tissu adipeux brun [14], effecteur de thermogénèse de premier plan chez les mammifères de petite taille. La capacité thermogène du tissu adipeux brun est liée à la présence de la protéine découplante de type 1. Les effets de la CRH sur la synthèse et l'activité des protéines découplantes de types 2 et 3 retrouvées en abondance dans d'autres tissus n'ont pas encore fait l'objet d'investigation.

Les sites et les mécanismes d'action de la CRH dans le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense d'énergie n'ont pas été étudiés de manière approfondie. Il s'avère néanmoins que le PVH [25] et l'aire préoptique médiane [26] pourraient être respectivement les sites privilégiés des actions

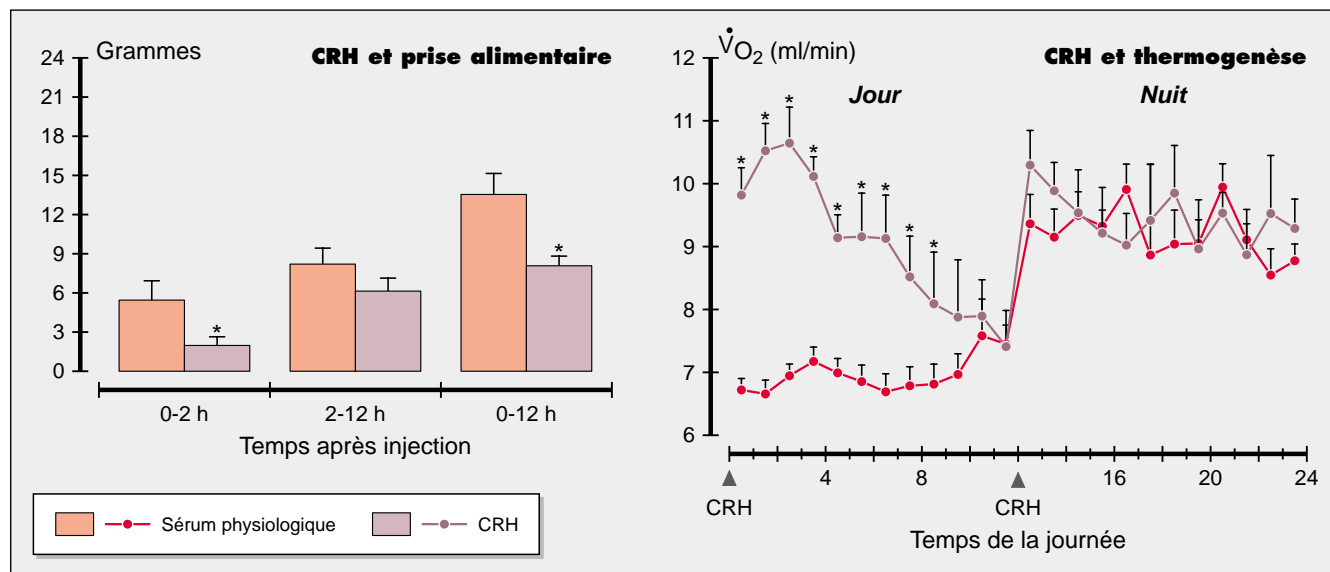


Figure 4. **Prise alimentaire et thermogénèse de rats après injection intracérébroventriculaire (ventricule latéral droit) de corticolibérine (CRH) (5 µg).** La mesure de la prise alimentaire a été réalisée la nuit (phase nocturne du cycle nyctéméral) après une seule injection de CRH. La thermogénèse a été mesurée par calorimétrie indirecte [60]. Les mesures de consommation d'oxygène ont été réalisées durant le jour (phase diurne du cycle nyctéméral) et la nuit suivant deux injections de CRH (voir flèches sur l'abscisse). La CRH a provoqué des diminutions transitoires significatives (* $p < 0,05$) de la prise alimentaire nocturne et de la thermogénèse diurne.

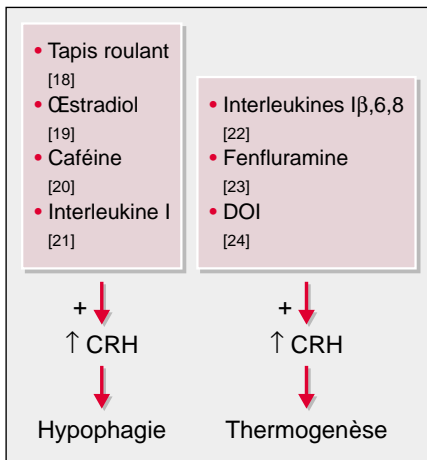


Figure 5. **Implication de la corticolibérine (CRH) dans des conditions requises pour engendrer l'hypophagie et la thermogénèse.** C'est en stimulant la production de CRH que la course sur tapis roulant, l'œstradiol, la caféine, certaines interleukines et certains agonistes de la sérotonine induisent l'hypophagie et la thermogénèse. DOI: (\pm)-1-(2,5-diméthoxy-4-iodophényl)-2-aminopropane.

anorexigène et thermogène de la CRH. En effet, l'injection de faibles doses de CRH dans le PVH diminue la prise alimentaire – diminution non perçue après des injections du peptide dans le VMH, le globus pallidus, le striatum, et l'hypothalamus latéral [25]. De même, l'injection de la CRH dans l'aire préoptique médiane active le sympathique innervant le tissu adipeux brun alors que les injections dans le VMH, le PVH, l'hypothalamus latéral ou l'hypothalamus antérieur s'avèrent inefficaces [26]. Les mécanismes d'action sont encore largement inconnus mais l'ocytocine semble impliquée dans l'anorexie de la CRH [27] et on a pu bloquer les effets thermogènes de la CRH au moyen d'anticorps de la γ -MSH et des β -endorphines [28]. Ce dernier point témoigne de l'importance des produits de la proopiomélanocortine (POMC) dans l'action thermogène de la CRH.

L'origine anatomique des neurones à CRH potentiellement impliqués dans la régulation du bilan d'énergie demeure largement inconnue. Un bon nombre de populations de neurones à CRH projettent dans le PVH et dans l'aire préoptique médiane et pourraient assurer un contrôle physiologique de la prise alimentaire et de la

dépense d'énergie. Parmi les neurones à CRH projetant dans le PVH et pouvant participer au contrôle de la prise alimentaire, on retrouve ceux s'échappant de l'aire préoptique médiane et du noyau dorsomédian de l'hypothalamus. En effet, les neurones à CRH de l'aire préoptique médiane sont stimulés au cours de la course sur tapis roulant [12], condition induisant une anorexie que l'on peut attribuer à la CRH [18]. En outre, ces neurones à CRH de l'aire préoptique médiane co-localisent des récepteurs des œstrogènes [29] qui pourraient acheminer l'effet anorexigène des œstrogènes lui aussi dépendant de la CRH [19]. La démonstration d'un lien étroit entre les neurones à CRH du noyau dorsomédian de l'hypothalamus et le PVN [30], lien partiellement assuré par des neurones possédant des récepteurs de la leptine [31], suggère que les corps cellulaires des neurones à CRH contrôlant la prise alimentaire pourraient se situer dans le noyau dorsomédian de l'hypothalamus. Les neurones à CRH du PVH et du noyau central amygdalien ne semblent pas essentiels à l'effet anorexigène de la CRH; les lésions bilatérales du PVH [32] et du noyau central amygdalien [33] n'empêchent pas l'effet anorexigène de la course sur tapis roulant. Parmi les populations de neurones à CRH qui projettent dans l'aire préoptique médiane, où s'exerce l'effet thermogène de la CRH, on retrouve les neurones à CRH du noyau de Barrington, du noyau du faisceau solitaire et du noyau du lit de la strie terminale. Il est encore tôt pour spéculer sur l'implication possible de ces populations de neurones dans la régulation du bilan d'énergie. Enfin, il existe deux sous-populations de neurones à CRH dans le PVH (zones dorsales et ventrales de la division parvocellulaire médiale du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus) (figure 3) projetant vers les centres sympathiques médullaires et dont le rôle dans la prise alimentaire et la dépense d'énergie n'a pu encore être clairement démontré.

Peptides de la famille de la CRH

Les peptides urotensine I et sauvagine, tout comme la CRH, sont thermogènes et anorexigènes [34]. L'efficacité thermogène relative de ces

neuropeptides est la suivante: sauvagine > CRH > urotensine I [34]. Récemment, des effets anorexigènes et thermogènes de l'urocortine ont aussi été mis en évidence. Les sites de ces actions semblent être le PVH et l'aire préoptique médiane, tout comme pour la CRH. En effet, l'injection d'urocortine dans ces noyaux induit des effets similaires à ceux de la CRH ovine.

Récepteurs de la CRH

Il est encore prématuré de conclure sur l'importance relative du CRH₁-R et du CRH_{2 α} -R dans les effets de la CRH sur le bilan d'énergie, d'autant plus qu'il pourrait exister d'autres types de récepteurs de la CRH dans le cerveau. Néanmoins, les résultats en faveur d'une implication directe du CRH₁-R sont plus nombreuses. D'abord, le CRH₁-R, contrairement au CRH_{2 α} -R, se retrouve dans les sites des actions anorexigènes (PVH) et thermogènes (l'aire préoptique médiane) de la CRH. De plus, la CRH ovine, dont l'affinité est beaucoup plus grande pour le CRH₁-R que pour le CRH_{2 α} -R, est l'un des plus puissants agonistes de la CRH pour induire l'anorexie et la thermogénèse. Enfin, les traitements tels que l'immobilisation ou la course sur tapis roulant, qui provoquent une anorexie dépendante de la CRH, induisent l'expression du gène du CRH₁-R dans le PVH [12]. En contrepartie, le rôle des récepteurs du CRH_{2 α} -R est appuyé par des observations montrant que l' α -hélicale-CRH₍₉₋₄₁₎, un antagoniste de la CRH avec une affinité plus grande pour le CRH_{2 α} -R que pour le CRH₁-R, est l'une des molécules les plus efficaces pour bloquer les effets anorexigènes et thermogènes attribués à la CRH [18, 19]. Cependant, l'action inhibitrice de l' α -hélicale-CRH₍₉₋₄₁₎ dans l'anorexie ou la thermogénèse dépendante de la CRH n'est manifeste qu'à des doses susceptibles d'entraîner une action antagoniste non négligeable sur le CRH₁-R.

Que l'urocortine, qui a plus d'affinité pour le CRH_{2 α} -R que la CRH elle-même [5], puisse produire un effet anorexigène plus intense que celui de la CRH de rat ne constitue pas en soi une preuve du rôle du CRH_{2 α} -R dans le contrôle de la prise alimentaire. En

effet, l'urocortine a aussi beaucoup d'affinité pour le CRH₁-R [5] et l'injection de ce neuropeptide produit un effet anorexigène dans le PVH pourtant dépourvu de CRH_{2α}-R. La présence du CRH_{2α}-R dans le VMH n'est pas non plus une preuve du rôle de ce récepteur dans les effets anorexigènes et thermogènes de la CRH, nonobstant le rôle établi du VMH dans le métabolisme énergétique [35]. Le VMH n'est pas une structure essentielle aux actions anorexigènes et thermogènes de la CRH, car sa destruction n'empêche pas les effets de la CRH [36].

La possibilité que le CRH_{2α}-R soit un site secondaire des actions anorexigènes et thermogènes de la CRH n'exclut pas son implication dans la régulation du bilan d'énergie. De fait, l'ARNm du CRH_{2α}-R du VMH est l'une des rares variables associées au système à CRH pouvant varier dans des conditions expérimentales affectant le bilan d'énergie (voir plus loin). Compte tenu du rôle du VMH dans le contrôle de la sécrétion d'insuline [35], il ne faudrait pas s'étonner que le CRH_{2α}-R influe sur le bilan d'énergie à travers la sécrétion d'insuline. Chez le rat obèse Zucker (*fa/fa*), l'injection intracérébroventriculaire de la CRH non seulement modifie le bilan d'énergie mais aussi diminue l'insulinémie [37]. En supposant que l'hypersécrétion d'insuline pourrait être à l'origine du développement de l'obésité [35], il n'est pas exclu que la CRH, outre ses effets directs sur la prise alimentaire et la dépense d'énergie, puisse affecter la régulation du bilan énergétique en diminuant la sécrétion d'insuline. Le fait que le VMH ne soit pas essentiel à l'action de la CRH sur le bilan énergétique [36] n'interdit pas sa participation à la régulation du bilan énergétique dans l'obésité.

CRH-BP

Des données récentes viennent de montrer le rôle de la CRH-BP dans la régulation du bilan d'énergie [38]. On a pu en effet atténuer le gain de poids du rat obèse Zucker en le traitant avec la CRH₍₆₋₃₃₎, fragment de la molécule de CRH qui lie et inhibe la CRH-BP sans stimuler pour autant les récepteurs de la CRH. Fait intéres-

sant, l'effet du CRH₍₆₋₃₃₎ sur la prise alimentaire a été relativement modeste, compte tenu de l'effet observé sur le gain de poids, ce qui suggère que la CRH-BP pourrait avoir une implication majeure dans le contrôle de la dépense d'énergie. Cette implication de la CRH-BP n'est pas étonnante quand on constate que l'efficacité de la sauvagine, de la CRH, de l'urocortine et de l'urotensine I (sauvagine > CRH > urocortine > urotensine I) à stimuler la thermogénèse après injection intracérébroventriculaire [34] est inversement proportionnelle à leur affinité (urotensine I > urocortine > CRH > sauvagine) pour la CRH-BP [5]. La grande affinité de l'urocortine pour la CRH-BP pourrait expliquer son faible potentiel thermogène après injection dans un ventricule latéral.

Interaction CRH-POMC

Plus d'un système à neuropeptide est vraisemblablement impliqué dans la régulation du bilan d'énergie. Parmi les systèmes autres que le système à CRH, les systèmes à neuropeptide Y et à POMC sont parmi les plus susceptibles de participer réellement au processus de régulation. Les indéniables actions sur la prise alimentaire et la dépense d'énergie de ces deux neuropeptides [39, 40], en particulier celles du POMC, sont d'ailleurs liées à celles de la CRH de façon relativement importante.

L'interaction des systèmes à CRH et à POMC est d'autant plus plausible qu'elle s'appuie sur des bases neuroanatomiques. La *figure 6* propose deux interactions CRH-POMC hypothétiques dans les contrôles de la prise alimentaire et de la thermogénèse. Le circuit contrôlant la prise alimentaire comprendrait les neurones à POMC du noyau arqué qui projettent jusque dans le noyau dorsomédian de l'hypothalamus, structure dotée de récepteurs de la mélanocortine (MSH) de type 4 (MC-4) [41] et renfermant des corps cellulaires de neurones à CRH qui projettent dans le PVH [30], où la CRH exerce son effet anorexigène [25]. Le MC-4 lie l' α -MSH, un des produits de la POMC, et son rôle dans la régulation du bilan d'énergie a été récemment mis en évidence [42]. Le circuit contrôlant la thermogénèse pourrait pour sa part

relier: (1) l'aire préoptique médiane, dans laquelle la CRH stimule la thermogénèse [26, 29]; (2) le noyau arqué, site des corps cellulaires des neurones à POMC; (3) le VMH, où est exprimé en abondance le récepteur de la mélanocortine de type 3 (MC-3) [43]; et (4) les voies sympathiques innervant le tissu adipeux brun. Le MC-3 lie le γ -MSH, dont l'importante dans l'effet thermogène de la CRH a été démontrée [28]. Des liens neuronaux entre l'aire préoptique médiane et le noyau arqué, le noyau arqué et le VMH *via* des neurones à POMC, le VMH et le système sympathique ont été identifiés.

CRH, corticostéroïdes, insuline et leptine

Le système à CRH possède non seulement une capacité propre à contrôler les entrées et les sorties d'énergie de l'organisme, mais est aussi réceptif à l'action des corticostéroïdes, de l'insuline et de la leptine. Des variations de ces hormones circulantes, sensibles aux variations des réserves énergétiques, pourraient constituer des signaux capables d'informer le cerveau de l'état des réserves corporelles d'énergie. Les effets des corticostéroïdes, de l'insuline et de la leptine sur le bilan d'énergie ont été abondamment discutés. Les corticostéroïdes favorisent le dépôt de graisse, alors que la leptine et l'insuline (en l'absence d'hypoglycémie) ont un effet opposé.

Corticostéroïdes et CRH

Des travaux réalisés chez l'animal ont suggéré une relation entre les corticostéroïdes et le système à CRH dans la régulation du bilan d'énergie. On a en effet démontré à maintes reprises l'efficacité de la surrenalectomie, un inducteur de la synthèse de la CRH dans le PVH [9], à enrayer le développement de l'obésité chez l'animal [44]. Des données récentes montrent aussi la capacité des corticostéroïdes de moduler l'expression des gènes des récepteurs de la CRH [7]. Ces derniers effets méritent d'autant plus d'attention qu'ils sont peut-être plus déterminants que celui des corticostéroïdes sur la synthèse de la CRH dans une relation potentielle entre les corticostéroïdes et le système à CRH

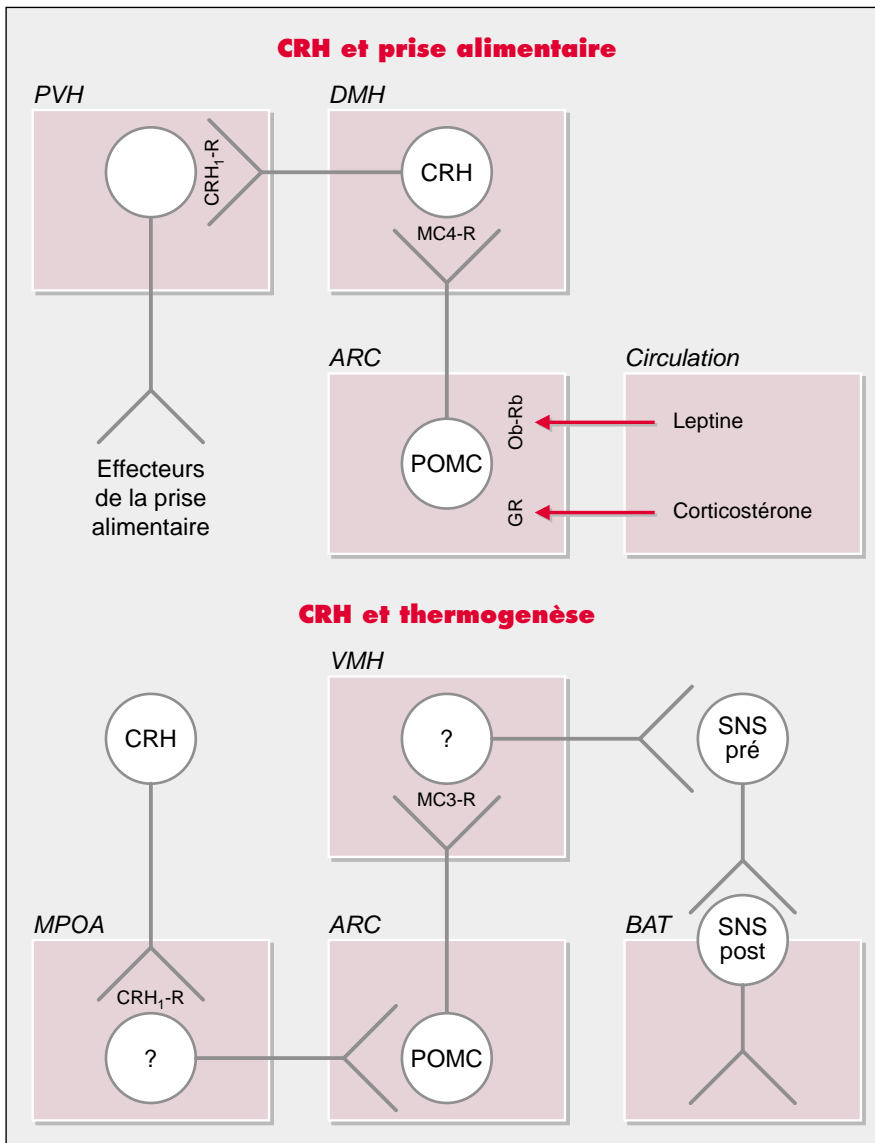


Figure 6. **Proposition de circuits neuronaux illustrant l'interaction corticolibérine (CRH) – proopiomélanocortine (POMC) dans les contrôles de la prise alimentaire et de la thermogénèse.** ARC: noyau arqué de l'hypothalamus; BAT: tissu adipeux brun; DMH: noyau dorsomédian de l'hypothalamus; MPOA: aire préoptique médiane; PVH: noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; SNS pré: neurone préganglionnaire du système nerveux sympathique; SNS post: neurone postganglionnaire du système nerveux sympathique; VMH: noyau ventromédian de l'hypothalamus; GR: récepteur des glucocorticoïdes.

réglant le bilan d'énergie. Pour être compatible avec leur effet sur le bilan d'énergie, les corticostéroïdes doivent inhiber la synthèse de la CRH. Or, l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la synthèse de la CRH ne semble se manifester que sur des neurones hypophysiotropes du PVH [9], dont la fonction n'est pas *a priori* la régulation du bilan d'énergie.

Leptine et CRH

Des données récentes obtenues chez le rat suggèrent que la leptine stimule l'activité du système à CRH [45]. On a en effet démontré, chez des animaux privés de nourriture, que l'injection centrale de leptine élève l'expression du gène de la CRH. Il faut cependant mentionner que cet effet, *a priori*

cohérent avec les effets amaigrissants de la leptine, a été observé dans la division parvocellulaire du PVH, suggérant une activation des neurones à CRH hypophysiotropes et une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope, et que ce dernier effet, parce qu'il favorise le développement de l'obésité, n'est pas particulièrement conciliable avec celui de la leptine.

En revanche, des données obtenues chez la souris *ob/ob* [46, 47], chez laquelle la sensibilité à la leptine est élevée, suggèrent que cette hormone diminue l'activité des neurones à CRH hypophysiotropes. En effet, des données récentes montrent que la leptine empêche l'augmentation de la sécrétion de la CRH qu'entraîne la perfusion d'hypothalamus isolé de souris avec un milieu à basse teneur en glucose [46]. Ces données sont tout à fait cohérentes avec celles de deux autres études qui montrent que la leptine empêche l'activation des neurones à CRH du PVH qu'induisent, chez des souris obèses *ob/ob*, le jeûne [47] et la surrénalectomie. La diminution de l'activité de l'axe corticotrope est compatible avec les effets amaigrissants de la leptine, une activité élevée de l'axe corticotrope étant, comme mentionné plus haut, associée au développement de l'obésité. C'est particulièrement le cas chez le rat *fa/fa* et la souris *ob/ob*, deux obésités génétiques associées à l'absence d'action de la leptine.

Un dernier effet de la leptine sur le système à CRH pouvant être compatible avec les effets de cette hormone sur le métabolisme énergétique est son action sur l'expression du gène du CRH_{2α}-R. En effet, la leptine stimule l'expression de ce gène dans le VMH. Que la leptine puisse réduire la sécrétion d'insuline en augmentant l'activité du système à CRH dans le VMH demeure une hypothèse plausible mais qui doit être vérifiée.

Insuline et CRH

Les effets de l'insuline sur le système à CRH n'ont pas été abondamment étudiés. A la suite de l'observation d'une diminution de la synthèse de la CRH dans le PVH de rats diabétiques [48], on a associé, peut-être précipitamment, l'effet anorexigène de l'insuline à une augmentation de l'activité du système à CRH hypophy-

siotrope. Récemment, nous avons observé une réduction de l'expression du gène du CRH_{2α}-R dans le VMH de rats diabétiques, ce qui indique que l'influence de l'insuline sur le système à CRH est compatible avec le rôle anticipé de la CRH dans la régulation du bilan d'énergie.

CRH, obésité et privation de nourriture

La démonstration d'effets anorexigènes et thermogènes de la CRH, nettement plus marqués chez le rat obèse que chez le rat maigre [37], laisse présager une diminution du tonus du système à CRH dans l'obésité et, plus généralement, dans les conditions de bilan énergétique positif.

Synthèse et sécrétion du CRH, activation des neurones à CRH

Les études du contenu cérébral d'ARNm du CRH, de l'activité sécrétrice hypophysaire de la CRH et de l'activité des différentes populations de neurones à CRH chez le rat obèse ou privé de nourriture ne permettent pas de conclure quant à l'existence d'une relation entre l'activité du système à CRH et la régulation du bilan d'énergie. La capacité sécrétrice hypophysaire chez le rat obèse *fa/fa* [49] néanmoins diminuée de même que l'ARNm de la CRH dans le PVH de rats privés de nourriture [50]. *A priori* compatible avec le rôle anticipé de la CRH dans la régulation du bilan d'énergie, la capacité sécrétrice hypophysaire réduite du rat obèse *fa/fa* pourrait n'être que le fruit d'une déplétion neuronale de CRH résultant d'une activité accrue des neurones à CRH hypophysiotropes. En effet, cette diminution survient sans changement parallèle de la synthèse de la CRH du PVH [49] et n'est pas compatible avec l'hypertrophie de la zone fasciculée du cortex surrénalien [51] du rat obèse *fa/fa*, vraisemblablement entraînée par l'hyperactivité de l'axe corticotrope. Chez l'animal obèse, le développement de l'obésité semble d'ailleurs conciliable avec l'activation plutôt qu'avec l'inhibition de l'axe corticotrope. Chez le rat normal, la privation de nourriture diminue l'expression de l'ARNm de la CRH [50]. Or, cette diminution, parce qu'elle

semble ne se produire que dans les neurones hypophysiotropes, pourrait ne pas jouer de rôle majeur dans la régulation du bilan d'énergie. La diminution pourrait n'être que la résultante d'une rétro-inhibition accrue de la synthèse de la CRH causée par l'élévation des corticostéroïdes qui fait suite à la privation de nourriture.

Chez le rat obèse *fa/fa* [52], et aussi chez la souris obèse *ob/ob* [47], la privation de nourriture met en évidence une stimulation marquée des neurones à CRH de plusieurs régions du cerveau. Chez le rat *fa/fa* [52], cette stimulation se manifeste en moins de trois heures de privation et se maintient durant au moins 24 heures. Après 12 heures de jeûne, à peu près tous les neurones à CRH du PVH expriment aussi en leur noyau la protéine Fos [52]. La réponse des animaux génétiquement obèses à la privation de nourriture contraste donc avec celle des animaux maigres, chez lesquels le jeûne diminue l'expression de la CRH dans le PVH [50]. L'élévation de la corticostérone semble associée, chez eux, à une diminution de la concentration de clairance de la corticostérone [53]. Dans l'obésité génétique animale, il est probable que l'élévation de la concentration de corticostérone soit engendrée par une stimulation centrale de sa sécrétion; les taux de clairance de la corticostérone dans cette forme d'obésité sont augmentés [54]. Bien qu'une stimulation des neurones à CRH hypophysiotropes soit cohérente avec l'action de la CRH dans la régulation du bilan d'énergie, la stimulation généralisée de presque toutes les populations de neurones à CRH, comme elle survient chez le rat obèse *fa/fa* [52], apparaît de son côté paradoxale, à moins que la prise de nourriture ne constitue une alternative pour réduire le *stress* dans certaines formes d'obésités.

Récepteurs de la CRH et CRH-BP

Des études sur l'expression des gènes codant pour les récepteurs de la CRH réalisées chez des rats maigres et obèses *fa/fa* montrent que l'obésité et la privation de nourriture diminuent l'expression de l'ARNm du CRH_{2α}-R dans le VMH. Des diminutions de l'expression du gène du

CRH_{2α}-R dans le VMH ont aussi été observées chez des rats diabétiques et chez des rats nouveau-nés issus de mères privées de nourriture durant la gestation [55]. Enfin, très récemment, nous avons observé que l'injection centrale de leptine pouvait augmenter l'expression du gène du CRH_{2α}-R dans le VMH. Tous les effets observés sur l'expression du CRH_{2α}-R dans le VMH semblent conciliables avec l'implication du système à CRH dans la régulation du bilan énergétique. Nous avons aussi récemment observé que la privation de nourriture pouvait augmenter l'expression de la CRH-BP dans l'aire préoptique médiane. Cette observation est non seulement compatible avec la fonction anticipée du système à CRH dans la régulation du bilan énergétique, mais aussi avec un rôle de la CRH-BP dans le contrôle de la thermogénèse [38].

Conclusion

Il semble de plus en plus évident que le système à CRH est impliqué dans la régulation du bilan énergétique. Ce système semble capable d'opposer prise alimentaire et thermogénèse à des variations des réserves d'énergie. Le système à CRH est anorexigène et thermogène et son activité semble modulée par certaines hormones circulantes telles que la leptine, l'insuline et les corticostéroïdes qui sont parmi les facteurs circulant les plus susceptibles d'informer le système nerveux central de l'état des réserves de graisse. Bien que l'implication du système à CRH soit probable, en particulier dans l'obésité, son mécanisme d'action demeure cependant largement inconnu. Il apparaît aussi évident que le système à CRH n'est pas le seul système neuronal impliqué dans la régulation du bilan d'énergie. A ce propos, la récente démonstration que l'intégrité du système à CRH [56] n'est pas essentielle à la régulation du bilan énergétique suggère l'existence de systèmes neuronaux redondants dans cette régulation. Aussi les études futures sur le rôle de la CRH dans la régulation du bilan d'énergie devront se faire dans un contexte de pluralité de systèmes impliqués. La *figure 7* résume de manière schématique le rôle du système à CRH dans le processus de régulation du

bilan d'énergie de la souris *ob/ob* en tenant compte des études revues dans cet article. La déficience en leptine observée chez la souris *ob/ob* pourrait favoriser le stockage d'énergie en augmentant l'activité de l'axe corticotrope tout en réduisant l'activité du système à CRH associée à la régulation du bilan d'énergie (CRH bilan d'énergie). Des données récentes suggèrent que la leptine inhibe l'activité de l'axe corticotrope [47] et stimule l'expression du CRH_{2α}-R. L'élévation de la corticostéronémie pourrait favoriser l'emmagasinage d'énergie en augmentant l'activité du système à neuropeptide Y [57] et en réduisant l'activité du système à POMC [58]. L'élévation de la corticostérone pourrait, en créant une résistance à l'insuline, inhiber les actions anorexigènes et thermogènes de l'insuline, beaucoup plus marquées en l'absence des corticostéroïdes [59]. Une corticostéronémie élevée et la résistance à l'insuline pourraient aussi contribuer directement à l'inhibition de l'activité du système CRH-bilan d'énergie ■

RÉFÉRENCES

1. Sawchenko PE, Swanson LW. Organization of CRF immunoreactive cells and fibers in the rat brain: immunohistochemical studies. In: De Souza EB, Nemeroff CB, eds. *Corticotropin-releasing factor: basic and clinical studies of a neuropeptide*. Boca Raton: CRC, 1990: 30-51.
2. Dieterich KD, Lehnert H, De Souza EB. Corticotropin-releasing factor receptors: an overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 65-82.
3. Vale W, Vaughan J, Perrin M. Corticotropin-releasing factor (CRF) family of ligands and their receptors. *Endocrinologist* 1997; 7: S3-9.
4. Behan DP, Desouza EB, Lowry PJ, Potter E, Sawchenko P, Vale WW. Corticotropin releasing factor (CRF) binding protein: a novel regulator of CRF and related peptides. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 362-82.
5. Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin MH, Lewis K, Sutton S, et al. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 1995; 378: 287-92.
6. Whitnall MH. Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 573-629.
7. Makino S, Schulkin J, Smith MA, Pacak K, Palkovits M, Gold PW. Regulation of corticotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain and pituitary by glucocorticoids and stress. *Endocrinology* 1995; 136: 4517-25.

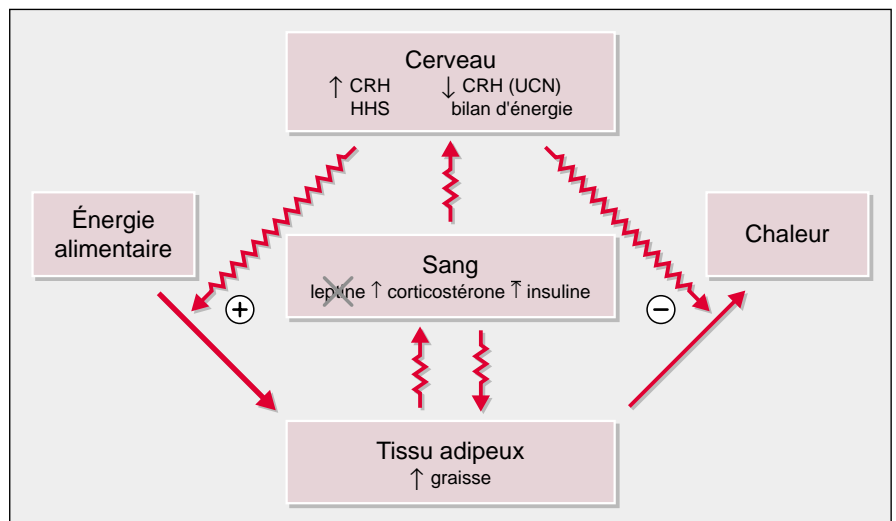


Figure 7. **La régulation du bilan énergétique chez la souris obèse *ob/ob*.** Les flèches pleines indiquent le flux d'énergie, les flèches brisées indiquent les relations entre les éléments impliqués dans la régulation du bilan d'énergie. ↑: élévation; ↓: diminution; ↑: élévation avec action réduite; +: stimulation; -: inhibition. CRH: corticolibérine; UCN: urocortine; HHS: axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

8. Pozzoli G, Bilezikjian LM, Perrin MH, Blount AL, Vale WW. Corticotropin-releasing factor (CRF) and glucocorticoids modulate the expression of type I CRF receptor messenger ribonucleic acid in rat anterior pituitary cell cultures. *Endocrinology* 1996; 137: 65-71.

9. Beyer HS, Matta SG, Sharp BM. Regulation of messenger ribonucleic acid for corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus and other brain sites of the rat. *Endocrinology* 1988; 123: 2117-23.

10. Rivest S, Rivier C. The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. *Endocrinol Rev* 1995; 16: 177-99.

11. Morgan JI, Curran T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes *fos* and *jun*. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 421-51.

12. Richard D, Rivest R, Naïmi N, Timofeeva E, Rivest S. Expression of corticotropin-releasing factor and its receptors in the brain of lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 1996; 137: 4786-95.

13. Koob GF. The behavioral neuroendocrinology of corticotropin-releasing factor, growth hormone-releasing factor, somatostatin, and gonadotropin-releasing hormone. In: Nemeroff CB, ed. *Neuroendocrinology*. Boca Raton: CRC, 1992: 353-64.

14. Rothwell NJ. Central effects of CRF on metabolism and energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 1990; 14: 263-71.

15. Glowa JR, Barrett JE, Russell J, Gold PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides* 1992; 13: 609-21.

16. Richard D. Involvement of corticotropin-releasing factor in the control of food intake and energy expenditure. *Ann NY Acad Sci* 1993; 697: 155-72.

17. Cabanac M, Richard D. Acute intraventricular CRF lowers the hoarding threshold in male rats. *Physiol Behav* 1995; 57: 705-10.

18. Rivest S, Richard D. Involvement of corticotropin-releasing factor in the anorexia induced by exercise. *Brain Res Bull* 1990; 25: 169-72.

19. Dagnault A, Ouerghi D, Richard D. Treatment with α -helical-CRF₍₉₋₄₁₎ prevents the anorectic effect of 17- β -estradiol. *Brain Res Bull* 1993; 32: 689-92.

20. Racotta IS, LeBlanc J, Richard D. The effect of caffeine on food intake in rats: involvement of corticotropin-releasing factor and the sympatho-adrenal system. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 887-92.

21. Uehara A, Sekuya C, Takasaki Y, Namiki M, Armura A. Anorexia induced by interleukin 1: involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* 1989; 257: R616-7.

22. Rothwell NJ. Cytokines and thermogenesis. *Int J Obes* 1993; 17: S98-101.

23. LeFeuvre RA, Aisenthal L, Rothwell NJ. Involvement of corticotropin-releasing factor (CRF) in the thermogenic and anorectic actions of serotonin (5-HT) and related compounds. *Brain Res* 1991; 555: 245-50.

24. Bovo S, Rouillard C, Richard D. Role of CRH in the effects of 5-HT-receptor agonists on food intake and metabolic rate. *Am J Physiol* 1996; 271: R1231-8.

25. Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. *Brain Res* 1988; 443: 63-9.

RÉFÉRENCES

26. Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA. Preoptic area injection of corticotropin-releasing hormone stimulates sympathetic activity. *Am J Physiol* 1990; 259: R799-806.
27. Olson BR, Drutarosky MD, Stricker EM, Verbalis JG. Brain oxytocin receptors mediate corticotropin-releasing hormone-induced anorexia. *Am J Physiol* 1991; 260: R448-52.
28. Rothwell NJ, Hardwick A, LeFeuvre RA, Crosby SR, White A. Central actions of CRF on thermogenesis are mediated by pro-opiomelanocortin products. *Brain Res* 1991; 541: 89-92.
29. Dagnault A, Richard D. Involvement of the medial preoptic area in the anorectic action of estrogens. *Am J Physiol* 1997; 272: R311-7.
30. Champagne D, Beaulieu J, Drolet G. CRFergic innervation of the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus: a tract tracing study. *J Neuroendocrinol* 1998; 10: 119-31.
31. Saper CB, Bjorbaek C, Flier JS, Elmquist JK. Intravenous leptin activates neurons projecting to the paraventricular hypothalamic nucleus. *Soc Neurosci Abs* 1997; 23: 145.
32. Rivest S, Richard D. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions do not prevent anorectic effect of exercise in male rats. *Am J Physiol* 1990; 259: R579-84.
33. Bovetto S, Richard D. Lesion of the central nucleus of amygdala promotes fat gain without preventing effect of exercise on energy balance. *Am J Physiol* 1995; 269: R781-6.
34. LeFeuvre RA, Rothwell NJ, White A. A comparison of the thermogenic effects of CRF, sauvagine and urotensin-I in the rat. *Horm Metab Res* 1989; 21: 525-6.
35. Penicaud L, Cousin B, Leloup C, Atef N, Casteilla L, Ktorza A. Changes in autonomic nervous system activity and consecutive hyperinsulinaemia: respective roles in the development of obesity in rodents. *Diabetes Metab* 1996; 22: 15-24.
36. Arase K, Shargill MS, Bray GA. Effects of intraventricular infusion of corticotropin-releasing factor on VMH-lesioned obese rats. *Am J Physiol* 1989; 256: R751-6.
37. Rohner-Jeanrenaud F, Walker CD, Greco-Perotto R, Jeanrenaud B. Central corticotropin-releasing factor administration prevents the excessive body weight gain of genetically obese (fa/fa) rats. *Endocrinology* 1989; 124: 733-9.
38. Heinrichs SC, Lapsansky J, Behan DP, Chan RKW, Sawchenko PE, Lorang M, Ling N, Vale WW, De Souza EB. Corticotropin-releasing factor-binding protein ligand inhibitor blunts excessive weight gain in genetically obese Zucker rats and rats during nicotine withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 15475-80.
39. Dryden S, Frankish H, Wang Q, Williams G. Neuropeptide Y and energy balance: one way ahead for the treatment of obesity? *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 293-308.
40. Mountjoy KG, Wong J. Obesity, diabetes and functions for proopiomelanocortin-derived peptides. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 128: 171-7.
41. Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1298-308.
42. Huszar D, Lynch CA, FairchildHuntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-41.
43. Roselli-Rehffuss L, Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Low MJ, Tatro JB, Entwistle ML, Simerly RB, Cone RD. Identification of a receptor for γ -melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 8856-60.
44. Romsos DR. Energy balance: role of adrenal gland secretions. In: Young KW, Cha LY, Yull LK, Soon JJ, He KS, eds. *Proceedings of the 14th International Congress of Nutrition*. Seoul: 1991: 129-32.
45. Schwartz M, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-6.
46. Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schoner B, Stephens TW, Flier JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997; 138: 3859-63.
47. Huang Q, Rivest R, Richard D. Effect of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. *Endocrinology* 1998; 139: 1524-32.
48. Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 1995; 44: 147-51.
49. Plotsky PM, Thirivikraman KV, Watts AG, Hauger RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in the Zucker obese rat. *Endocrinology* 1992; 130: 1931-41.
50. 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.
51. Bestetti GE, Abramo F, Guillaumegentil C, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B, Rossi GL. Changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis of genetically obese fa/fa rats – a structural, immunocytochemical, and morphometrical study. *Endocrinology* 1990; 126: 1880-7.
52. Timofeeva E, Richard D. Functional activation of CRH neurons and expression of the genes encoding CRH and its receptors in food-deprived lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Neuroendocrinology* 1997; 66: 327-40.
53. Woodward CJH, Hervey GR, Oakey RE, Whitaker EM. The effects of fasting on plasma corticosterone kinetics in rats. *Br J Nutr* 1991; 66: 117-27.
54. White BD, Corll CB, Porter JR. The metabolic clearance rate of corticosterone in lean and obese male Zucker rats. *Metabolism* 1989; 38: 530-6.
55. Eghbal-Ahmadi M, Hatalski CG, Avishai-Eliner S, Baram TZ. Corticotropin releasing factor receptor type II (CRF2) messenger ribonucleic acid levels in the hypothalamic ventromedial nucleus of the infant rat are reduced by maternal deprivation. *Endocrinology* 1997; 138: 5048-51.
56. Muglia L, Jacobson L, Dikkes P, Majzoub JA. Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need. *Nature* 1995; 373: 427-32.
57. Chen HL, Romsos DR. Dexamethasone rapidly increases hypothalamic neuropeptide γ secretion in adrenalectomized ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996; 34: E151-8.
58. Iredale PA, Duman RS. Glucocorticoid regulation of corticotropin-releasing factor (1) receptor expression in pituitary-derived AtT-20 cells. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 794-9.
59. Chavez M, Seeley RJ, Green PK, Wilkinson CW, Schwartz MW, Woods SC. Adrenalectomy increases sensitivity to central insulin. *Physiol Behav* 1997; 62: 631-4.
60. Richard D, Boily P, Dufresne MC, Lecompte M. Energy balance and facultative diet-induced thermogenesis in mice fed a high-fat diet. *Can J Physiol Pharmacol* 1988; 66: 1297-302.

Les Universités Paris 5 et Paris 7 organisent

sous la responsabilité de P. Bonfils et P. Tran Ba Huy

DIPLOME INTERUNIVERSITAIRE

PHYSIOPATHOLOGIE et EXPLORATIONS des FONCTIONS SENSORIELLES ORL

L'enseignement est réparti sur 5 séminaires de 3 jours.

Il est ouvert aux ORL installés, aux DEA et Thésards en Neurosciences, aux Ingénieurs en Biotechnologies, aux Audioprothésistes.

Renseignements et inscriptions : Joëlle Lenoir, service de la scolarité, Faculté Lariboisière-St-Louis, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris et Chantal Barbier, secrétariat ORL, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris (Tél. : 01 49 95 80 57).

Summary

Role of the CRH system in the regulation of energy balance

The corticotropin-releasing hormone (CRH) system has emerged in recent years as one of the neuronal systems most susceptible of playing a genuine role in the regulation of energy balance. The CRH system whose most recognized action is the control of the pituitary-adrenal axis, has also been implicated in the control of food intake and energy expenditure. CRH has been reported to be involved in the anorectic effects of treadmill running, restraint stress, estradiol, and caffeine, as well as in the thermogenic actions of serotonergic agonists and some cytokines. It appears more and more evident that some of the various components of the CRH system could be sites of action for leptin, insulin and corticosteroids, three hormones whose plasma variations could signal the brain as to the status of energy reserves. Finally, evidence is accumulating which suggests that the tone of the CRH system could be reduced in obesity and perhaps more generally in conditions promoting energy deposition. Indeed, recent data have shown that both obesity and food deprivation could reduce the levels of the CRH type 2 receptor in the ventromedial hypothalamic nucleus and increase the expression of the CRH-binding protein in the preoptic area, two adaptations susceptible of reducing the activity of the CRH system.

