

Leptine : du gène à l'application thérapeutique

Le résultat spectaculaire du traitement par l'hormone recombinante d'une jeune patiente déficiente en leptine (*m/s* 1997, n°10, p.1201) vient d'être rapporté dans le *New England Journal of Medicine* [1]. Une injection sous-cutanée journalière de leptine a été administrée à cette enfant de 9 ans, à une dose calculée pour obtenir un pic de concentration équivalent au 1/10 de la concentration normale pour son âge et sa composition corporelle. Ce traitement a très rapidement normalisé la prise alimentaire et conduit à une baisse du poids corporel de 94 à 78 kg sur un an aux dépens de la masse grasse. L'apparition d'anticorps non neutralisants après 2 mois n'a pas altéré l'efficacité remarquable du traitement. Malgré le problème latent des doses nécessaires pour maintenir un poids normal lorsqu'il sera atteint, ces observations démontrent la valeur thérapeutique de la leptine chez les individus déficients, dont cinq sont connus à ce jour (*m/s* 1998, n°3, p.349).

Des résultats beaucoup plus décevants ont été obtenus au cours des essais d'administration de leptine chez des individus normaux ou obèses (voir *m/s* n°8/9, août-septembre 1998). Seules de très fortes doses, élevant 20 à 30 fois les concentrations sanguines, ont entraîné une baisse de poids corporel. La leptine n'est donc pas l'hormone qui rend « mince », comme le suggère son nom. Au contraire, son rôle physiologique principal serait d'indiquer au cerveau un apport calorique insuffisant, par le biais d'une baisse des concentrations circulantes. Le seuil de leptine au-dessous duquel les mécanismes compensatoires sont mis en route semble être déterminé génétiquement et variable suivant l'âge. Toute augmentation de leptinémie au-delà de ce seuil n'exercerait que peu

d'effet sur l'homéostasie énergétique, sauf à atteindre des doses supraphysiologiques. D'où l'idée qu'un traitement par la leptine serait plus approprié en accompagnement des régimes hypocaloriques, dans l'espoir de « masquer » la balance énergétique négative et donc d'améliorer l'hypométabolisme et l'hyperphagie qui résultent de la perte de poids [2].

La lipodystrophie congénitale généralisée constitue une autre cible thérapeutique pour la leptine. Les patients atteints présentent une absence quasi totale de tissu adipeux, un diabète sévère, une hyperlipidémie et une accumulation de triglycérides dans le foie. Récemment, deux modèles murins de lipodystrophie ont été obtenus. Ces animaux présentent des taux de leptine circulante extrêmement bas, dus à l'absence de tissu adipeux [3, 4]. Lorsqu'ils sont ramenés au niveau normal par administration de leptine, la glycémie et l'insulinémie se normalisent et la concentration des triglycérides dans le foie redevient pratiquement normale [5]. L'amélioration majeure de l'état métabolique n'a pas lieu chez les animaux dont la prise alimentaire est restreinte, ce qui indique un effet de la leptine indépendant de son action satiétogène. Ces résultats sont en tous points comparables à ceux obtenus chez la souris *ob/ob*, dépourvue de leptine fonctionnelle, à ceci près que la réduction du poids corporel chez ces dernières s'accompagne d'une fonte spectaculaire du tissu adipeux, qui n'a pas lieu chez les animaux lipodystrophiques.

Ces observations soulèvent la question des relations entre l'insuline et la leptine, objet de nombreuses controverses. Un consensus semble apparaître en faveur d'un effet stimulateur de la leptine sur l'utilisation du glucose

Plus précisément, la leptine exerce un effet synergique avec l'insuline sur le captage du glucose dans plusieurs tissus insulino-sensibles. Cet effet serait central passant par le système nerveux sympathique [6]. La diminution du contenu intracellulaire en lipides dans certains tissus, *via* une stimulation de la β -oxydation, pourrait aussi concourir à l'effet bénéfique de la leptine sur l'insulino-résistance [7]. Ces observations chez l'animal soulèvent l'espoir d'un traitement antidiabétique chez les patients lipodystrophiques et ouvre de nouveaux champs d'application thérapeutique pour la leptine.

Michèle Guerre-Millo

Inserm U. 465, Institut biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

1. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, *et al.* Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 879-84.
2. Rosenbaum M, Leibel RL. The role of leptin in human physiology. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 913-5.
3. Moitra J, Mason MM, Olive M, *et al.* Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev* 1998 ; 12 : 3168-81.
4. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, *et al.* Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev* 1998 ; 12 : 3182-94.
5. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999 ; 401 : 73-6.
6. Haque MS, Minokoshi Y, Hamai M, Iwai M, Horiuchi M, Shimazu T. Role of the sympathetic nervous system and insulin in enhancing glucose uptake in peripheral tissues after intrahypothalamic injection of leptin in rats. *Diabetes* 1999 ; 48 : 1706-12.
7. Unger RH, Zhou YT, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 2327-32.