

via la leptine et l'insuline, définit une boucle de régulation bidirectionnelle entre le tissu adipeux et la cellule  $\beta$ . L'obésité est souvent associée à un diabète non insulino-dépendant, dont l'origine la plus probable est une augmentation de la résistance des tissus à l'insuline. Dans une situation d'obésité, les résultats décrits permettent de suggérer qu'une surproduction de leptine par le tissu adipeux en excès peut modifier directement la sécrétion d'insuline, et ainsi contribuer au développement du syn-

drome diabétique. Dans un contexte physiologique normal, durant le jeûne en particulier, la leptine, même si elle est peu abondante, pourrait avoir une mission de contrôle sur la sécrétion d'insuline en maintenant les cellules  $\beta$  dans un état hyperpolarisé. Cette inhibition « tonique » pourrait alors être levée par l'ingestion des nutriments et les facteurs digestifs libérés après le repas.

B.A.

1. Guerre-Millo M. Les facteurs régulateurs du gène *ob*. *Med Sci* 1996; 12: 383-5.
2. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-6.
3. Kieffer TJ, Scott Heller R, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive  $K^+$  channels in pancreatic  $\beta$  cells. *Diabetes* 1997; 46: 1087-93.
4. Guerre-Millo M. Le récepteur de la leptine appartient à la famille des récepteurs de cytokines. *Med Sci* 1996; 12: 386-7.
5. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6083-6.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La mutation du gène de la leptine existe aussi chez l'homme... et ne l'épargne pas!** En clair, elle conduit à une obésité extrêmement sévère et précoce ! Victimes, deux cousins germains (âgés de 2 et 8 ans) d'une famille anglaise d'origine pakistanaise à forte endogamie [1]. Ayant tous deux un poids normal à la naissance, les enfants manifestent très tôt une hyperphagie sévère et une insatiabilité permanente, et deviennent rapidement obèses (86 kg à 8 ans et 29 kg à 2 ans). Alors que leur glycémie est normale à jeun, le plus âgé présente une hyperinsulinémie prononcée. Déjà alertée par leur très faible leptinémie, l'équipe anglaise à l'origine de cette étude découvre une mutation homozygote unique et identique du gène de la leptine chez ces deux sujets obèses, précisément par délétion d'un nucléotide

G au codon 133 du gène. Cette mutation interrompt le cadre de lecture et code pour une protéine tronquée, contenant 14 acides aminés mutés, devenue inapte à être sécrétée. On n'a trouvé quasiment aucun signe clinique autre que l'obésité: la croissance en taille est normale; l'axe hypothalamo-hypophysaire est discrètement anormal, avec une augmentation légère de la TSH. Chez les parents et un frère hétérozygotes pour la mutation, aucune obésité n'est apparue et la leptinémie est normalement corrélée à la masse adipeuse. Ces résultats apportent pour la première fois la preuve que la leptine, chez l'homme, est un important régulateur de l'équilibre énergétique. La seule mutation du gène de la leptine semble capable d'entraîner une obésité chez l'homme, comme cela est le cas de la souris *ob/ob* (*m/s*

*n° 12, vol. 10, p. 1337*). Mais c'est vraisemblablement une cause rare d'obésité chez l'homme car c'est la première fois qu'elle est retrouvée [2]. En fait, la leptinémie est aussi un marqueur de la masse adipeuse, habituellement très élevée chez l'obèse. On attend avec impatience les résultats du traitement qu'on ne manquera sans doute pas d'entreprendre: la leptine humaine recombinante guérira-t-elle, et dans quel délai, ces enfants comme elle le fait chez les souris? Leur permettra-t-elle de connaître une puberté normale, la leptine semblant aussi nécessaire à la maturité sexuelle?

[1. Montague CT, *et al.* *Nature* 1997; 387: 903-8].

[2. Guy-Grand B. *Med Sci* 1996; 12: 881-4.]