

Leptine

La leptine est une hormone protéique de 16 kDa, produit du gène *Ob* mis en évidence chez la souris. Celle-ci, lorsqu'elle est homozygote pour ce gène *Ob*, présente une importante obésité, une hyperphagie, une résistance à l'insuline et une stérilité.

Chez l'homme, ce gène est localisé sur le chromosome 7q31 et s'exprime de façon ubiquitaire. Le lieu de synthèse prédominant de la leptine est le tissu adipeux blanc sous-cutané, mais aussi le placenta et l'estomac.

La leptine agit grâce à un récepteur (Ob-R) qui est membre de la famille des récepteurs des cytokines, mais dont il existe plusieurs formes selon le modèle animal et le tissu.

Le rôle de cette hormone dans la régulation du poids chez l'homme a été mis en évidence par une mutation homozygote au codon 133 du gène, qui synthétise alors une protéine tronquée inapte à être sécrétée. Les sujets homozygotes, normaux à la naissance, présentent une obésité massive évaluée grâce au BMI (*body mass index*), qui peut atteindre 65,5, les valeurs normales se situant entre 20 et 25. Cet index est calculé selon la formule suivante :

$$\text{BMI} = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)}^2$$

Développée dès les premiers mois de la vie, cette obésité s'associe à des troubles du comportement alimentaire.

La leptine module donc le contrôle de la masse grasse en régulant la prise alimentaire ; réduisant la sensation de faim et la dépense d'énergie, elle est appelée hormone de la « satiété », et reflète l'état des réserves lipidiques. La régulation des gènes impliqués dans le contrôle de la masse grasse possède un fort degré de précision, permettant à l'individu de maintenir constante sa masse corporelle en adaptant en permanence son apport alimentaire à ses besoins énergétiques. Ainsi, la leptine permettrait l'évaluation du stock, en informerait l'hypothalamus et autoriserait le déclenchement des modifications métaboliques via l'insuline, le cortisol, la thermorégulation...

Physiologiquement, son taux est plus élevé chez la femme que chez l'homme, à poids égal, en rapport avec la différence de proportion et de répartition de la masse grasse entre les deux sexes.

Elle suit un rythme nyctéméral avec un maximum entre 0 et 8 heures du matin et un minimum en fin d'après-midi. Les sujets obèses présentent un taux plus élevé de leptine d'environ 50 % puisque, synthétisée par l'adipocyte, elle est le reflet de la masse grasse. Tout résultat de leptine ne peut être interprété que s'il est

rapporté au BMI de l'individu ou, mieux, à sa masse grasse réelle.

L'absence ou l'inefficacité de la leptine conduisent donc à l'obésité ; cependant, les obésités par déficit génétique en leptine n'ont été qu'exceptionnellement décrites (3 familles au monde).

Les concentrations élevées de l'hormone chez les obèses évoquent plutôt une résistance à la protéine circulante, résistance devenant de plus en plus prononcée avec les différents degrés de surcharge pondérale. Ce mécanisme serait similaire à celui de la résistance à l'insuline.

L'expression des protéines et/ou des gènes du système leptine/récepteur pourrait alors être altérée, la cascade intracellulaire consécutive à l'activation du récepteur de la leptine pourrait être déficiente au point de manquer d'efficacité pour réguler l'équilibre orexigènes/anorexigènes et la dépense énergétique. Le polymorphisme de ces gènes et de son récepteur explique les prédispositions familiales à l'obésité.

L'hypothalamus est nettement la cible de la leptine pour son action sur la satiété, mais d'autres isoformes du récepteur sont exprimées sur les tissus périphériques, dont hépatocytes et cellules β des îlots de Langerhans.

Par ce fait, la leptine régule la sécrétion d'insuline au niveau du pancréas, et accroît ainsi l'utilisation du glucose au niveau des organes cibles.

Il a été démontré que l'injection de leptine à des diabétiques diminue leur glycémie. L'hypothèse actuelle est que l'hyperglycémie de l'obèse pourrait être due à un effet suppresseur de la leptine sur l'insulinosécrétion pancréatique induite par le glucose de l'alimentation.

Au-dessus d'un BMI normal, la leptine augmente beaucoup plus vite en fonction de l'augmentation de poids chez la femme que chez l'homme, montrant le rôle des hormones sexuelles.

Chez les femmes, une obésité marquée est souvent associée à une dysménorrhée et à une infertilité ; les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques souffrent d'obésité, d'oligoaménorrhée, possèdent un ratio élevé LH/FSH et présentent une hyperandrogénie.

Par ailleurs, l'anorexie mentale induit une freination, voire une suppression du fonctionnement de l'axe hypothalamo-pituitaire et gonadique.

Il existerait un lien entre leptine et hormones thyroïdiennes et hormone de croissance ; chez la fillette, c'est la leptine qui déclencherait la puberté, davantage liée à la masse grasse qu'au profil hormonal.

En revanche, aucune différence n'est notée au cours du traitement substitutif de la ménopause à BMI égal.

Plus récemment a été mise en évidence la preuve d'un contrôle central de la masse osseuse par la leptine par une voie métabolique différente de celle existant sur le poids. La leptine agirait par voie centrale, probablement via son récepteur hypothalamique.

Enfin, la leptine augmenterait dans les phénomènes infectieux, pouvant rendre compte de l'anorexie associée. Cette infection induirait une expression du gène

Ob, probablement par l'intermédiaire du TNF et de l'IL1, et créerait un état de fausse satiété.

La leptine est mesurée par technique radioimmunologique. Les valeurs usuelles sont : 2 à 6 ng/ml chez l'homme et 4 à 12 ng/ml chez la femme.



Levy D, Chambaz J, Coussieu C.
Quand et comment évaluer la leptinémie ?
Rev Fr Lab 2001 ; 31/334 : 71-80.