

## LEPTINE

### DEFINITION

La leptine est une hormone polypeptidique de 16 kDa principalement synthétisée par les adipocytes et, dans une moindre mesure, par le placenta et les cellules épithéliales mammaires chez la femme allaitante.

**Synonyme :** protéine OB.

### BIOPATHOLOGIE

#### ■ SYNTHÈSE, SÉCRETION, MÉTABOLISME

Chez l'homme, la leptine est codée par le gène *obese* ou *ob* situé sur le chromosome 7. Des mutations non sens à l'origine d'une absence de synthèse de leptine ont été décrites chez les souris obèses homozygotes *ob/ob*. Chez l'homme, on n'observe pas de mutation du gène *ob*. Les sujets minces ou obèses ont des gènes identiques. Les seules mutations observées sont, au contraire, conservatrices. Ceci semble en faveur d'une résistance endogène à la leptine chez le sujet obèse.

La synthèse de la leptine est régulée par de nombreux facteurs, hormonaux et non hormonaux. Les facteurs stimulants sont, à la fois chez le rongeur et l'homme, la suralimentation, l'insuline, les glucocorticoïdes. Les inhibiteurs sont le jeûne, l'AMPc et les agonistes adrénergiques.

La leptine est sécrétée de façon pulsatile et sa sécrétion suit un rythme circadien inverse de celui de l'ACTH et du cortisol avec un pic peu après minuit et un minimum en début d'après-midi. La demi-vie sérique de la leptine est d'environ 1 h 30, mais sa demi-vie plasmatique est comprise entre 12 et 14 heures en raison d'un mécanisme d'élimination par voie rénale différent selon que la leptine circule sous forme libre ou partiellement liée.

#### ■ PHYSIOLOGIE

Les premières études réalisées ont décrit la leptine comme un facteur de satiété, capable d'informer l'hypothalamus de l'état des réserves adipeuses, contribuant ainsi au contrôle du poids corporel et de l'équilibre énergétique. Mais la leptine est également impliquée dans la régulation de la fonction gonadique et celle du métabolisme osseux.

Physiologiquement, la leptine agit en se fixant sur un récepteur (Ob-R) codé par un gène dont l'épissage alternatif conduit à l'expression de plusieurs formes (polymorphisme génétique). La forme longue (Ob-Rb) est principalement localisée dans les centres hypothalamiques régulant le comportement alimentaire

et le métabolisme énergétique : l'augmentation de la masse grasse stimule la synthèse de leptine par les adipocytes et l'élévation de la concentration sérique de leptine a pour effet l'inhibition de la prise alimentaire et la stimulation des mises en réserve énergétique. Inversement, lorsque la masse adipeuse diminue, la sécrétion de leptine est réduite, la sensation de faim apparaît, associée à une réduction des dépenses énergétiques.

Les récepteurs de la leptine de forme courte ou tronquée sont localisés surtout dans les poumons, les reins et les îlots de Langerhans du pancréas. Ceci pourrait expliquer l'association fréquente du diabète de type 2 et de l'obésité. Toutefois, les relations entre insuline et leptine sont complexes : l'insuline accroît la production de leptine, tandis que la leptine inhibe la sécrétion d'insuline induite par le glucose alimentaire. Une hypothèse est que l'excès de leptine circulante, chez le sujet obèse, participe à l'hyperglycémie, en contribuant au développement de l'insulinorésistance et, éventuellement, en réduisant l'insulinosécrétion.

Une diminution de la concentration sérique de leptine, secondaire à une diminution de la masse grasse, est associée à une activation de l'axe corticotrope et à une réduction des fonctions thyroïdiennes (par diminution de la synthèse de TRH) et reproductrices (altération du développement pubertaire et de la fertilité).

La leptine participe à la régulation de l'hématopoïèse (action stimulante) et du système immunitaire. Elle est également un puissant inhibiteur de la formation osseuse (action anti-ostéogénique).

Au cours de la grossesse, elle joue un rôle dans la croissance du fœtus et du placenta car il existe une très forte corrélation entre la concentration de leptine dans le sang du cordon et le poids du nouveau-né à la naissance, quel que soit le sexe.

### INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage de la leptine est actuellement du domaine de la recherche : étude de la physiopathologie des désordres alimentaires, de certains types de diabète, d'infertilité ou de retard pubertaire.

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

#### ■ RENSEIGNEMENTS NECESSAIRES

Il est nécessaire de préciser la taille, le poids, l'âge du patient et, pour les enfants, le stade pubertaire. En effet, les résultats seront interprétés en fonction des valeurs de référence qui doivent tenir compte de ces éléments.

## METHODES DE DOSAGE

La leptine est dosée par une technique immunologique, utilisant un traceur marqué par une enzyme (immuno-enzymo-dosage) ou par un isotope radioactif (radioimmuno-dosage).

## VALEURS DE REFERENCE

Elles doivent prendre en compte le sexe, l'index de masse corporelle (IMC) et le stade pubertaire chez l'adolescent.

A titre indicatif, chez des sujets dont l'IMC est compris entre 18 et 25, les valeurs de référence (dosage par RIA) sont :

- Chez les femmes : moyenne : 7,4 ng/ml avec un écart-type de 3,7 ng/ml,
- Chez les hommes : moyenne : 3,8 ng/ml avec un écart-type de 1,8 ng/ml.

## VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

### ■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les concentrations de leptine varient au cours du nyctémère selon un rythme inverse de celui de l'ACTH et du cortisol, avec un pic peu après minuit et un minimum en début d'après-midi. Elles varient en fonction du poids et sont corrélées à l'index de masse corporelle (IMC ou BMI, *Body Mass Index*) et l'index de masse grasse.

Lorsque les concentrations de leptine sont exprimées en fonction de l'adiposité, il existe une différence entre les filles et les garçons. De même, à IMC équivalent, la concentration sérique/plasmatique de leptine est plus élevée chez la femme que chez l'homme (effet suppresseur de la testostérone ou stimulant des estrogènes). Elle augmente 2,5 fois plus vite chez les femmes que chez les hommes par unité d'IMC.

Aussi bien chez les sujets minces qu'obèses ou diabétiques, la leptine ne varie pas en période postprandiale et ne semble pas stimulable par une sécrétion aiguë d'insuline. Elle ne varie donc pas au cours de l'hyperglycémie provoquée. En revanche, l'hyperinsulinisme entraîne une augmentation de la leptine.

### ■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Chez les sujets obèses, les concentrations sériques/plasmatiques de leptine sont généralement plus élevées d'environ 50 % que chez les sujets non obèses. La résistance à la leptine semble être un facteur primordial car jusqu'à présent, un défaut de production de la leptine n'a pas été démontré chez les obèses.

Etant donné ses nombreuses actions physiologiques, la leptine n'est pas seulement impliquée dans le domaine

de l'obésité. Certaines anomalies de la puberté sont liées à des anomalies génétiques portant sur le gène de la leptine ou du récepteur de la leptine. Il en est de même de certaines infertilités inexplicables qui pourraient être liées à la leptine.

Une diminution des concentrations sériques/plasmatiques de leptine peut être observée chez les femmes maigres, associée à une aménorrhée à l'origine d'infertilité. Inversement, il peut exister chez certaines femmes obèses, une dysménorrhée avec infertilité, associée à des concentrations élevées de leptine circulante.

Une augmentation des concentrations sériques de leptine a été observée au cours d'infections, ce qui pourrait expliquer l'anorexie qui leur est généralement associée.

L'implication de la leptine dans la régulation de nombreuses fonctions endocrines doit aujourd'hui être précisée par des études complémentaires.

Si pour l'immense majorité des patients obèses non-déficients en leptine, les essais cliniques réalisés jusqu'à présent avec la leptine ne montrent pas d'effet significatif par rapport au placebo (ou d'effet supplémentaire par rapport à un régime hypocalorique), un espoir subsiste cependant dans des états de balance énergétique négative, liés à une déficience relative en leptine, comme la lipodystrophie. Dans ce cas, un traitement substitutif avec de la leptine exogène améliore le contrôle de la glycémie et la dyslipidémie.

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Dumas F., Le Maire V., *Leptine*, Cahier de formation Biochimie, tome IV, Bioforma, Paris, 1999 :121-123.
- Bernard-Poenaru O., *La leptine*, Immunoanal Biol Spe; 1999; 14:108-112.
- Baudin G., *La leptine. Description, rôle physiologique. Utilité diagnostique et thérapeutique*, Revue de l'ACOMEN, 2000; 6 :28-32.
- Mercer J. (traduit par Epelbaum J. Le rôle neurotrophe de la leptine: une découverte non programmée pour la programmation neurodéveloppementale. Société de Neuroendocrinologie et British Society of neuroendocrinology 2011.

[http://www4.inra.fr/var/internet4\\_national\\_societeneuroendoc\\_rino/storage/htmlarea/PDF/Breves/Breve34.pdf](http://www4.inra.fr/var/internet4_national_societeneuroendoc_rino/storage/htmlarea/PDF/Breves/Breve34.pdf)