



en tant que cible thérapeutique d'intérêt pour traiter les dyskinésies et les fluctuations de la réponse thérapeutique à la L-dopa. Une stratégie de thérapie génique requérant l'utilisation de vecteurs viraux n'est toutefois pas privilégiée pour développer un nouveau traitement. Nous avons donc adopté une stratégie de crible pharmacologique pour identifier de petites molécules mimant l'action de GRK6. Au-delà des effets bénéfiques potentiels dans les dyskinésies induites par la L-dopa, ce type d'approche pourrait avoir un intérêt dans d'autres troubles neuropsychiatriques associés à une hyperdopaminergie comme la schizophrénie et l'addiction aux psychostimulants. ♦

GRK6, a new therapeutic approach to alleviate L-dopa-induced dyskinesia

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Thibault D, Kortleven C, Fasano C, et al. Découvertes récentes sur la fonction et la plasticité des voies dopaminergiques du cerveau. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 165-70.
2. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969 ; 280 : 337-45.
3. Aubert I, Guigoni C, Hakansson K, et al. Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 17-26.
4. Guigoni C, Doudnikoff E, Li Q, et al. Altered D1 dopamine receptor trafficking in parkinsonian and dyskinesic non-human primates. *Neurobiol Dis* 2007 ; 26 : 452-63.
5. Berthet A, Porras G, Doudnikoff E, et al. Pharmacological analysis demonstrates dramatic alteration of D1 dopamine receptor neuronal distribution in the rat analog of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 4829-35.
6. Bezard E, Gross CE, Qin L, et al. L-DOPA reverses the MPTP-induced elevation of the arrestin2 and GRK6 expression and enhanced ERK activation in monkey brain. *Neurobiol Dis* 2005 ; 18 : 323-35.
7. Ahmed MR, Berthet A, Bychkov E, et al. Lentiviral overexpression of GRK6 alleviates L-dopa-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 28ra28.
8. Métayé T, Perdrisot R, Kraimps JL. GRK et arrestines : la piste thérapeutique ? *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 537-43.

NOUVELLE

La leptine, nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du diabète ?

Camille Vatie, Jacqueline Capeau, Corinne Vigouroux

Faculté de médecine, site Saint-Antoine,
Paris 6 Pierre et Marie Curie,
Centre de recherche Saint-Antoine, Inserm UMR S 938,
27, rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France.
camille.vatier@inserm.fr

► La leptine est une adipokine produite proportionnellement au degré d'adiposité. On connaît son rôle anorexigène, mais elle a aussi des effets pléiotropes qui modulent le métabolisme glucido-lipidique. Le traitement substitutif par la leptine est un traitement de choix des anomalies métaboliques liées aux situations pathologiques rares secondaires à un déficit en leptine, soit primitif (rares mutations inactivatrices du gène *ob*), soit secondaire (syndromes lipoatrophiques génétiques ou acquis). En revanche, dans l'obésité commune et le diabète de type 2, la leptine s'est révélée inefficace. Récemment, plusieurs études menées chez des rongeurs insulino-déficients suggèrent que l'administration de leptine pourrait améliorer l'effet de l'insuline dans le diabète de

type 1, ouvrant la voie à des essais d'administration combinée d'insuline et de leptine chez l'homme.

La leptine, produit du gène *ob*, a été, en 1994, la première hormone sécrétée par le tissu adipeux blanc qui ait été identifiée. Il s'agit d'une cytokine capable d'activer un récepteur transmembranaire spécifique fonctionnellement associé à la protéine tyrosine-kinase JAK2 (*Janus kinase 2*), dont la phosphorylation déclenche de multiples voies de signalisation [1]. La leptine est produite proportionnellement au degré d'adiposité et son principal effet est anorexigène par son action centrale sur l'hypothalamus. Néanmoins, la leptine agit aussi sur de multiples tissus périphériques et module en particulier le métabolisme glucido-lipidique

par ses actions sur les îlots bêta-pancréatiques, le tissu adipeux, le muscle et le foie (Figure 1).

Pathologies traitées par la leptine

Le traitement substitutif par la leptine s'est logiquement révélé être un traitement de choix dans deux situations pathologiques rares de déficit en leptine chez l'homme :

Déficit primitif en leptine

Le déficit primitif en leptine est dû à de rares mutations homozygotes inactivatrices du gène *ob*, ce qui entraîne une obésité monogénique liée à une hyperphagie sévère, avec une insulino-résistance et des dysfonctions neuroendocrines et reproductives. La substitution par la leptine dans cette indication améliore

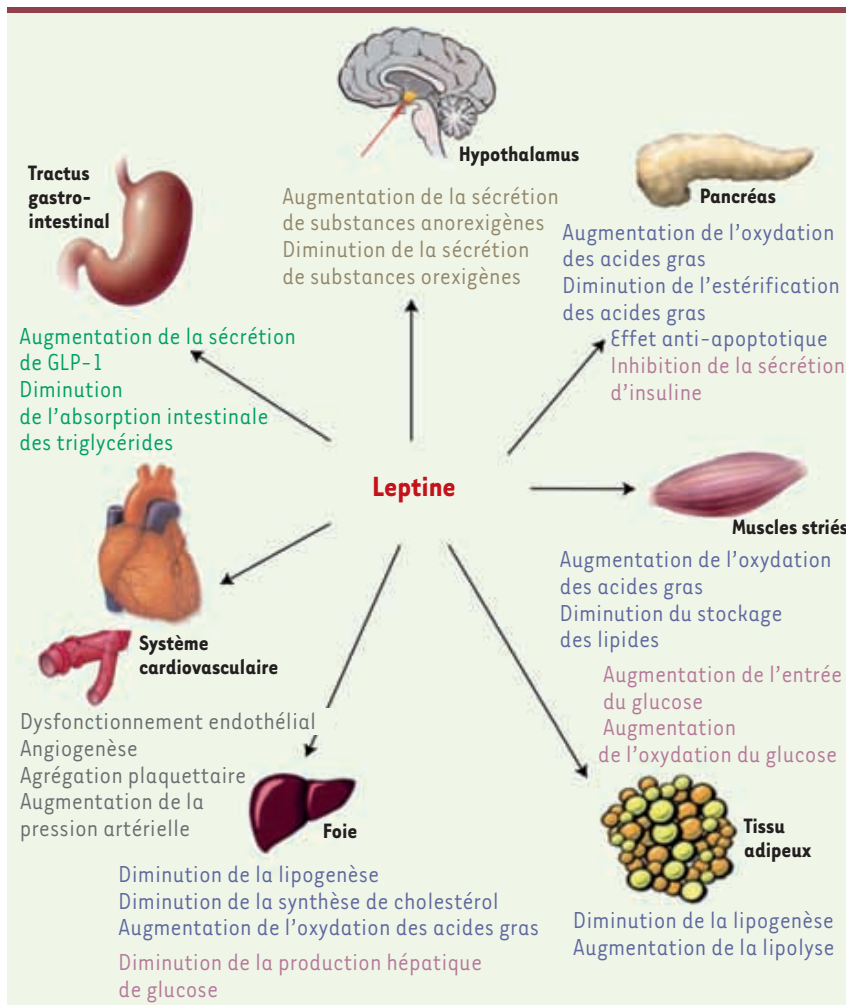


Figure 1. Effets pléiotropiques de la leptine. Effets sur le métabolisme lipidique (bleu), sur le métabolisme glucidique (violet), sur le système cardiovasculaire (gris), sur le tractus gastro-intestinal (vert) et sur l'hypothalamus (marron).

hépatique et musculaire avec une régression majeure de la stéatose hépatique et de l'accumulation intra-myocytaire des triglycérides chez les adultes et les enfants lipodystrophiques [5-8]. Dans ce contexte, les effets bénéfiques de la leptine seraient dus de façon prédominante à son action périphérique anti-stéatosique, c'est-à-dire s'opposant au stockage ectopique, non adipocytaire, des acides gras et triglycérides. En effet, il a été clairement montré chez le rongeur que la leptine, de façon directe et/ou *via* le système nerveux sympathique, active l'AMP kinase (AMPK) dans le muscle et le foie, entraînant une diminution de la production hépatique de glucose et une activation de la bêta-oxydation des acides gras dans le muscle [9]. Cependant, la leptine a également un effet anorexigène chez les patients lipodystrophiques, qui perdent du poids sous traitement. La part relative des effets centraux et périphériques dans les effets thérapeutiques de la leptine dans les lipodystrophies reste à définir. Enfin, outre le recul insuffisant, des limites à ce traitement ont été récemment mises en évidence : les effets immuno-modulateurs de la leptine sur les lymphocytes T pourraient exacerber les conflits auto-immuns associés aux lipoatrophies acquises [7]. De plus, l'apparition d'auto-anticorps anti-leptine pourrait induire une résistance au traitement chez certains patients [10].

très significativement la prise alimentaire, le poids, ainsi que les fonctions endocrines et métaboliques [2, 3].

Déficit secondaire en leptine

Le déficit secondaire en leptine est observé dans le cadre des syndromes lipoatrophiques d'origine génétique ou acquise. Ce groupe hétérogène de maladies se caractérise par une absence totale ou partielle de tissu adipeux sous-cutané associée à des anomalies métaboliques sévères (insulino-résistance et diabète, hypertriglycéridémie avec risque de pancréatite aiguë, stéatose hépatique) et à un taux de leptine abaissé de façon proportionnelle à la quantité de tissu adipeux persistant [4]. Schématiquement, dans les lipodystrophies, il est admis que les troubles métaboliques sont liés de façon prédominante

au phénomène de « lipotoxicité ». En l'absence du stockage adipocytaire physiologique des triglycérides, les patients lipodystrophiques accumulent des acides gras, leurs dérivés et des triglycérides de façon ectopique dans le foie, les muscles squelettiques et cardiaque, et la cellule bêta-pancréatique, ce qui entraîne une inhibition de certaines voies de signalisation de l'insuline. Plusieurs essais ouverts¹ ont clairement montré que le traitement substitutif par la leptine, bien qu'il ne permette pas la régression de la lipoatrophie, réduit de façon importante l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie. Ce traitement améliore de façon importante la sensibilité à l'insuline à la fois

¹ L'essai clinique ouvert est l'opposé de l'essai en double aveugle : le médecin et le patient connaissent le médicament que ce dernier prend. Il n'existe pas de groupe placebo.

Leptine et traitement du diabète de type 2 : un sujet de controverse

La découverte de la leptine a suscité bien des espoirs dans le traitement de l'obésité commune du fait de son action anorexigène. Malheureusement, le cer-

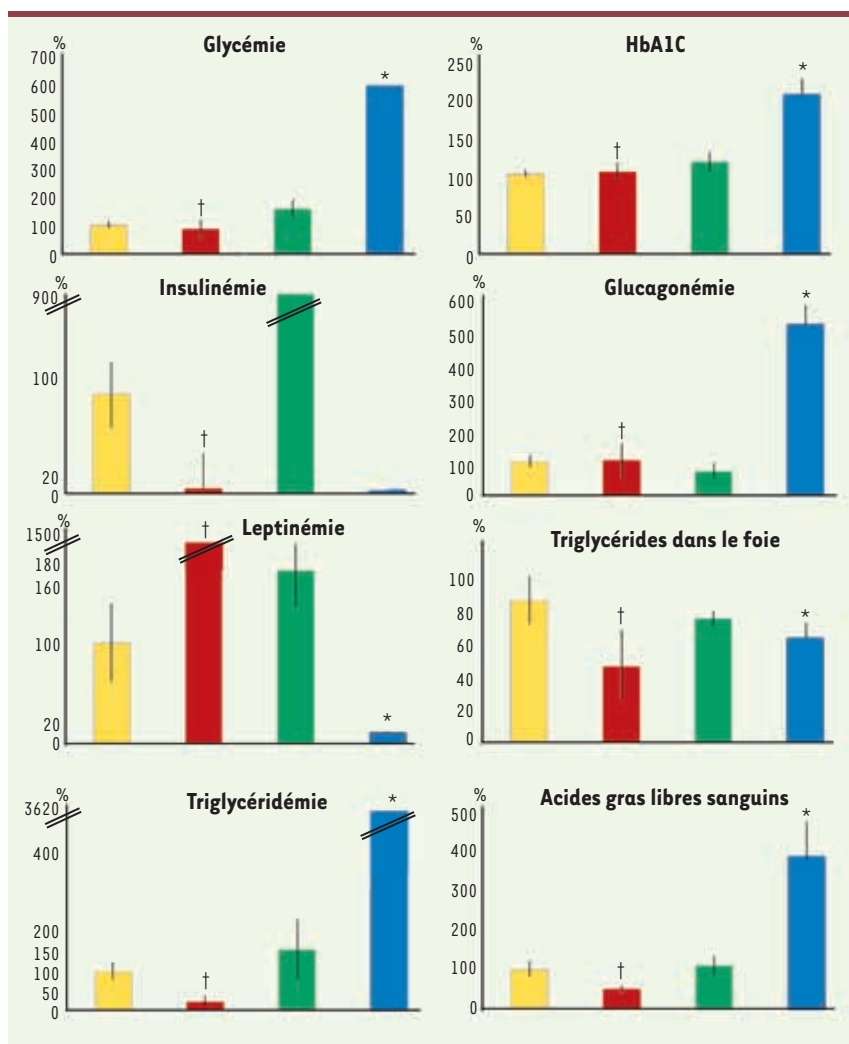


Figure 2. Profils métaboliques des souris NOD traitées par la leptine. Les souris ont été traitées par leptine ■ ou insuline ■, ou non traitées ■. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs obtenues chez des souris non diabétiques contrôles ■ d'après [14]. * Différences significatives entre les groupes de souris non traitées et traitées par leptine pendant 12 jours. † Différences significatives entre les groupes de souris traitées par leptine et traitées par insuline pendant 12 jours. NOD : non obese diabetic.

Une place pour la leptine dans le traitement du diabète de type 1 ?

L'intensification du traitement insulinaire dans le diabète de type 1 a progressivement réduit les complications dégénératives en améliorant l'équilibre glycémique. Ce traitement ne permet pas cependant de rétablir l'homéostasie métabolique compromise par la destruction des îlots bêta-pancréatiques. Ainsi, les traitements actuels par l'insuline induisent un risque important d'hypoglycémie et de prise de poids, conférant un risque accru d'événements cardiovasculaires et de stéatose hépatique.

Amélioration par la leptine des effets de l'insuline

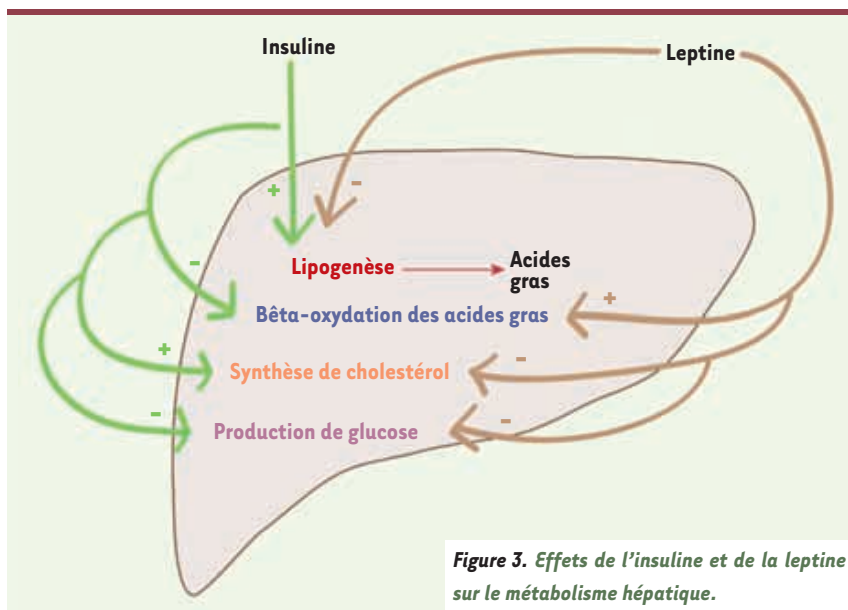
Plusieurs études chez des rongeurs insulino-déficients ont suggéré que l'administration de leptine pourrait traiter le diabète ou améliorer l'effet de l'insuline [14-17]. La première étude, publiée en 1999 [15], a pris pour modèle des rats traités par la streptozotocine, et a montré que l'infusion sous-cutanée de leptine, en l'absence d'insulinothérapie, pouvait normaliser les glycémies. Ces résultats sont en faveur d'un rôle insulino-indépendant de la leptine sur le métabolisme glucidique, permettant à la fois de diminuer la production hépatique de glucose et d'augmenter son utilisation périphérique en l'absence d'insuline. De plus, la leptine restaurait également, dans ce modèle, la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline évaluée par le *clamp*

veau humain semble beaucoup plus réceptif au déficit qu'à l'excès de leptine circulante. Ainsi, la grande majorité des sujets obèses présente des concentrations sériques de leptine élevées sans effet satiétogène, témoignant d'une résistance centrale aux effets de la leptine.

Dans le diabète de type 2, une étude chez la souris laisse entrevoir un bénéfice possible du traitement par la leptine sur le contrôle glycémique et lipidique [11]. Cependant, chez ces souris à la fois traitées par la streptozotocine, qui détruit les cellules bêta-pancréatiques, et soumises à un régime riche en graisses, la leptine sérique n'est que peu augmentée. Ceci est contraire à ce que l'on observe dans le diabète de type 2

chez l'homme, très fortement associé à l'obésité. La leptine a également un effet inhibiteur direct sur la synthèse et la sécrétion d'insuline [12], ce qui limiterait d'autant plus son intérêt dans le traitement du diabète de type 2 [13]. Il faudra attendre d'autres études *in vivo* pour mieux évaluer la place éventuelle de la leptine dans le traitement du diabète de type 2.

Néanmoins, les effets pléiotropes de la leptine stimulent de nombreuses recherches sur son rôle thérapeutique éventuel, et le travail du groupe de R. Unger, publié en mars 2010 dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* [14], met l'accent sur de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le domaine du diabète de type 1.



euglycémique hyperinsulinémique². Les animaux contrôles nourris de la même façon que ceux traités par la leptine perdaient du poids sans normaliser leur glycémie, montrant que la diminution de la prise alimentaire n'explique pas, à elle seule, l'effet de la leptine sur la normalisation glycémique chez les rongeurs insulino-déficients.

En 2003, Miyanaga *et al.* [16] ont montré, chez des souris rendues diabétiques après destruction des îlots bêta par la streptozotocine, que l'augmentation des concentrations circulantes de leptine, obtenue par transgénèse (surexpression du gène *ob* chez les « *skinny mice* ») ou par administration de leptine exogène par voie sous-cutanée, permettait de réduire significativement les besoins en insuline nécessaires à la normalisation des glycémies. Comme dans l'étude précédente, le rôle adjuvant de la leptine sur l'insulinothérapie n'était pas uniquement lié à son effet anorexigène, puisque l'hyperglycémie n'était pas diminuée par le contrôle identique

de la prise alimentaire chez les souris non-transgéniques.

Normalisation de la glycémie par la leptine dans des modèles insulino-déficients

L'équipe de R. Unger, dans un premier travail publié en 2008 [17], a permis de mieux comprendre les effets de la leptine sur le métabolisme dans les conditions de déficit insulinique. Chez la souris NOD, qui représente un modèle murin du diabète insulino-déficient d'origine auto-immune³, mais aussi chez le rat dont les cellules bêta-pancréatiques ont été détruites par l'administration de streptozotocine ou d'alloxane, cette équipe a montré que la surexpression du gène de la leptine *via* un vecteur adénoviral permettait de corriger la cétose⁴ et de normaliser la glycémie de façon prolongée. Ces résultats, indépendants de l'effet anorexigène de la leptine, pourraient être expliqués par le fait que la leptine, chez ces rongeurs insulino-déficients, inhibe la sécrétion de

glucagon. En effet, dans les situations de déficit en insuline, le taux de glucagon est élevé, de façon inappropriée par rapport à la glycémie, et conduit à l'augmentation de la production hépatique de glucose par activation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse. L'action du glucagon semble être essentielle dans le développement de l'hyperglycémie des rongeurs insulino-déficients puisque les souris invalidées pour le récepteur du glucagon ne deviennent pas hyperglycémiques après destruction des cellules bêta-pancréatiques.

Ce travail a également montré que la leptine mime *in vivo* les effets périphériques de l'insuline puisqu'elle réduit l'hyperglycémie postprandiale des animaux déficients en insuline [17]. Ces effets se traduisent *in vitro* dans le muscle squelettique par une activation, sous l'effet de la leptine, des intermédiaires de la signalisation insulinique tels que le substrat du récepteur de l'insuline IRS1 (*insulin receptor substrate 1*), la phosphatidyl-inositol 3 kinase, ou la kinase ERK (*extracellular signal-regulated kinase*). Enfin, l'augmentation de l'expression hépatique et des concentrations circulantes d'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*), ainsi que l'activation du récepteur de l'IGF1 dans le muscle des animaux traités par leptine, pourraient aussi contribuer à l'action insulino-mimétique de la leptine.

Dans leur article récent [14], les mêmes auteurs complètent ces données en comparant des souris NOD diabétiques non traitées ou traitées par infusion sous-cutanée de leptine ou d'insuline. Les résultats montrent que des doses supraphysiologiques de leptine, en l'absence d'insuline endogène ou exogène, sont capables de normaliser les glycémies des souris diabétiques, mais aussi de diminuer les concentrations circulantes d'acides gras libres, de triglycérides et de glucagon (Figure 2). De plus, la leptine, contrairement à l'insuline, permet d'une part de diminuer la quantité de triglycérides intrahépatiques en diminuant l'expression des gènes de la

² Le *clamp* euglycémique hyperinsulinémique consiste à perfuser de fortes doses d'insuline à débit constant tout en maintenant la normoglycémie grâce à une perfusion de glucose à débit variable. La quantité de glucose perfusé diminue en cas d'insulinorésistance.

³ La souris NOD (*non obese diabetic*) est un modèle d'étude du diabète insulino-dépendant de type 1 qui résulte de la destruction sélective, par les lymphocytes T, des cellules bêta sécrétrices d'insuline des îlots de Langerhans.

⁴ Le terme cétose désigne la production de corps cétoniques. Elle caractérise l'état de carence insulinique.



lipogénèse et en activant l'AMPK et donc la bêta-oxydation des acides gras dans le foie, et d'autre part d'inhiber la synthèse hépatique de cholestérol. Enfin, l'administration conjointe de leptine et d'insuline chez ces animaux permet de diminuer la variabilité glycémique et l'accumulation intrahépatique de triglycérides observées sous traitement insulinique seul (Figure 3).

Et chez l'homme ?

Il convient d'être prudent avant d'extrapoler ces données à l'homme, le métabolisme énergétique des rongeurs étant différent. Concernant la prise alimentaire, la souris a un apport plus stable et régulier que l'homme, pouvant expliquer en partie la meilleure stabilité glycémique. De plus, le diabète insulino-dépendant non traité s'accompagne chez la souris d'un déficit en leptine secondaire à l'amaigrissement. Le déficit en leptine est corrigé chez l'homme après traitement par l'insuline. Pour la même raison, la relation inverse entre l'expression de la leptine et de son récepteur laisse présager également une moindre réponse à la leptine exogène chez l'homme en l'absence de déficit en leptine [14]. De plus, des concentrations supraphysiologiques de leptine pourraient augmenter la pression artérielle, promouvoir l'agrégation plaquettaire, créer une dysfonction endothéliale, provoquer inflammation et angiogenèse [18], limitant l'effet bénéfique du traitement. Enfin, la leptine supprimant la sécrétion de glucagon, les hypoglycémies des diabétiques risqueraient d'être plus sévères. Au total, bien que les mécanismes centraux (dépendants ou non de la prise alimentaire) ou périphériques ne soient pas entièrement élucidés, ces études apportent de solides arguments en faveur du rôle métabolique majeur de la leptine *in vivo*, avec une action insulino-mimétique sur l'homéostasie du glucose, mais avec des différences notables concernant la lipogénèse et la synthèse du cholestérol, activées par l'insuline mais réprimées par la leptine. Ces études ouvrent la voie à des essais de traitement combiné insuline-leptine dans le diabète de type 1 chez l'homme, qui permettraient de conclure sur l'intérêt éventuel de la leptine sur l'amélioration de la stabilité glycémique et/ou du métabolisme lipidique. ♦

gon, les hypoglycémies des diabétiques risqueraient d'être plus sévères.

Au total, bien que les mécanismes centraux (dépendants ou non de la prise alimentaire) ou périphériques ne soient pas entièrement élucidés, ces études apportent de solides arguments en faveur du rôle métabolique majeur de la leptine *in vivo*, avec une action insulino-mimétique sur l'homéostasie du glucose, mais avec des différences notables concernant la lipogénèse et la synthèse du cholestérol, activées par l'insuline mais réprimées par la leptine. Ces études ouvrent la voie à des essais de traitement combiné insuline-leptine dans le diabète de type 1 chez l'homme, qui permettraient de conclure sur l'intérêt éventuel de la leptine sur l'amélioration de la stabilité glycémique et/ou du métabolisme lipidique. ♦


Leptin, a new therapeutic agent for treatment of diabetes?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 ; 297 : E1247-59.
- 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.
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1093-103.
- Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. *Endocr Dev* 2010 ; 19 : 1-20.
- Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 570-8.
- Petersen KF, Oral EA, Dufour S, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1345-50.
- Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gordon P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 2010 ; 53 : 27-35.
- Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics* 2007 ; 120 : e291-6.
- Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1801 : 209-14.
- Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T, et al. Resistance to leptin replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL): an immunological origin. *Eur J Endocrinol* 2010 ; 162 : 1083-91.
- Kusakabe T, Tanioka H, Ebihara K, et al. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 675-83.
- Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004 ; 53 (suppl 1) : S152-8.
- Park S, Ahn IS, Kim da S. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta-cell function, but not beta-cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model. *Life Sci* 2010 ; 86 : 854-62.
- Wang MY, Chen L, Clark GO, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 4813-9.
- Chinookoswong N, Wang JL, Shi ZQ. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes* 1999 ; 48 : 1487-92.
- Miyanao F, Ogawa Y, Ebihara K, et al. Leptin as an adjunct of insulin therapy in insulin-deficient diabetes. *Diabetologia* 2003 ; 46 : 1329-37.
- Yu X, Park BH, Wang MY, et al. Making insulin-deficient type 1 diabetic rodents thrive without insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 14070-5.
- Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation* 2008 ; 117 : 3238-49.



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 786 dans ce numéro de m/s

