

---

## CURES THERMALES POUR OBÉSITÉ ET LEPTINE

### NOTE PRÉLIMINAIRE

---

**J Thomas, E Thomas, JJ Gaultier**

*Union médicale pour la promotion du thermalisme vittellois*

### Résumé

Dans une étude préliminaire, les auteurs rapportent les mesures du taux de leptine circulante chez 8 sujets adultes obèses, en début et en fin de cure thermale pour amaigrissement. Au début, le taux de leptine est supérieur au taux maximum physiologique de 6 ng/ml chez l'homme, 12 ng/ml chez la femme. Les valeurs sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre. Tous les sujets étudiés ont un indice de masse corporelle supérieur à 25. Ils sont soumis à un régime hypocalorique contrôlé inférieur à 1000 calories par jour. Le poids moyen passe, chez ces 8 sujets, de 107,3 kilos à 101,2 kilos (-6,2 Kg soit -5,74 %,  $p < 0,0005$ ). Le taux de leptine circulante baisse en fin de cure dans tous les cas, en moyenne de 32,5 à 18,37 ng/ml (-14,17 ng/ml, soit -43,46 %,  $p < 0,0005$ ). Les baisses les plus importantes correspondent aux valeurs initiales les plus fortes. La réduction pondérale obtenue est inversement proportionnelle au taux de leptine initial. Ce premier bilan est un appel à des études complémentaires.

*Mots-clés : Leptine. Obésité. Indice de masse corporelle. Amaigrissement. Cure Thermale.*

### Health resort cures for obesity and leptin – Preliminary note

### Abstract

In a preliminary study, the authors report measurements of the rate of leptine circulating in eight obese adult subjects, at the beginning and end of a health resort cure for weight loss. In the beginning, the leptine rate is higher than the maximum physiological rate of 6 ng/ml in men, 12 ng/ml in women. The values are extremely variable from one subject to another. All the subjects studied had a BMI (body mass index) over 25. They were placed on a controlled hypocaloric diet of less than 1000 calories per day. The average weight went, in these eight subjects, from 107.3 kilos to 101.2 kilos (-6.2 kg or -5.74%,  $p > 0.0005$ ). The greatest losses correspond to the highest initial values. The weight loss is conversely proportional to the initial rate of leptin. This first assessment encourages complementary studies.

*Key Words : Leptin. Obesity. Body Mass Index. Weight Loss. Health Resorts.*

## Introduction

Une étude sur la leptine nécessite quelques précisions chronologiques et physiopathologiques, et certaines revues récentes permettent aisément de faire le point [2,4,5,26,27,33].

### 1 - Historique

En 1950, Ingalls et al. [16] décrivent chez la souris obèse l'émergence d'une mutation récessive théorique. La souris supposée homozygote pour la mutation est cataloguée ob / ob (obèse). En 1953, Kennedy [17] émet l'hypothèse d'une substance produite par le tissu adipeux qui aurait la propriété de contrôler le poids corporel.

C'est en 1994 que Zhang [36] identifie le gène ob chez la souris puis chez l'homme.

En 1995, Halaas [13] décrit la protéine OB, obtenue à partir de ce gène. Administrée à des souris obèses ob / ob, cette protéine a, dans ce cas, un puissant effet amaigrissant, d'où la dénomination de Leptine (du grec leptos = mince). Depuis ces travaux préliminaires, de multiples communications ont été consacrées à la leptine.

### 2 - Notions actuelles sur la physiopathologie de la leptine

La leptine, ou protéine OB, est initialement codée par le gène ob, qui se situe chez l'homme, sur le chromosome 7. C'est d'abord un propeptide de 167 acides aminés, dont les 21 premiers sont ensuite clivés en un peptide signal N - terminal. La forme mature est un polypeptide non glycosylé de 16 kDa, composé de 146 acides aminés. Un pont disulfure dans la région carboxyterminale a un rôle important pour sa stabilité et sa bioactivité. La leptine est essentiellement sécrétée par les adipocytes [21,26,27]. Elle peut être sécrétée également par le placenta [12,22,31], par les cellules épithéliales de la femme pendant l'allaitement [7,20]. Chez les rongeurs, la leptine peut également être sécrétée par la muqueuse fondique de l'estomac [3].

On sait que la sécrétion de la leptine suit un rythme circadien, décrivant chez l'homme une sinusoïde, avec un maximum peu après minuit et un minimum en début d'après-midi [18,32]. Chez les hommes, le taux est, toutes proportions gardées, inférieur à celui de la femme [10,19].

La leptine agit au niveau cellulaire par sa liaison avec un récepteur (Ob - R). On distingue, en fait, deux sortes de récepteurs : les récepteurs longs qui se situent dans l'hypothalamus [30], et les récepteurs courts, beaucoup plus disséminés.

Les travaux réalisés chez la souris ob / ob ont montré que la leptine agit en inhibant la prise alimentaire (effet anorexigène), et en stimulant les dépenses énergétiques, d'où la perte de poids. Cette action se ferait en freinant la synthèse du neuropeptide Y (NPY) qui a une forte action orexigène [23,34]. La découverte de la leptine avait initialement donné de grands espoirs dans l'explication physiopathologique et le traitement de l'obésité. Or, jusqu'à présent, si, chez les souris obèses ob / ob, l'administration de leptine donne des résultats rapides et importants [6], chez l'homme, dans l'obésité commune, les résultats

restent limités et discutables [11,15]. Les cas d'anomalies génétiques, chez l'homme, en rapport avec la leptine sont rares [8,9,24]

Au total, en ce qui concerne l'obésité courante, l'intérêt de la leptine réside essentiellement dans l'augmentation de son taux sanguin, sérique ou plasmatique, qui est corrélé avec l'augmentation du poids, l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI, Body Mass Index) et peut-être plus encore avec l'augmentation de l'indice de la masse grasse. Le taux de la leptine circulante apparaît surtout comme un "marqueur" de la masse grasse corporelle.

Il semblait donc logique, et à nos yeux nécessaire, d'étudier le comportement de la leptine circulante chez des sujets suivis en cure thermale pour obésité, de contrôler ses modifications parallèlement à l'évolution, pendant la cure, de la courbe pondérale. Ce sont les résultats de ce travail préliminaire que nous rapportons.

### **3 - Matériel et méthode**

Neuf sujets obèses ont eu un dosage de la leptine sanguine en début et en fin de cure. Pour chacun d'eux, l'indice de masse corporelle était supérieur à 25, valeur maxima habituellement admise [1,15]. L'indice de masse corporelle est donné par la formule : poids / taille<sup>2</sup> (poids en kilos, et taille en mètres).

Ces 9 sujets sont 8 adultes (3 femmes et 5 hommes) et une fille de 13 ans. Nous n'étions pas équipés pour calculer l'indice de masse grasse corporelle. Tous les sujets de cette étude sont soumis à un régime alimentaire très restrictif, inférieur à 1000 calories par 24 heures, accepté par le sujet obèse et contrôlé par lui-même. Les apports caloriques étaient notés et calculés pour chaque consommation alimentaire. La fille de 13 ans n'a pas été insérée dans l'effectif total parce qu'en pleine période pubertaire, étant donné le comportement différent des enfants [28] et l'influence particulière des glandes endocrines [14,29].

Les prises de sang ont été effectuées en début et en fin de séjour, et faites à jeun entre 8 et 10 heures.

Les dosages ont été tous réalisés par les Laboratoires Cerba-Pasteur, que nous remercions pour leur aide et leur soutien. Chaque dosage a été effectué à partir d'une trousse américaine fournie par Diagnostic Systems Laboratories (DSL - 23100 Human Leptin IRMA). Il s'agit d'un dosage radio-immunologique (RIA) utilisant une technique de type "sandwich" : un premier anticorps est immobilisé sur la paroi des tubes à essai (tubes coatés) ; le second anticorps radioactif est utilisé pour la détection effectuée grâce à un compteur gamma.

La méthode utilise indifféremment du sérum ou du plasma (prise d'essai : 100 ml), les échantillons pouvant être conservés une semaine s'ils sont réfrigérés à 2-8°C ou plus longtemps encore s'ils sont congelés à -20°C. Les valeurs normales physiologiques se situent de 2 à 6 ng / ml chez l'homme et de 4 à 12 ng / ml chez la femme.

Le calcul statistique a utilisé le test t et le coefficient de corrélation.

#### 4 – Résultats

Les résultats figurent dans le tableau I pour les huit patients retenus. Les variables de poids, IMC, et taux de leptine sont mesurées avant et après la cure. L'influence du sexe signalée dans la littérature est retrouvée, le taux de leptine se révélant plus élevé chez les femmes que chez les hommes :  $55,7 \pm 28,3$  vs  $18,4 \pm 10,1$  ng/l ( $p=0,03$ ).

Tableau I – Description de l'échantillon et valeurs des variables au début (D) et à la fin (F) de la cure

N°	sexe	âge	taille	poids D	poids F	perte	% perte	IMC D	IMC F	perte	% perte	leptine D	leptine F	baisse	% baisse
1	f	67	1.64	108,00	103,00	5,00	4.63	40.75	38.29	2.46	6,04	32	28	4	12,50
2	h	34	1.75	110,20	102,20	8,00	7.26	36.01	33,40	2.61	7,25	21	10	11	52,38
3	h	31	1.82	118,60	110,00	8,60	7.25	35.83	33,28	2.55	7,12	10	5	5	50,00
4	h	71	1.69	103,40	96,60	6,80	6.58	36.15	33,78	2.37	6,56	18	11	7	38,89
5	f	77	1.54	78,40	73,30	5,10	6.51	33.08	30,93	2.15	6,50	48	18	30	62,50
6	f	53	1.62	118,60	115,60	3,00	2.53	45.27	44,12	1.15	2,54	87	56	31	35,63
7	h	68	1,70	107,00	101,60	5,40	5.05	37.02	35,16	1.86	5,02	34	14	20	58,82
8	h	54	1.67	114,60	107,20	7,40	6.46	41.07	38,42	2.65	6,45	9	5	4	44,44
<b>moyennes</b>		56.9	1.68	107,35	101,19	6,16	5.78	38.15	35,92	2.23	5,93	32.37	18.37	14	44,40

IMC : indice de masse corporelle. Le taux de leptine est en ng/ml.

Les corrélations entre les valeurs des variables comparées deux à deux figurent dans le tableau II. On voit que seules certaines d'entre elles sont corrélées de façon significative. Il existe une corrélation forte entre la perte de poids (en Kg, et plus encore en unités d'IMC) et le taux de leptine au départ, de même qu'entre le taux de leptine au départ et la réduction de ce taux au cours de la cure d'amaigrissement. La corrélation est plus faible entre la perte de poids ou d'IMC et la réduction du taux de leptine. En revanche, il n'y a aucune corrélation entre le taux de leptine et le poids au départ.

Tableau II – Tableau des corrélations

perte de poids	0,201				
IMC au départ	0,639*	0,520			
perte en IMC	- 0,052	0,846**	0.495		
leptine au départ	- 0,101	- 0,907**		- 0,923**	
réduction leptine	- 0,420	- 0,722*	- 0,061	- 0,819**	0,855**
	poids de départ	perte de poids	IMC au départ	perte en IMC	leptine au départ

Valeurs du coefficient *r* de Pearson \*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$

Le tableau III permet de visualiser la relation entre la perte de poids, le taux de leptine

au départ, et la réduction de ce taux, de même que l'influence du sexe, les femmes ayant les taux de leptine les plus élevés et les pertes de poids les plus faibles dans cette étude.

Tableau III – Classement par ordre croissant de perte de poids

sexe et n° des patients	F 6	F 1	F 5	H 7	H 4	H 8	H 2	H 3
perte de poids (Kg)	3,0	5,0	5,1	5,4	6,8	7,4	8,0	8,6
leptine au départ (ng/ml)	87	32	48	34	18	9	21	10
réduction taux de leptine	31	4	30	20	7	4	11	5

## Discussion

Chez les sujets obèses, avec un indice de masse corporelle supérieur à 25, les taux de leptine circulante sont supérieurs aux normes physiologiques, mais cette élévation varie considérablement et il n'y a pas de corrélation entre le poids, ou l'IMC, et le taux de leptine circulante. Le taux de leptine baisse, en fait, essentiellement en fonction de sa valeur initiale.

En revanche, il existe une bonne corrélation entre la perte de poids, ou d'IMC, et le taux de leptine au départ. C'est une corrélation inverse : plus le taux de leptine est élevé chez un obèse moins un régime le fait maigrir (tableaux II et III). De même, il existe une corrélation inverse entre la réduction du taux de leptine et la perte pondérale : les plus forts amaigrissements s'accompagnent des plus faibles baisses des taux de leptine.

Il faut évidemment tenir compte du facteur de confusion que représente le sexe, les femmes ayant à la fois les taux de leptine les plus élevés et les pertes de poids les plus faibles, mais cette constatation surprend. On peut avancer l'explication de la possibilité d'un découplage entre l'obésité et le taux de leptine : certaines obésités échapperaient à la régulation par la leptine, ou par le système auquel elle participe, peut-être par défaillance des récepteurs[8], et la leptine s'accumulerait comme l'insuline s'élève dans les diabètes insulino-résistants. Les régimes amaigrissants pourraient abaisser le taux de leptine sans agir sur la courbe pondérale.

L'absence de corrélation entre le poids et le taux de leptine pourrait traduire l'existence de deux populations différentes d'obèses, le taux circulant de leptine faisant la distinction entre des obésités par comportement alimentaire à leptine peu augmentée et des obésités métaboliques à taux de leptine élevé.

Le dosage de la leptine pourrait devenir un marqueur utile pour le choix d'une stratégie thérapeutique chez un obèse, un régime diététique n'ayant de bonnes chances de succès qu'en cas de taux de leptine initial peu augmenté. Les taux limites, différents chez l'homme et chez la femme, restent à déterminer.

## Conclusion

Le taux de leptine circulante chez les obèses est anormalement élevé, mais l'élévation de ce taux varie considérablement d'un sujet à l'autre. La baisse du taux de leptine circulante

est constante pendant les trois semaines de cure : avec une perte pondérale moyenne de 6,16 %, la baisse moyenne du taux de leptine circulante a été de 44,4 %. La baisse du taux de la leptine est proportionnelle à sa valeur initiale, les baisses les plus fortes correspondant aux valeurs initiales les plus élevées et réciproquement.

D'autre part, la perte de poids est inversement proportionnelle au taux initial de leptine. Il se pourrait qu'il existe deux sous-groupes d'obésités : certaines à leptine peu augmentée, sensibles aux mesures diététiques, et d'autres, plus rebelles aux régimes, à taux de leptine particulièrement élevé. Cela laisse à penser que d'autres facteurs que le taux de leptine interviennent dans l'action d'un régime : rôle sécrétoire des adipocytes, rôle des récepteurs de la leptine, autres facteurs métaboliques ou endocriniens [20,35]. Autant de questions en suspens.

Le facteur prédictif négatif du taux de leptine sur les effets d'une cure de réduction calorique est une donnée qui pourrait se révéler utile en pratique. Des vérifications s'imposent mais une piste est ouverte. C'est un premier résultat acquis dans ce domaine du thermalisme chez des sujets obèses en cure d'amaigrissement.

Remerciements au Dr Graber-Duvernay pour son aide dans la présentation des tableaux et la discussion.

## Bibliographie

1. Apfelbaum M, Forrat C, Hillus P. *Diététique et nutrition*. Masson. Paris 1989 ; 132 p.
2. Auwers J, Staels B. Leptine. *The Lancet* 1998 ; 351 : (737 – 742)
3. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP et al. The stomach is a source of leptine. *Nature* 1998 ; 394 : 790-793.
4. Bernard-Poenaru O. La leptine. *Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 108 - 112
5. Bray G, York D. Leptin and Clinical. A new piece in the puzzle of obesity. *J of Clinical Endocrinol Metabol*. 1997 ; 82 : 2771-2776.
6. Campfield LA, Smith GJ, Bum P. Strategic and potentiel molecular targets for obesity treatment. *Science* 1998 ; 280 : 1383-1387.
7. Casabiell X, Pinero V, Tome A, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Presence of leptine in colostrum and / or breast milk from lactating mothers : a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 4270-4273
8. Clement K, Vaisse Ch, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel Ph. La mutation du gène du récepteur de la leptine entraîne chez l'homme une obésité massive associée à des anomalies hypothalamo-hypophysaires. *Méd Sciences* 1998 ; 4 : 675-678
9. Clement K, Vaisse Ch, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401
10. Considine RV, Considine E L, Williams CJ, Nyce MR, Zhang P et al. Mutation screening and identification of a sequence variation in the human ob gene coding region. *Biochem. Biophys Res Commun* 1996; 220: 735-739.
11. Farooqui IS, Jebb S, Cook G, Cheetain Ch, Lawrence E, et al. Treatment of congenital leptin deficiency in man (abstract). *8 th International Congress on obesity*. Paris 29 août - 3 septembre 1998.
12. Ferre F. Leptine et gestation. Encore une hormone placentaire ? *Médecine/ Science* 1998; 14: 950-952.
13. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen S.L, Chair BT et al. Weight-reducing effect of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-549
14. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women : a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 101-106.

15. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R et al. Weight and body composition changes in lean and obese subjects treated with recombinant methionyl human leptin (rl). *8 th International Congress on obesity*. Paris 29 août-3 sept. 1998 (Abstract).
16. Ingalls A.M, Dickie M.D, Snell GD. Obese, new mutation in the mouse. *J Hered* 1950; 41: 317 – 318.
17. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci* 1953 ; 140 : 578-582
18. Langendonk JG, Pijl H, Toornvliet AC, Burgraaf J, Frolich M et al. Circadian rythme of plasma leptin levels in upper and lower body obese women : influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 706-1712.
19. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH et al. Leptin levels in human and rodent : measurement of plasma leptin and obnra in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995 ; 1 : 1155-1161.
20. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosada K, Miyawaki T, Hanoaka J et al. Glucocorticoïd regulation of leptin synthesis and secretion in humans : elevated plasma leptin levels in cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2542-2547.
21. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T et al. Human obese gene expression. Adipocyte specific expression and regional differences in the adipocyte tissue. *Diabetes* 1995 ; 44 : 855-858.
22. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosada K, Matsumoto T et al. Nonadipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Neuroendocrinol* 1996 ; 8 : 733-735.
23. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT et al. Coexpression of leptin receptor and prepronuropeptide Y mrna in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1996 ; 8 : 733-735.
24. Montague CT, Farooqui IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 1997 ; 387 : 903 – 908.
25. Oppert J.M. Obésité, épidémiologie, diagnostic et complications. *Rev Prat* 1997 ; 47 : 679 – 685.
26. Oppert JM, Guerre-Millo M. Que faut-il savoir sur la leptine chez l'homme ? *Concours Médical* 1998 120 / Suppl au N°43 / pp 16 – 19.
27. Poenaru O. La leptine *Immunoanal Biol Spec* 1999 ; 14 : 108-112.
28. Ricardo V, Garcia-Mayor M, Andrade A, Monserrat R, Lage et al. Serum leptin levels in normal children : relationship to age, gender, bodymass-index, pituitary -gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997 ; 82 : 2849-2855.
29. Schimizou H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Oestrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997 ; 154 : 285-292.
30. Schwartz M, Perking E, Rasking M, Boyko EJ, Porte D. Cerebrospinal fluid leptin level : relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 318 – 326.
31. Senaris R, Garcia-Caballeri T, Casabiell X, Gallego R, Castro R et al. Sybthesis of leptin in human placenta *Endocrinology* 1997 ; 138 : 4501-4504.
32. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation : studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1277-1282.
33. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998 ; 54 : 1-30.
34. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG et al. The role of neuropeptid Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995 ; 377 : 530 – 532.
35. Strebhel RI, Ssad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missence mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature genet* 1998 ; 18 : 213-215.
36. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425- 423.

