

La synthèse placentaire de leptine est élevée chez les femmes diabétiques traitées par l'insuline

Les concentrations de leptine circulante sont doublées chez la femme enceinte à terme comparées à celles des femmes de même âge et de même corpulence [1]*, suggérant que l'unité fœto-placentaire produit de la leptine. La chute rapide de la leptinémie maternelle immédiatement après l'accouchement a été le point de départ d'une série de travaux ayant pour but d'évaluer la production de leptine par le placenta. Nous avons récemment démontré que le gène de la leptine était exprimé dans le placenta humain à un niveau voisin de celui du tissu adipeux, indiquant que le placenta humain est un site de synthèse de la leptine [2].

La synthèse placentaire de leptine est contrôlée *in utero*. En effet, l'expression du gène de la leptine est triplée dans des placentas provenant de mères diabétiques traitées par l'insuline [2]. Cette augmentation est associée à une production accrue de leptine immunoréactive par le placenta (figure 1). Bien que normoglycémiques au moment de l'accouchement, les mères diabétiques de notre étude étaient hyperinsulinémiques. En outre, les nouveau-nés de mères diabétiques sous insulinothérapie chronique étaient à la fois hyperinsulinémiques et hyperleptinémiques comparés aux nouveau-nés de poids identiques issus de grossesses non diabétiques, suggérant que des modifications de l'environnement intra-utérin seraient à l'origine de la sur-expression de la leptine placentaire. Le placenta n'est pas actuellement considéré comme un tissu cible clas-

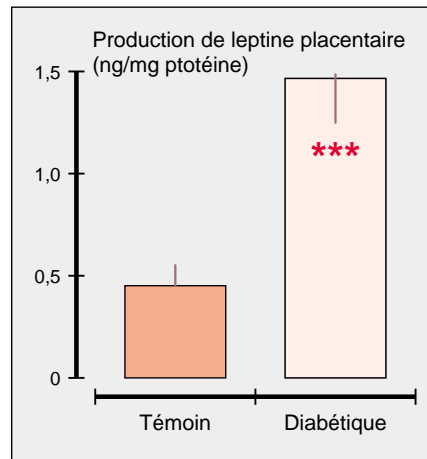


Figure 1. **Production placentaire de leptine.** Vingt-cinq placentas obtenus à l'issue de grossesses à terme ont été analysés. Quatorze provenaient de grossesses sans pathologie (témoin) et 11 de grossesses de femmes diabétiques traitées par l'insuline. La production de leptine mesurée par RIA est trois fois plus élevée ($p < 0,005$) dans les placentas issus de grossesses diabétiques.

sique de l'insuline bien qu'il possède une quantité considérable de récepteurs de l'insuline. L'hyperinsulinémie maternelle et/ou fœtale pourrait donc moduler certaines fonctions placentaires. Il est encore trop tôt pour conclure que l'insuline stimule directement la synthèse de leptine par le placenta comme cela a été démontré dans le tissu adipeux chez l'homme et le rongeur [3]. Cependant, le fait que les gènes placentaire et adipocytaire soient sous contrôle du même promoteur [4] est un argument en faveur d'une régulation

identique de la production de leptine par le placenta et l'adipocyte.

Nos résultats suggèrent que l'augmentation de la synthèse de leptine placentaire contribue à l'hyperleptinémie des nouveau-nés de mère diabétique dans la mesure où la leptinémie maternelle n'est pas modifiée chez les diabétiques. Le placenta serait donc la source principale de leptine dans la circulation fœtale pendant la grossesse normale et diabétique [2]. Cependant, on ne peut exclure un effet stimulateur de l'insuline sur la production de leptine par l'adipocyte fœtal (figure 2). Il faut enfin souligner que la forme active (forme longue) du récepteur de la leptine présentant une analogie structurale avec les récepteurs de certaines cytokines (*m/s* 1997, n° 1, p. 99) est présente dans le placenta humain [5] et a été mise en évidence par immunofluorescence. Ce récepteur, qui participe à la transmission du signal biologique de la leptine dans différents types cellulaires, n'a cependant pas encore été caractérisé au plan fonctionnel dans le placenta.

Le placenta fonctionne comme un filtre sélectif interposé entre les circulations maternelle et fœtale. Étant peu perméable aux hormones d'origine hypophysaire, thyroïdienne et pancréatique sécrétées par l'organisme maternel, il est primordial que le fœtus et le placenta sécrètent les hormones, facteurs de croissance et cytokines indispensables à leur développement. L'unité fœto-placentaire, siège d'intenses synthèses polypeptidiques, fonctionne comme une entité indépendante, largement impliquée dans la régulation de la croissance *in utero* qui n'est pas soumise aux mêmes régulations hormonales que

* Voir aussi la Nouvelle p. 950.

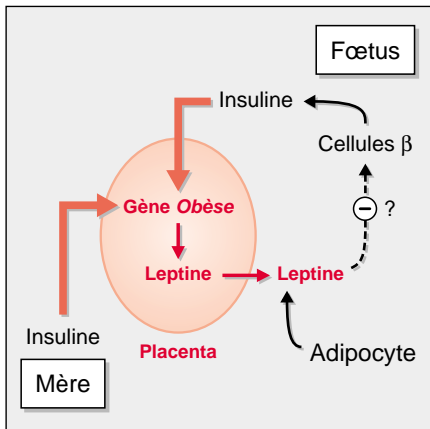


Figure 2. **Représentation schématique de la régulation de la synthèse de leptine in utero.** La leptine synthétisée dans le placenta humain peut être sécrétée dans les circulations maternelle et fœtale. Au cours de la grossesse diabétique, l'hyperinsulinémie ambiante (maternelle et/ou fœtale) pourrait stimuler l'expression placentaire du gène *OBESE* aboutissant à la surexpression de leptine. La production de leptine par l'adipocyte fœtal n'est pas actuellement démontrée. L'hyperleptinémie fœtale pourrait contribuer à limiter l'hyperinsulinémie et la macrosomie des fœtus de mères diabétiques.

la croissance postnatale [6]. Les facteurs placentaires qui modulent le développement et contrôlent l'homéostasie du fœtus ne sont pas encore parfaitement caractérisés. La leptine d'origine placentaire, qui peut agir à la fois par voie endocrine et paracrine, apparaît donc comme un candidat idéal pour exercer ce type de fonctions au sein de l'ensemble fœto-placentaire. L'existence d'une corrélation inverse entre poids de naissance et expression placentaire du gène *OBESE* suggère que la leptine pourrait constituer un marqueur de la fonction placentaire, notamment dans les affections gravidiques associées à des modifications de l'homéostasie glucidique ou de la croissance fœtale (macrosomie, retard de croissance intra-utérin). Si le tissu adipeux reste le site majoritaire de production de leptine pendant la vie postnatale, le placenta est un site privilégié de sa synthèse pendant la grossesse. Cette étude met en évidence pour la première fois dans l'espèce humaine que la production de leptine par le placenta est sensible à des modifications de l'environnement intra-utérin. Chez l'animal, la leptine exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline (*m/s* 1998, n° 2,

p. 227) et a un effet lipotrophique. La surexpression de leptine placentaire en réponse à l'insulinothérapie maternelle pourrait contribuer à limiter l'hyperinsulinisme et la macrosomie des fœtus de mères diabétiques (figure 2). La fonction exacte de la leptine au cours de la grossesse reste à préciser mais l'existence d'un axe adipo-placentaire analogue à l'axe adipo-hypophysaire mérite d'être envisagée.

J.L.
S.H.M.

1. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, *et al.* Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-33.
2. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Hauguel-de Mouzon S. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes* 1998; 47: 847-50.
3. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab* 1997; 23: 16-24.
4. Bi S, Gavrilova O, Gong DW, Mason MM, Reitman M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 30583-8.
5. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585-9.
6. Robinson J, Chidzanja S, Kind K, Lok F, Owens P, Owens J. Placental control of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 333-44.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **CART, le nouveau neuropeptide anorexigène.** On vient de mettre à jour un nouveau peptide hypothalamique, dont la synthèse dépend de la leptine, et qui est anorexigène [1]. L'expression de son ARNm dans le noyau arqué est très profondément diminuée chez l'animal à jeun et chez les modèles animaux d'obésité liée à l'interruption du signal leptine. L'administration périphérique de leptine aux souris *ob/ob* stimule la synthèse de CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*). En outre, l'injection

intracérébroventriculaire à des rats du peptide CART inhibe la prise de nourriture du rat normal et du rat à jeun et bloque complètement la réponse comportementale au peptide orexigène NPY. Enfin, l'injection d'anticorps anti-CART à des rats normaux augmente de façon significative leur prise de nourriture normale (nocturne), montrant qu'existe à l'état normal un certain « tonus » de CART. Au total, l'expression de CART dans le noyau arqué de l'hypothalamus dépend du signal leptine, de manière

inverse à celle observé pour le NPY (*m/s* 1998, n° 4, p. 496): la leptine circulante réprime la production de NPY et active celle de CART; ces deux neuropeptides seraient chargés d'équilibrer les effets de la leptine sur la prise de nourriture. La course au récepteur de CART est sûrement largement engagée: il pourrait être une cible intéressante pour contrôler l'obésité!

[1. Kristensen P, *et al.* *Nature* 1998; 393: 72-6.]

Prochaines réunions
13th International Histocompatibility Workshops and Conferences
Printemps 2001
Seattle, USA



Organisateurs :
John A. Hansen – Department of Medicine
Fred Hutchinson Cancer Research Center – 1124 Columbia WA 98104-2092 – USA
Tél. : 1 206 607 6246 – Fax : 1 206 667 5255