



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