



3. Wang X, Wu Y, Ward CJ, et al. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 102-8.
4. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1661-8.
5. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 5466-71.
6. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 830-40.
7. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 820-9.
8. Canaud G, Knebelmann B, Harris PC, et al. Therapeutic mTOR inhibition in autosomal dominant polycystic kidney disease: what is the appropriate serum level? *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 1701-6.
9. Pallet N, Beaune P, Thervert E, et al. Inhibiteurs de mTOR : des antiprolifératifs pléiotropiques. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 947-52.

NOUVELLE

Le BDNF

Un nouvel acteur de la croissance placentaire et fœtale

Sylvain Mayeur, Marie-Amélie Lukaszewski, Christophe Breton, Laurent Storme, Claudine Junien, Didier Vieau, Jean Lesage

► Chez l'homme, un poids de naissance trop faible (inférieur à 2,5 kg à terme pour un individu de type caucasien) ou trop important (supérieur à 4,5 kg) est le signe respectivement d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou d'une macrosomie fœtale. Ces altérations de croissance sont maintenant reconnues comme étant des facteurs de prédisposition à l'apparition de pathologies métaboliques à l'âge adulte telles que l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou encore certaines maladies neurologiques. La croissance fœtale est majoritairement dépendante du placenta qui conditionne l'environnement intra-utérin car il fournit au fœtus des nutriments et de l'oxygène mais élimine aussi de sa circulation des composés toxiques issus de son métabolisme [1]. De nombreuses données ont mis en évidence certains dommages morphofonctionnels du placenta lors d'altérations de la croissance fœtale, mais des données plus récentes indiquent que celle-ci pourrait aussi impliquer d'autres facteurs comme des adipocytokines ou encore, de manière plus surprenante, la neurotrophine BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*).

Biologie du BDNF

Le BDNF est un membre de la famille des neurotrophines qui comprend également

le NGF (*nerve growth factor*) et les neurotrophines 3 et 4/5. L'action du BDNF est relayée par deux types de récepteurs : TrkB, un récepteur à activité tyrosine kinase de haute affinité et p75, de plus faible affinité (→) [11].

Durant la période périnatale, le BDNF contrôle le développement et la maturation du système nerveux central (SNC). À l'âge adulte, il est plutôt impliqué dans les processus de plasticité neuronale et synaptique mais aussi dans la neurotransmission [2]. Bien que principalement exprimé dans le SNC, le BDNF joue également un rôle dans d'autres tissus en périphérie. Par exemple, il semble impliqué dans la régulation de l'homéostasie glucidique, mais aussi dans les processus liés à l'angiogenèse [3]. La découverte de l'expression du système BDNF/TrkB dans le placenta [4] suggérerait son implication dans le développement placentaire et fœtal, ce qui a, de fait, été démontré récemment.

BDNF et gestation

Chez le rat et la souris, le BDNF est exprimé dans le *trophospongium* du placenta, qui représente une zone tissulaire d'origine maternelle. Le récepteur TrkB est, quant à lui, exprimé dans le *trophospongium* mais aussi dans la zone

S. Mayeur, M.A. Lukaszewski, C. Breton, L. Storme, D. Vieau, J. Lesage : Unité environnement périnatal et croissance, EA4489, USTL, Universités de Lille 1 et Lille 2, bâtiment SN4, 59655 Villeneuve d'Ascq, France.
C. Junien : Biologie du développement et reproduction, UMR INRA-ENVA-CNRS, 78352 Jouy en Josas, France.
jean.lesage@univ-lille1.fr

labyrinthique qui constitue la principale zone d'échange vasculaire fœto-maternelle [4, 5]. Une étude combinant des expérimentations menées *in vitro* et *in vivo* chez des souris vient de démontrer l'importance du BDNF dans le développement placentaire et fœtal. Ainsi, le traitement de cellules trophoblastiques placentaires par un inhibiteur pharmacologique des récepteurs Trk (le k252a) ou encore par l'ectodomaine TrkB, diminue la prolifération des trophoblastes et augmente l'apoptose. Ces résultats ont été confirmés *in vivo* chez des souris gestantes et ont clairement démontré que l'inhibition du système BDNF/TrkB diminuait l'épaisseur de la zone labyrinthique placentaire, ce qui a pour conséquence de diminuer la croissance des fœtus [4]. Chez le rat, dans des modèles de RCIU induit par une restriction calorique ou protéique maternelle, il a été montré que le retard de croissance fœtale est associé à une diminution de l'expression du BDNF placentaire et à une augmentation de l'expression de son récepteur TrkB [5, 6].

Chez l'homme, l'expression placentaire du couple BDNF/TrkB n'est pas modulée au cours de la grossesse non pathologique [7]. Cependant, elle est augmentée lorsque la grossesse est associée à un retard de croissance fœtale intra-

utérin [5]. Les taux circulants de BDNF chez les mères et les fœtus caractérisés par un RCIU ne sont pas différents des taux normaux [8], ce qui suggère une action locale du BDNF placentaire. Les variations opposées du BDNF placentaire chez l'homme et les rongeurs pourraient s'expliquer par une différence marquée de maturité à la naissance entre ces deux espèces. De plus, chez l'homme, une croissance fœtale exacerbée semble également perturber le système BDNF/TrkB : chez les mères diabétiques (type 1) avec une macrosomie fœtale, les transcrits placentaires de cette neurotrophine diminuent [5] tandis que lors d'un diabète gestationnel¹, qui est associé à un risque accru de macrosomie, ils augmentent [9]. Au final, même si les mécanismes ne sont pas encore clairement établis, il semble que le système BDNF/TrkB placentaire puisse jouer un rôle régulateur important sur le développement fœto-placentaire chez l'homme.

Perspectives récentes : BDNF et système nerveux central

Outre l'implication chez l'homme du BDNF dans le développement placentaire, des

¹ Le diabète gestationnel (DG) est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, chez une femme n'ayant pas de diabète connu antérieurement.

travaux récents chez la souris ont mis en lumière un nouveau rôle potentiel du BDNF durant la grossesse. Une équipe de chercheurs japonais, utilisant des souris déficientes en BDNF, vient de démontrer que le BDNF circulant d'origine maternelle est capable de traverser la barrière placentaire pour atteindre le système nerveux central des fœtus [10]. Dès lors, on peut imaginer que le BDNF d'origine maternelle et de surcroît probablement d'origine placentaire, puisse être impliqué dans la maturation du SNC du fœtus. Ainsi, des altérations de croissance fœtale associées à des modifications de la production et/ou de l'action du BDNF pourraient contribuer au déclenchement ultérieur de troubles neurologiques et de démences qui, comme cela a déjà été évoqué dans le cas de la schizophrénie et de la dépression, seraient en partie programmées au cours du développement. ♦

BDNF in feto-placental development

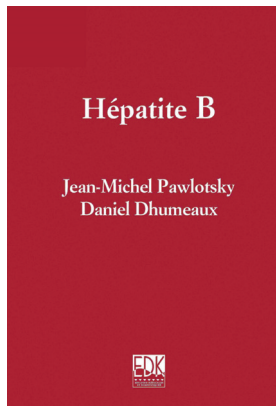
CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Challier JC, Uzan S. Le placenta humain et ses pathologies : l'oxygène en question. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1111-20.
2. Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S. Brain-

- derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev Neurobiol* 2010 ; 70 : 271-88.
3. Kermani B, Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2007 ; 17 : 140-3.
4. Kawamura K, Kawamura N, Sato W, et al. Brain-derived neurotrophic factor promote implantation and subsequent placental development by stimulating trophoblast cell growth and survival. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 3774-82.
5. Mayeur S, Silhol M, Moitrot E, et al. The placental BDNF/TrkB signaling system is modulated by fetal growth restriction in rat and human. *Placenta* 2010 ; 31 : 785-91.
6. Buffat C, Mondon F, Rigourd V, et al. A hierarchical analysis of transcriptome alterations in intrauterine growth restriction (IUGR) reveals common pathophysiological pathways in mammals. *J Pathol* 2007 ; 213 : 337-46.
7. Winn VD, Haimov-Kochman R, Agnes C, et al. Gene expression profiling of the human maternal-fetal interface reveals dramatic changes between midgestation and term. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 1059-79.
8. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou K, Economou E, et al. Intrauterine growth restriction and circulating neurotrophin levels at term. *Early Hum Dev* 2007 ; 83 : 465-9.
9. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, et al. Global placental gene expression in gestational diabetes mellitus. *Am Obstet Gynecol* 2009 ; 200 : 206e1-13.
10. Kodomari I, Wada E, Nakamura S, Wada K. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. *Neurochem Int* 2009 ; 54 : 95-8.
11. Bischoff V, Nikolettou V, Barde YA. Sauver ou tuer : l'ambivalence des récepteurs des neurotrophine. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 119-21.



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | |