

> Depuis quelques années, de nouvelles molécules de la famille des thiazolidinediones (TZD) sont utilisées dans les traitements du diabète de type II. Les TZD améliorent également certaines maladies secondaires fréquemment associées à la résistance à l'insuline comme le syndrome des ovaires polykystiques chez la femme. L'action de ces molécules passe par leur fixation sur le PPAR γ (*peroxysome proliferator-activated receptor γ*), récepteur nucléaire largement présent dans le tissu adipeux, capable de fixer les acides gras à longue chaîne ainsi que leurs dérivés comme certaines prostaglandines. On sait depuis peu que le PPAR γ est aussi fortement exprimé dans l'ovaire, ce qui soulève la question du mécanisme d'action des TZD dans le traitement de ces maladies ovariennes: indirect, *via* une amélioration générale de la sensibilité à l'insuline, ou bien direct? PPAR γ joue également un rôle dans la survie embryonnaire et fœtale à travers sa fonction dans la maturation du placenta. Ces résultats récents suggèrent donc une influence importante des ligands naturels de PPAR γ , comme les acides gras à longue chaîne et leurs dérivés, sur la fertilité chez la femme, et leurs implications, en général, dans les interactions entre métabolisme énergétique et reproduction. <

PPAR γ est un récepteur nucléaire de la famille des *peroxysome proliferator-activated receptors* dont font également partie PPAR α et PPAR β/δ . Il est activé par fixation de ligands naturels comme certains acides gras polyinsaturés et des métabolites des prostaglandines. Il peut également être activé par des composés synthétiques de la famille des thiazolidinediones (TZD), tels que la rosiglitazone, la pioglitazone ou la troglitazone. Après liaison au récepteur, les TZD augmentent la sensibilité des cellules à l'action de l'insuline, en particulier par leur action au

Article reçu le 26 novembre 2004 et accepté le 4 mars 2005.

Un rôle pour PPAR γ dans la reproduction ?

Pascal Froment, Florence Gizard, Bart Staels, Joëlle Dupont, Philippe Monget



niveau des cellules adipeuses. Rosiglitazone et pioglitazone sont d'ailleurs couramment utilisées dans le traitement de la résistance à l'insuline associée au diabète de type II.

Depuis la découverte des PPAR en 1990 [1], de nombreuses fonctions leur ont été associées. En effet, outre son rôle de sensibilisateur à l'action de l'insuline, PPAR γ s'est aussi révélé être un régulateur de la masse adipeuse, de la prolifération cellulaire [2], ainsi qu'un modulateur des réactions inflammatoires. On sait maintenant que PPAR γ est également exprimé dans les tissus impliqués dans la reproduction: gonades (ovaire, testicule), utérus, glande mammaire, prostate, hypophyse, et au niveau du système nerveux central [3-5] (Tableau I, Figure 1). À ce titre, il joue peut-être un rôle dans le lien qui existe entre le métabolisme énergétique et la reproduction chez les mammifères femelles, comme dans le cas du syndrome des ovaires polykystiques (OPK) qui est majoritairement associé à une résistance à l'action de l'insuline.

PPAR γ joue un rôle dans la reproduction

Durant ces deux dernières années, plusieurs équipes ont montré l'expression de PPAR γ dans l'hypophyse (souris, mouton) [5, 6] et l'hypothalamus (rat) [5]. Une action

P. Froment: LMBC, Department for Molecular Biomedical Research, VIB, Technologiepark 927, B-9052 Gand (Zwijnaarde), Belgique.

pascalf@dmb.vub.ac.be

F. Gizard: Laboratoire d'athérosclérose, Inserm U.545, Institut Pasteur de Lille et Université de Lille2, 1, rue du Professeur Calmette, 59019 Lille, France.

J. Dupont, P. Monget:

Physiologie de la reproduction et des comportements, UMR 6073 INRA-CNRS-Université François Rabelais de Tours, 37380 Nouzilly, France.

monget@tours.inra.fr



anti-cancéreuse lui est attribuée dans les cellules hypophysaires de souris [6]. En effet, l'administration de TZD inhibe le développement des adénomes hypophysaires chez la souris mais aussi chez des patients.

Dans l'hypothalamus, PPAR γ pourrait avoir un rôle dans la régulation thermique chez l'homme, à travers la fixation de la 15d-PGJ2 (15-désoxy- δ 12,14-prostaglandine J2) sécrétée dans le liquide céphalorachidien [5]. Cependant, PPAR γ ne semble pas jouer un rôle dans la fonction de reproduction à ce niveau. En effet, chez l'ovine, la sécrétion des hormones hypophysaires LH (*luteinizing hormone*), FSH (*follicle stimulating hormone*), PRL (prolactine) et GH (*luteinizing hormone*) ne semble pas être affectée *in vitro* en réponse aux TZD [4].

En revanche, plusieurs travaux ont montré qu'au niveau de l'ovaire, PPAR γ est fortement exprimé dans les cellules de la *granulosa* des follicules à antrum ainsi que dans le corps jaune [3, 4, 7]. Plusieurs études ont également montré que les TZD sont capables de stimuler la sécrétion de progestérone et d'œstradiol par les cellules de la *granulosa* chez la brebis et la rate. Des résultats similaires ont été obtenus sur les cellules de la thèque chez la truie [8, 9]. De façon paradoxale, chez des patientes atteintes du syndrome des OPK, les cellules de la *granulosa* montrent, au contraire, une inhibition de la sécrétion de progestérone et d'œstradiol en présence de troglitazone [7, 10]. Cette action inhibitrice de la troglitazone serait due à une baisse de l'activité des enzymes de la stéroïdogénèse (3- β -hydroxystéroïde-déshydrogénase ou 3- β HSD et aromatasase) plutôt qu'à une action directe de PPAR γ sur les promoteurs des gènes correspondants.

Chez la vache, après l'ovulation, la concentration de PPAR γ dans le corps jaune augmente pour diminuer ensuite au moment de sa régression s'il n'y a pas eu formation d'un embryon [8, 11]. Par ailleurs, chez la souris, l'inactivation conditionnelle du gène codant pour PPAR γ au niveau de l'ovaire conduit à une baisse de la fertilité [12]. Cette baisse ne serait pas due à une altération de la folliculogénèse ovarienne, mais à une chute du nombre d'embryons implantés, elle-même résultant probablement d'une diminution de la sécrétion de progestérone par les corps jaunes [12]. Il semble donc que ce récepteur soit indispensable *in vivo* à la formation et au maintien d'un corps jaune fonctionnel, capable d'assurer une sécrétion de progestérone compatible avec l'implantation embryonnaire. De plus, la comparaison avec d'autres modèles cellulaires suggère que PPAR γ pourrait réguler l'expression de gènes requis pour l'ovulation et la maturation de l'ovocyte tels que la cyclo-oxygénase-

2, l'activateur du plasminogène, les métalloprotéases matricielles (MMP-9), les enzymes stimulant la lipolyse et la capture des acides gras comme la lipoprotéine lipase, ou encore les gènes nécessaires à l'angiogénèse comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

Effets biologiques des TZD dans le traitement des ovaires polykystiques: une action directe ou indirecte?

Le nombre de sujets présentant une insulino-résistance a augmenté au cours de ces dernières années, le diabète sucré touchant actuellement 3% à 5% de la population dans les pays occidentaux. Or, les femmes atteintes d'insulino-résistance présentent un risque plus élevé de développer des troubles de la fertilité. En particulier, le syndrome des OPK, qui affecte 5% à 10% des femmes en âge de procréer [13], est associé à une insulino-résistance dans 60% des cas. Ce dérèglement ovarien, le plus fréquent chez la femme avant la ménopause, est caracté-

Tissus	Fonctions	Modèles
Glande mammaire	Fertilité	Souris [33]
Utérus	Diminution de l'inflammation Activation des gènes impliqués dans l'implantation	Cellules endométriales humaines [34, 35] Souris [30]
Testicules	Inhibition des gènes impliqués dans la spermatogénèse	Cellules de Sertoli humaines [36], murines [33, 37]

Tableau 1. Rôles de PPAR γ dans la fonction reproductrice des tissus autres que les ovaires et le placenta.

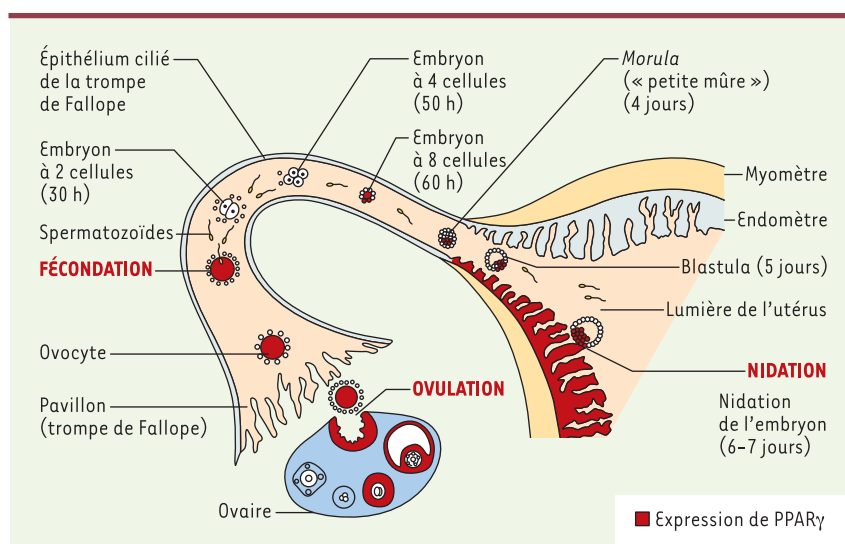


Figure 1. Tissus exprimant PPAR γ dans l'organe reproducteur chez la femme. PPAR γ est exprimé dans presque tous les compartiments (indiqués en rouge) du tractus génital chez la femme: ovaire, embryon, placenta.

térisé par l'apparition de kystes au niveau des ovaires, une anovulation chronique et des signes cliniques d'hyperandrogénie. L'étiologie de ce syndrome polyfactoriel reste mal connue, mais on sait que différentes anomalies endocriniennes sont susceptibles de l'entretenir comme une sécrétion anormalement élevée de LH sans pic préovulatoire, provoquant une hyperandrogénie, et un enkystement des follicules ovariens ou un dérèglement de la voie de l'insuline qui induirait une hypersensibilisation des cellules de la thèque à l'action de la LH. Notons que des mutations du récepteur de l'insuline associées à une résistance à l'insuline ont été décrites dans certains cas d'OPK. Récemment, il a été montré que l'administration de molécules sensibilisantes à l'action de l'insuline telles que les TZD, le D-chiro-inositol et la metformine, permettait d'améliorer les problèmes de fertilité chez des patientes diabétiques [14-16]. Plus précisément, la metformine, molécule antidiabétique de la famille des biguanides, provoque une augmentation de la consommation de glucose et une diminution de sa synthèse dans le foie. La metformine entraîne également une diminution de l'activité de l'enzyme P450-17 α hydroxylase, faisant chuter les niveaux sériques d'androgènes et diminuer la durée de la phase folliculaire [17]. Les TZD comme la rosiglitazone et la pioglitazone, molécules utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes, ont les mêmes effets que la metformine. En effet, les TZD induisent une diminution des teneurs sériques en insuline, diminution elle-même corrélée à une baisse significative des teneurs sériques en androgènes et en LH, associées à une augmentation du nombre de cycles ovulatoires et du taux de grossesse. En revanche, aucun changement significatif de « l'index de masse corporelle » n'a été noté [14]. Enfin un dernier type de molécule sensibilisatrice à l'action de l'insuline, le D-chiro-inositol, présente les mêmes effets bénéfiques sur la fertilité [18]. L'ensemble de ces résultats montrent qu'il existe un lien clair, même s'il n'est pas encore précisément décrit, entre fonction ovarienne, d'une part, et métabolisme du glucose et de l'insuline, d'autre part. En revanche, la relation qui pourrait exister au niveau des mécanismes sous-jacents à l'action de ces trois types de molécules est plus difficile à établir. Depuis la publication des travaux sur l'expression et les effets biologiques de PPAR γ dans l'ovaire, il devient possible d'expliquer les effets des TZD dans le traitement des OPK par une action directe sur les cellules de la thèque ou de la *granulosa*. Toutefois, cette action directe reste encore hypothétique étant donné les résultats obtenus *in vitro* (parfois contradictoires) mentionnés ci-dessus. En particulier, dans les OPK, les cellules de la *granulosa* subissent *in vivo* une différenciation prématurée en cellules lutéales et leur sécrétion de stéroïdes sexuels est plutôt augmentée. On se serait donc attendu à observer un effet systématiquement inhibiteur des TZD sur la stéroïdogénèse des cellules folliculaires *in vitro*. Il est donc probable que c'est plutôt l'amélioration générale de la sensibilité à l'insuline au niveau périphérique qui permettrait indirectement, et par un méca-

nisme qui reste à découvrir, une amélioration de ces problèmes d'ovulation. Dans ce schéma, on pourrait penser que les effets spécifiques des TZD pourraient passer par un transfert du flux de triglycérides vers le tissu adipeux, ce qui conduirait à une diminution des concentrations circulantes en triglycérides et en acides gras libres. Or, ces concentrations sont élevées dans le cas des OPK [19]. Ce « retour à la normale » métabolique permettrait une sécrétion normale de GnRH (*gonadotrophine releasing hormone*), de FSH et de LH au niveau central. En effet, un effet spécifique de l'administration à long terme des agonistes de PPAR γ en comparaison avec l'administration de metformine, est un gain de poids associé à une redistribution du tissu adipeux, avec diminution du tissu adipeux abdominal viscéral profond et une augmentation du tissu adipeux sous-cutané [20]. Or, le tissu adipeux est le site de la synthèse d'œstrogènes par aromatisation des précurseurs androgènes plasmatiques et l'accumulation de graisse viscérale est associée à une hyperandrogénie [21]. De plus, l'administration de rosiglitazone ou de pioglitazone provoque une augmentation de la SHBG (*steroid hormone binding globulin*), résultant en une diminution des taux d'androgènes plasmatiques [22]. Ainsi ces deux effets des agonistes de PPAR γ sur les niveaux d'androgènes plasmatiques pourraient constituer un des mécanismes indirects impliqués dans l'amélioration de la fonction ovarienne.

Notons enfin que parmi les mutations identifiées dans le gène codant pour PPAR γ [23], la substitution Prol->Ala en position 12, responsable d'une perte d'activité du récepteur, est associée à une réduction de l'indice de masse corporelle, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution du risque de diabète de type 2 [24]. Les femmes qui présentent ce polymorphisme ne sont néanmoins pas épargnées par le syndrome des OPK, malgré une insulino-résistance atténuée [25]. Cette observation montre donc que le lien existant entre PPAR γ , résistance à l'insuline et kystes ovariens est loin d'être complètement élucidé.

Rôle de PPAR γ dans le développement embryonnaire précoce et le développement placentaire

Les premières études d'inactivation chez la souris ont montré l'importance de PPAR γ dans l'attachement de l'embryon à l'utérus et dans le développement et le fonctionnement placentaire [26]. Ces résultats sont en accord avec la forte expression de ce récepteur dans le trophoblaste et la masse cellulaire interne du blastocyste [27]. L'inactivation de PPAR γ induit plus particulièrement un défaut de vascularisation du placenta, ce qui conduit à la mort de l'embryon en milieu de gestation. Une gestation normale peut toutefois être restaurée par le remplacement des cellules placentaires déficientes par des cellules sauvages [26, 28]. Des anomalies placentaires comparables chez les souris déficientes pour le récepteur RXR α suggèrent que l'hétérodimère PPAR γ -RXR α est nécessaire au développement placentaire [29].

Les ligands de PPAR γ sont produits au niveau de l'utérus au cours de la gestation. En particulier, le dérivé d'acides gras 15d-PGJ2 est colocalisé avec PPAR γ dans les cellules trophoblastiques et les dérivés de l'acide arachidonique (acides hydroxyicosatétranoïques), autres ligands de PPAR γ , qui sont synthétisés par les cellules épithéliales de l'utérus au moment de l'implantation. L'utilisation d'inhibiteurs des 12/15-lipoxygénases, enzymes qui assurent la production de ces métabolites, réduit considérablement le taux d'implantation, et l'administration de rosiglitazone restaure ce taux d'implantation à des niveaux normaux [30]. Par ailleurs, une administration brève de TZD à des rates gestantes au moment de la différenciation trophoblastique permet de diminuer la mortalité embryonnaire de 50% [31]. Enfin, chez la femme, PPAR γ est aussi exprimé dans le tissu placentaire (syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste). Son activation stimule l'expression et la sécrétion d'hormones nécessaires à la grossesse et au développement du fœtus telles que l'hCG (gonadotrophine chorionique humaine) et les hormones syncytiotrophoblastiques (hormones lactogènes, hormone de croissance placentaire, leptine) [32]. L'ensemble de ces résultats montre que PPAR γ est essentiel pour la maturation d'un placenta fonctionnel.

Conclusions

Plusieurs questions se posent à la lumière de ces travaux récents. La première est de connaître les ligands naturels de PPAR γ dans les différents tissus, dont les tissus reproducteurs, dans lesquels ce récepteur est exprimé. Il est ainsi possible que PPAR γ joue un rôle intermédiaire clé entre métabolisme lipidique, acides gras à longue chaîne, et fonction ovarienne. Si tel est le cas, se poserait la question de l'impact du type d'acides gras ingérés dans l'alimentation sur la capacité à ovuler et à assurer un développement embryonnaire et fœtal harmonieux. La deuxième question est de savoir si les effets bénéfiques des TZD chez les patientes atteintes du syndrome des OPK passent en partie par une action directe au niveau ovarien, comme le suggèrent les récents travaux cités, ou par une action bénéfique sur le métabolisme général de l'insuline, comme on peut le suggérer pour les effets d'autres molécules glucophages comme la metformine. Des travaux complémentaires sont maintenant nécessaires pour approfondir nos connaissances concernant l'impact du métabolisme lipidique sur la fonction ovarienne. ♦

SUMMARY

A role of PPAR γ in reproduction?

Synthetic molecules of the glitazone family are currently used in the treatment of type II diabetes. Glitazones also improve secondary pathologies that are frequently associated with insulin resistance such as the polycystic ovary syndrome (PCOS). Glitazones bind to the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), a nuclear receptor which is highly

expressed in adipose tissue. PPAR γ also binds natural ligands such as long-chain fatty acids. Recently, several groups have shown that PPAR γ is also highly expressed in ovarian granulosa cells, and that glitazones are able to modulate in vitro granulosa cell proliferation and steroidogenesis in several species. These recent data raise new questions concerning the underlying mechanism of the effect of glitazones on PCOS. One might hypothesize, as for other « glucophage » molecules such as metformin, that it is the general improvement of glucose metabolism and insulin sensitivity by glitazones which indirectly, and via an unknown mechanism, ameliorates ovarian functionality. The data discussed here suggest now an alternative possibility, that glitazones act directly at the ovarian level. Moreover, PPAR γ also seems to play a key role in the maturation of the placenta. In particular, inactivation of PPAR γ in mice is lethal, since the foetus is unable to develop because of alterations of placental maturation. In women, the activation of PPAR γ in placenta leads to an increase of placental hormone secretion. Overall, these results raise some questions about the role of natural ligands of PPAR γ such as long chain fatty acids on female fertility and the interactions between energy metabolism and reproduction in general. ♦

RÉFÉRENCES

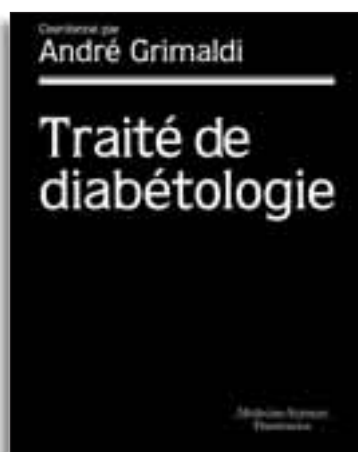
1. Issemann, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347: 645-50.
2. Debril MB, Renaud JP, Fajas L, Auwerx J. The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Med* 2001; 79: 30-47.
3. Komar CM, Braissant O, Wahli W, Curry TE Jr. Expression and localization of PPARs in the rat ovary during follicular development and the periovulatory period. *Endocrinology* 2001; 142: 4831-8.
4. Froment P, Fabre S, Dupont J, et al. Expression and functional role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in ovarian folliculogenesis in the sheep. *Biol Reprod* 2003; 69: 1665-74.
5. Mouihate A, Boisse L, Pittman QJ. A novel antipyretic action of 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in the rat brain. *J Neurosci* 2004; 24: 1312-8.
6. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest* 2003; 111: 1381-8.
7. Gasic S, Bodenbarg Y, Nagamani M, et al. Troglitazone inhibits progesterone production in porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1998; 139: 4962-6.
8. Lohrke B, Viergutz T, Shahi SK, et al. Detection and functional characterisation of the transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor gamma in lutein cells. *J Endocrinol* 1998; 159: 429-39.
9. Schoppee PD, Garmey JC, Veldhuis JD. Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells. *Biol Reprod* 2002; 66: 190-8.
10. Mu YM, Yanase T, Nishi Y, et al. Insulin sensitizer, troglitazone, directly inhibits aromatase activity in human ovarian granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 710-3.
11. Viergutz T, Lohrke B, Poehland R, et al. Relationship between different stages of the corpus luteum and the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma protein in bovine large lutein cells. *J Reprod Fertil* 2000; 118: 153-61.
12. Cui Y, Miyoshi K, Claudio E, et al. Loss of the peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPARgamma) does not affect mammary development and propensity for tumor formation but leads to reduced fertility. *J Biol Chem* 2002; 277: 17830-5.
13. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrinol Rev* 1997; 18: 774-800.
14. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-306.

15. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 153-64.
16. Seli E, Duleba AJ. Treatment of PCOS with metformin and other insulin-sensitizing agents. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 69-75.
17. La Marca A, Egbe TO, Morgante G, et al. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450c17alpha response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 21-3.
18. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-20.
19. Duran-Sandoval D, Thomas AC, Bailleul B, et al. Pharmacology of PPARalpha, PPARgamma and dual PPARalpha/gamma agonists in clinical development. *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 819-25.
20. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 147-61.
21. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 291-302.
22. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3835-40.
23. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2412-21.
24. Althuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76-80.
25. Hara M, Alcoser SY, Qaadir A, et al. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPARgamma gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 772-5.
26. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4: 585-95.
27. Mohan M, Ryder S, Claypool PL, et al. Analysis of gene expression in the bovine blastocyst produced *in vitro* using suppression-subtractive hybridization. *Biol Reprod* 2002; 67: 447-53.
28. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999; 4: 597-609.
29. Wendling O, Chambon P, Mark M. Retinoid X receptors are essential for early mouse development and placentogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 547-51.
30. Li Q, Cheon YP, Kannan A, et al. A novel pathway involving progesterone receptor, 12/15-lipoxygenase-derived eicosanoids, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates implantation in mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 11570-81.
31. Asami-Miyagishi R, Iseki S, Usui M, et al. Expression and function of PPARgamma in rat placental development. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 497-501.
32. Tarrade A, Schoonjans K, Guibourdenche J, et al. PPAR gamma/RXR alpha heterodimers are involved in human CG beta synthesis and human trophoblast differentiation. *Endocrinology* 2001; 142: 4504-14.
33. Nogueiras R, Barreiro ML, Caminos JE, et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *J Cell Sci* 2004; 117: 3247-57.
34. Pritts EA, Zhao D, Ricke E, et al. PPAR-gamma decreases endometrial stromal cell transcription and translation of RANTES *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1841-4.
35. Wanichkul T, Han S, Huang RP, Sidell N. Cytokine regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human endometrial cells. *Fertil Steril* 2003; 79 (suppl 1): 763-9.
36. Dufour JM, Vo MN, Bhattacharya N, et al. Peroxisome proliferators disrupt retinoic acid receptor alpha signaling in the testis. *Biol Reprod* 2003; 68: 1215-24.
37. Kobayashi T, Niimi S, Kawanishi T, et al. Changes in peroxisome proliferator-activated receptor gamma-regulated gene expression and inhibin/activin-follistatin system gene expression in rat testis after an administration of di-n-butyl phthalate. *Toxicol Lett* 2003; 138: 215-25.

TIRÉS À PART

P. Monget

UN ÉVÈNEMENT ÉDITORIAL : la parution du TRAITÉ DE DIABÉTOLOGIE sous la direction du Pr. André GRIMALDI



Collection Traités - Relié,
1200 pages et 320 illustrations

Un ouvrage de référence unique en langue française, exhaustif, moderne et indispensable qui traite de l'ensemble de la diabétologie. Après une 1^{ère} partie consacrée à la définition du diabète, à la physiopathologie et à l'épidémiologie de la maladie ainsi qu'aux principales explorations, il étudie successivement • **le diabète de type 1** • **le diabète de l'enfant et de l'adolescent** • **le diabète de type 2** avec un éclairage particulier sur le syndrome de l'insulino-résistance • **l'éducation du patient** et l'observance thérapeutique • **les complications du diabète** depuis le coma jusqu'à la neuropathie diabétique, et **les divers facteurs de risque vasculaire** • **le diabète de la femme enceinte et du sujet âgé** • tous les autres types de diabète : diabète et pancréatite chronique, diabète et infection par le VIH, diabète et hémochromatose, etc. • **l'organisation des soins et la prise en charge sociale des patients diabétiques.**

Au total un ouvrage de référence de 1200 pages, unique en langue française, dans lequel les auteurs ont eu le souci constant d'un abord à la fois fondamental, clinique et pratique des problèmes traités.

Le Professeur André GRIMALDI, personnalité reconnue dans la discipline, dirige le service de diabétologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris. Il a travaillé en étroite collaboration avec une centaine de rédacteurs tous choisis pour leur compétence dans le domaine traité.

En vente chez votre libraire spécialisé, sur notre site www.medicine.flammarion.com ou par correspondance.

BON DE COMMANDE à retourner à
FLAMMARION MÉDECINE - 4, rue Casimir Delavigne - 75006 PARIS

NOM : Prénom : Adresse :
Code postal : Ville :
Je commande et je règle ci-joint par chèque bancaire à l'ordre de Flammarion (une facture acquittée sera jointe au colis) :
 TRAITÉ DE DIABÉTOLOGIE - au prix unitaire de 160 € + 8 € (frais de port) soit 168.00 €