



HAL
open science

Obésité et perte de poids maternelle chez la souris : effets métaboliques olfactifs et épigénétiques sur la descendance mâle et femelle

C. Junien, P.E. Panchenko, M.-C. Lacroix, Mélanie Jouin, Karine Badonnel,
M. Lemaire, N. Meunier, S. Safi-Stibler, Hélène Jammes, C. Breton, et al.

► To cite this version:

C. Junien, P.E. Panchenko, M.-C. Lacroix, Mélanie Jouin, Karine Badonnel, et al.. Obésité et perte de poids maternelle chez la souris : effets métaboliques olfactifs et épigénétiques sur la descendance mâle et femelle. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204 (9), pp.1077-1087. 10.1016/j.banm.2020.09.042 . hal-03170711

HAL Id: hal-03170711

<https://hal.inrae.fr/hal-03170711>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1 **Obésité et perte de poids maternelle chez la souris :**
2 **effets métaboliques olfactifs et épigénétiques sur la**
3 **descendance mâle et femelle***

4 *Maternal obesity and weight loss in mice: impact on*
5 *male and female offspring metabolism olfactory*
6 *performance and epigenetics*

7
8
9 Claudine Junien¹, Polina E. Panchenko¹, Marie-Christine Lacroix², Mélanie Jouin¹, Karine
10 Badonnel², Marion Lemaire¹, Nicolas Meunier², Sofiane Safi-Stibler¹, Hélène Jammes¹,
11 Christophe Breton³, Christine Baly² and Anne Gabory¹.

12
13 ¹ Université Paris-Saclay, INRAE, ENVA, UVSQ, BREED, 78350, Jouy-en-Josas, France

14 ² NBO, INRAE, Université Paris-Saclay, 78350 Jouy-en-Josas, France

15 ³ Univ. Lille, EA4489, Équipe Malnutrition Maternelle et Programmation des Maladies Métaboliques, F 59000
16 Lille, France

17
18 Auteur correspondant: claudine.junien@inra.fr; Tel.: +33680152385 (C.J.)

19
20 *Séance du 24 septembre 2019

21
22 **Résumé**

23
24 **Objectifs.** Selon le concept des « Origines développementales de la santé et des maladies »,
25 l'obésité maternelle prédispose la descendance aux maladies chroniques. Pour de multiples
26 raisons, une perte de poids préconceptionnelle est recommandée aux femmes obèses.
27 Cependant les avantages et les potentiels inconvénients pour l'enfant à naître sont encore mal
28 étudiés.

29 **Méthodes.** Nous avons évalué le développement fœtal et analysé l'expression de
30 modificateurs épigénétiques et de gènes métaboliques dans le foie et le placenta. Les
31 descendants nés de mère « contrôle », « obèse » ou « perte de poids » ont été soumis après le
32 sevrage à un régime contrôle ou hyperlipidique. Nous avons suivi les paramètres
33 métaboliques et les comportements olfactifs jusqu'à l'âge adulte.

34 **Résultats.** Les fœtus de mère obèse présentent une restriction de croissance et une altération
35 de l'expression de modificateurs épigénétiques de la voie d'acétylation des histones. Les
36 phénotypes métaboliques et olfactifs (obésité, dyslipidémie, intolérance au glucose et faible
37 motivation et capacité à trouver une récompense alimentaire) s'expliquent principalement
38 par le régime post-sevrage, mais l'obésité maternelle a un effet notable de conditionnement
39 dépendant du sexe : les mâles nés de mère obèse développent une obésité accrue par rapport à
40 leurs congénères. La perte de poids préconceptionnelle normalise les phénotypes fœtaux et
41 métaboliques décrits ci-dessus mais certains gènes restent différentiels. De plus elle a des
42 effets inattendus sur les performances olfactives : la sensibilité olfactive périphérique et la
43 motivation induite par le jeûne sont réduites.

44 **Conclusions.** Nos résultats confirment les avantages d'une perte de poids préconceptionnelle
 45 pour la santé métabolique des descendants, mais révèlent de potentiels effets indésirables tels
 46 qu'observés pour le comportement olfactif.

47

48 **Abstract**

49 **Rationale.** According to the 'developmental origins of health and disease' concept, maternal
 50 obesity predisposes the offspring to non-communicable diseases. Epigenetic patterns could
 51 be affected by maternal weight changes, in turn modifying the expression of key
 52 developmental genes with long-lasting consequences. A preconceptional weight loss is
 53 widely recommended to obese women. However, its long-term outcomes on the offspring
 54 have been poorly assessed.

55 **Methods.** We recorded E18.5 mouse development and measured the mRNA expression of
 56 epigenetic modifiers and metabolic genes in foetal liver and placenta. Offspring born to
 57 'control', 'obese' or 'weight-loss after diet-induced obesity' mothers were put on a control or
 58 high-fat diet, and we tracked their metabolic parameters and olfactory behaviour.

59 **Results.** Foetuses from obese dams showed growth restriction and altered mRNA expression
 60 of candidate epigenetic modifiers, particularly the histone acetylation pathway.
 61 Preconceptional weight loss normalised foetal growth, but did not normalise the mRNA
 62 expression of all differentially expressed epigenetic genes. After birth, the offspring's own
 63 diet explained most of the variability in metabolic and olfactory phenotypes (obesity,
 64 dyslipidemia, glucose intolerance and low motivation and learning capacities to find a food
 65 reward), but maternal obesity had a noticeable sex-specific conditioning effect. Specifically,
 66 males born to obese dams were more susceptible to diet-induced obesity. In addition,
 67 maternal preconceptional weight loss had positive effects on offspring metabolism, but
 68 showed a programming effect on peripheral olfactory sensitivity.

69 **Conclusions.** These results confirm the benefits of maternal preconceptional weight loss but
 70 also highlight some possible adverse outcomes.

71

72 **Mots-clés:** obésité; perte de poids préconceptionnelle; olfaction; programmation; épigénétique,
 73 DOHaD

74 **Keywords:** Obesity, preconceptional weight loss, olfaction, programming, DOHaD Maternal
 75 obesity, Preconceptional weight loss, Fetal growth restriction, Epigenetic machinery, Histone
 76 deacetylases (HDACs), Lysine acetyltransferases (KATs), Placenta, Liver

77

78 **1. Introduction**

79

80 La prévalence mondiale de l'obésité chez les femmes était de 38% en 2013 [1]. L'obésité est le
 81 cinquième facteur de risque de mortalité et est associée à des affections graves telles que les maladies
 82 cardiovasculaires, les complications métaboliques et obstétricales (par exemple, hypertension et
 83 diabète gestationnels, et prééclampsie), des accidents vasculaires cérébraux, une dyslipidémie, des
 84 troubles du sommeil, une stéatose hépatique, de l'arthrose, un cancer et des anomalies
 85 neurocognitives [2,3] L'obésité pendant la grossesse engendre également des risques accrus de
 86 mortinatalité, de prématurité et de malformations congénitales [4]. L'obésité maternelle peut avoir
 87 un impact important sur la croissance fœtale, elle est en effet associée à une macrosomie ou, au
 88 contraire, à une restriction de la croissance fœtale (RCF) [5–7]. La RCF est elle-même associée à une
 89 incidence élevée de maladies métaboliques à l'âge adulte [8,9] ; cette incidence accrue a participer à
 90 élaborer le concept des origines développementales de la santé et des maladies (*DOHaD pour*

91 *Developmental origins of health and disease*) [10]. Ce concept, également appelé « programmation
92 développementale » ou « conditionnement », stipule que des facteurs environnementaux au cours
93 du développement pourraient exposer leurs enfants à un risque accru de développer des maladies
94 non transmissibles (MNT) à l'âge adulte [10]. L'exposition précoce à divers changements exogènes
95 ou endogènes au cours de la période préconceptionnelle, de la gestation, de la lactation ou de
96 l'enfance et de l'adolescence a une incidence sur la santé à long terme [10–12].

97 Malgré la forte incidence de RCF chez les femmes obèses (incidence de 2%, odd-ratio de 2.81
98 avec un intervalle de confiance de 1.21–6.54) [7], les mécanismes sous-jacents sont mal connus. Les
99 RCF pourraient résulter d'un apport insuffisant en oxygène dû à une vascularisation perturbée, à
100 une accumulation accrue de lipides et au transport de macronutriments dans le placenta, organe
101 crucial régulant le développement fœtal approprié [13–15]. Les différentes parties du placenta ont
102 des fonctions et des populations cellulaires différentes [16]. Le labyrinthe est une zone d'échange
103 actif entre le sang maternel et fœtal, tandis que la zone jonctionnelle assure la production
104 d'hormones et le stockage des nutriments nécessaires au développement du fœtus [16]. La structure
105 et la fonction de plusieurs organes pourraient être affectées chez les enfants de mères obèses. Des
106 altérations du développement et de la fonction hépatiques liées à l'obésité maternelle pourraient
107 perturber l'homéostasie métabolique [17,18]. L'effet de l'obésité sur l'organogenèse et l'expression
108 des gènes chez les fœtus en RCF doit faire l'objet d'une attention particulière. La majorité des
109 publications actuelles sont toujours concentrées sur les RCF induits par une dénutrition maternelle
110 [19].

111 La modulation du phénotype de la descendance en réponse à l'environnement maternel
112 pourrait être médiée par des mécanismes épigénétiques. Les marques épigénétiques (en particulier,
113 méthylation de l'ADN, modifications post-traductionnelles d'histones) sont des modifications
114 covalentes stables mais réversibles qui sont régulées par une machinerie épigénétique complexe. Ses
115 acteurs « écrivent », « effacent » ou « lisent » les marques épigénétiques, établissant l'épigénome de la
116 cellule en conjonction avec des facteurs environnementaux. Ce paysage épigénétique est dynamique
117 au cours du développement et contrôle les schémas d'expression des gènes de manière spécifique
118 aux tissus. Des altérations de la méthylation de l'ADN, des modifications des histones et, dans une
119 moindre mesure, de leurs régulateurs ont été observées en relation avec les RCF causées par
120 différents facteurs [20–25]. Les perturbations épigénétiques chez les fœtus en RCF dans un contexte
121 d'obésité induite par le régime alimentaire de la mère doivent faire l'objet d'études plus
122 approfondies. Un état nutritionnel et métabolique déséquilibré de la mère pourrait avoir un impact
123 sur certaines enzymes épigénétiques des organes en développement de la progéniture, affectant
124 l'épigénome [26,27]. Les marques épigénétiques pouvant être transmises au cours des générations de
125 divisions cellulaires successives, l'épigénétique est un mécanisme plausible pour expliquer la
126 mémoire à long terme des atteintes de l'environnement [26,28].

127 Il a été montré chez l'animal que la nutrition maternelle affecte la régulation non homéostatique de
128 la prise alimentaire de la progéniture, mais ses conséquences sur les performances olfactives ont été
129 peu étudiées dans un contexte d'exposition périnatale (voir [29] pour revue). Cependant, la période
130 périnatale est cruciale pour le développement du système olfactif, déjà fonctionnel *in utero* et
131 affichant une neuroplasticité anatomique et fonctionnelle, pour atteindre sa maturité à la fin de la
132 troisième semaine postnatale chez le rongeur [30]. Plusieurs études sur des modèles animaux ont
133 examiné les conséquences du déficit ou du surplus énergétique de la mère sur l'olfaction de la
134 progéniture. Ainsi la sous-alimentation au cours de la gestation et de l'allaitement entraîne une

135 immaturité fonctionnelle du système olfactif de la progéniture, induisant des carences à court et à
136 long terme en matière de discrimination des odeurs [31,32]. Enfin, des altérations olfactives induites
137 par l'obésité ont été décrites chez l'Homme [33] et dans plusieurs modèles animaux [34–36], mettant
138 en évidence un lien étroit entre olfaction et déséquilibre métabolique (revue de synthèse dans [29]).
139 Un indice de masse corporelle excessif (IMC, poids / taille²) est considéré comme un facteur de
140 risque de perte de l'olfaction et des troubles de l'alimentation [37–39].

141 Enfin, l'obésité est également associée à des problèmes de reproduction tels que l'infertilité, les
142 complications obstétricales, les anomalies congénitales et la mortalité périnatale [4]. La
143 recommandation aux mères obèses de limiter leur prise de poids pendant la grossesse a eu des effets
144 limités sur leur métabolisme et la croissance fœtale [40,41]. Une perte de poids préconceptionnelle
145 est donc maintenant largement recommandée aux femmes obèses, en particulier grâce à une activité
146 physique accrue ou/et une nutrition améliorée [42]. Dans plusieurs cohortes humaines, la perte de
147 poids après chirurgie bariatrique réduit les complications obstétricales et l'incidence de l'obésité chez
148 les enfants [43,44]. Cependant d'autres études rapportent que si cela peut réduire le nombre de bébés
149 macrosomes ou petits pour l'âge gestationnel (PPAG) [45,46], cela peut conduire à l'apparition de
150 maladies non transmissibles [10]. Cette augmentation du phénotype PPAG est également observée
151 pour une perte de poids avant conception dans la population normale (BMI entre 18 et 25) [46–48]. Il
152 est également important de noter qu'aucune de ces études n'a suivi le développement métabolique
153 des enfants et adolescents. Chez l'animal, dans deux modèles de rat, une intervention nutritionnelle
154 chez les mères obèses a été bénéfique pour la descendance, même si tous les paramètres n'étaient pas
155 normalisés [49,50]. Chez le mouton, l'intervention nutritionnelle avant accouplement a eu des effets
156 bénéfiques à long terme sur la prise de poids des descendants, mais a eu des effets délétères sur la
157 réponse au stress et le métabolisme du glucose [51,52]. Une restriction calorique modérée de la mère
158 pendant la gestation entraîne une diminution de neurotransmetteur endocannabinoïde dans le bulbe
159 olfactif majeur de la descendance femelle [53]. La perte de poids après chirurgie bariatrique chez
160 l'Homme [54–56] ou l'inversion de régime chez les rongeurs [35] ont montré des résultats mitigés en
161 termes de performances olfactives, suggérant qu'il est difficile d'inverser les modifications de
162 l'olfaction. Le fait que la perte de poids préconceptionnelle de la mère peut normaliser le
163 développement du cerveau du fœtus afin de prévenir les troubles olfactifs chez les enfants est encore
164 à déterminer. Nous avons donc émis l'hypothèse que la nutrition maternelle et les changements de
165 poids pourraient influencer sur le comportement olfactif de la descendance, impactant potentiellement
166 leurs préférences alimentaires et leur consommation à long terme, comme récemment publié [57].

167 Au vue de la faiblesse des données bibliographiques, il nous a apparu important de clarifier
168 l'impact des variations pondérales préconceptionnelles chez la mère sur la croissance fœtale et les
169 processus épigénétiques sous-jacents. Il n'existe actuellement aucun modèle de souris pertinent pour
170 étudier cet enjeu important pour la santé publique. Les objectifs de notre projet ont donc été
171 d'étudier les effets de la perte de poids et de l'obésité maternelle préconceptionnelle sur le
172 développement fœto-placentaire et sur le phénotype de la descendance à long terme, et les
173 mécanismes de la programmation épigénétique qui sous-tendent ces effets dans le placenta et le foie
174 fœtal.

175

176 3. Résultats

177 Nous avons développé un modèle murin original (Figure 1). Des femelles C57Bl/6J ont été
178 nourries avec un régime hyperlipidique (HFD pour *high fat diet*) pendant deux mois pour provoquer
179 l'obésité. Afin de les faire maigrir, un retour à un régime équilibré (CD pour *control diet*) pendant les
180 deux mois suivants a été effectué. Ce groupe des mères «Perte de Poids» (WL pour *weight loss*) est
181 comparé avec un groupe de souris « Contrôles » (CTRL) ayant reçu le régime CD et « Obèses » (OB)
182 le régime HFD, pendant toute la période préconceptionnelle. Les souris ont été croisées avec des
183 mâles contrôles. Le dernier régime a été appliqué aux femelles pendant toute la période de gestation
184 et lactation. Une partie des descendants a été collectée à terme [58]. Pour le reste des descendants,

185 mâles et femelles ont été placés pour moitié sous régime CD et pour moitié sous régime HFD après
 186 le sevrage et suivis jusqu'au sacrifice à 6 mois [59].

187

188 Nous avons obtenus les résultats suivants (Figure 2) :

- 189 1) A l'accouplement, les femelles OB présentent obésité (+40%), dyslipidémie et altération de
 190 l'homéostasie glucidique. Les femelles WL ont normalisé les paramètres métaboliques et ne
 191 gardent qu'un surpoids de 5% [58,59].
- 192 2) Au terme de la gestation, à E18.5, les fœtus OB présentent une **restriction de croissance fœtale**
 193 (RCF; -13%) et 28% des fœtus sont petits pour l'âge gestationnel (SGA). Le phénotype des fœtus
 194 WL est normalisé [58].
- 195 3) L'expression de 60 gènes de la machinerie épigénétique et de 32 gènes métaboliques a été
 196 mesurée dans le foie fœtal, le labyrinthe et la zone jonctionnelle placentaire par RT-PCR
 197 quantitative. Nous avons observé une **grande sensibilité de l'expression des gènes de la**
 198 **machinerie épigénétique** à l'obésité maternelle et en particulier de la voie **d'acétylation des**
 199 **histones**. Dans le groupe WL, seul un sous-ensemble de ces gènes ont vu leur expression
 200 normalisée [58].
- 201 4) La survie des petits est affectée par l'obésité maternelle et normalisée par la perte de poids [59].
- 202 5) Après la naissance, indépendamment des paramètres métaboliques de la mère, le régime HFD
 203 entraîne le développement d'une obésité et d'altérations métaboliques. Des déficiences
 204 olfactives sont visibles après quelques semaines de HFD seulement [59].
- 205 6) L'obésité maternelle a peu d'effets persistants après le sevrage. Nous observons toutefois que les
 206 **mâles nés de mère obèse présentent une obésité accrue sous HFD** par rapport aux CTRL [59].
- 207 7) **La perte de poids préconceptionnelle a permis une normalisation** du phénotype métabolique
 208 de la progéniture sans induire d'autre phénotype métabolique spécifique **mais a eu un effet**
 209 **inattendu** sur les performances olfactives : les descendants WL présentent une réduction de la
 210 sensibilité olfactive, mesurée par électroolfactogramme (EOG), associée à un manque de
 211 motivation olfactive induite par le jeûne [59].

212

213

4. Discussion

214 Ainsi, nous avons étudié les effets d'un environnement préconceptionnel maternel d'obésité (OB) ou
 215 de perte de poids induite par une intervention nutritionnelle au cours de la période
 216 préconceptionnelle (WL) sur l'évolution au fil du temps de certaines mesures métaboliques ainsi que
 217 des phénotypes olfactifs induits par l'obésité chez la progéniture. L'obésité chronique de la mère a
 218 conduit à un RCF de 13% en moyenne, avec un odd-ratio de 3.2, en fin de gestation [58]. L'obésité
 219 maternelle a eu un impact majeur sur l'expression des gènes modificateurs des marques
 220 épigénétiques dans le foie du fœtus et le labyrinthe placentaire à terme, en particulier ceux de la voie
 221 d'acétylation des histones. La perte de poids préconceptionnelle est bénéfique pour la croissance
 222 fœtale et induit une adaptation au niveau transcriptionnel [58]. A l'âge adulte les descendants de
 223 mères obèses sont **conditionnés** pour une sensibilité accrue au régime HFD, avec une atteinte plus
 224 particulière des mâles. Nos résultats confirment les **avantages de la perte de poids maternelle** sur le
 225 plan métabolique, mais mettent en évidence certains effets indésirables possibles sur les comportements
 226 à base olfactive [59].

227

228 À notre connaissance, il s'agit de la première étude portant sur le rôle respectif de la modulation
229 des nutriments préconceptionnels/périnataux et du post-sevrage sur les résultats métaboliques et
230 olfactifs combinés, tous deux connus pour contribuer à la régulation de la prise alimentaire, en
231 mettant un accent particulier sur les différences entre les sexes. Des spécificités liées au sexe se
232 rencontrent dans la plupart des maladies chroniques, mais ce n'est que récemment que les modèles
233 animaux dans le contexte d'expositions périnatales ne se focalisent pas uniquement sur les
234 descendants mâles. Les disparités entre les mâles et les femelles peuvent porter sur le moment de
235 l'apparition et la gravité des conséquences des maladies métaboliques et des modifications
236 neuro-comportementales en réponse au métabolisme de la mère [53,60]. Il faut noter que dans notre
237 modèle, la survie des petits de mères OB au cours de la première semaine de vie était fortement
238 réduite. Cela a probablement entraîné une sélection des souriceaux survivants, moins affectés par
239 l'environnement maternel, potentiellement moins susceptibles de développer des perturbations
240 métaboliques ou comportementales.

241

242

243 *4.1. L'obésité maternelle a un impact majeur sur l'expression des gènes régulateurs des marques*
244 *épigénétiques dans le foie du fœtus et le labyrinthe placentaire à terme tandis que la perte de poids*
245 *préconceptionnelle, bénéfique pour la croissance fœtale, est associée à une adaptation au niveau*
246 *transcriptionnel*

247 Dans notre modèle, les souris OB étaient massivement obèses et présentaient quelques éléments du
248 syndrome métabolique après 4 mois de HFD. Cela a entraîné un RCF à E18.5, ce qui est cohérent
249 avec les études précédentes chez la souris [18,61–63]. L'obésité maternelle chez l'humain est souvent
250 associée à une macrosomie mais peut également être associée à un RCIU [64], notre étude fournit
251 donc un modèle murin d'investigation des mécanismes moléculaires de cette pathologie, qui restent
252 inconnus. L'intervention nutritionnelle avec perte de poids préconceptionnelle a normalisée la
253 croissance des fœtus WL.

254 Ces modifications phénotypiques étaient associées à une réponse transcriptionnelle dans le
255 labyrinthe placentaire et dans le foie fœtal : nous avons montré que 23 gènes étaient altérés de
256 manière significative par les trajectoires de poids maternelles dans au moins un des trois tissus
257 entre deux groupes maternels. Nos résultats ont montré que l'expression des gènes de la machinerie
258 épigénétique est clairement sensible aux trajectoires de poids maternel préconceptionnel, en
259 particulier pour les gènes impliqués dans l'acétylation des histones.

260 Sept membres de la famille KAT, « écrivains » de l'acétylation de la lysine, étaient surexprimés :
261 *Kat2a*, *Kat3a*, *Kat6b* et *Kat13d* dans le foie et *Kat1*, *Kat3a*, *Kat3b* et *Kat13b* dans le placenta des fœtus
262 OB. De manière intéressante, leur expression était restaurée dans le foie de fœtus WL mais il n'y
263 avait clairement aucune restauration dans le labyrinthe. De plus, l'expression de la majorité des
264 HDAC (*Hdac2*, *Hdac3* et *Hdac10*), qui médient la réaction opposée, était réduite dans le foie fœtal et
265 le labyrinthe placentaire des mères OB. Par conséquent, nous avons observé une rupture dans
266 l'équilibre entre l'expression « d'écrivains » et « d'effaceurs » de l'acétylation de la lysine chez les
267 descendants de mères obèses en fin de gestation. Cela pourrait conduire à une augmentation du
268 niveau d'acétylation des histones chez les descendants RCIU de mères OB. Une hyperacétylation
269 globale de la lysine 14 de l'histone 3 (H3K14ac), associée à une expression et une activité
270 enzymatique réduites de *Hdac1* et *Sirt1*, a en effet été observée en cas d'obésité et de consommation

271 de régime HFD pendant la gestation chez le macaque [65,66] et la souris [67]. Chez le rat, le gène de
272 *Pepck*, impliqué dans la gluconéogenèse, est enrichi en H4ac dans le foie de fœtus de mères sous
273 HFD, ce qui est cohérent avec une expression élevée et une hyperglycémie fœtale [68].

274 Certaines des KAT, HDAC ou protéines à bromodomaine (BRD, qui reconnaissent les lysines
275 acétylées), exprimées de manière différentielle dans notre modèle, sont impliquées dans des
276 processus métaboliques et associées à des maladies métaboliques, selon différentes études menées
277 chez la souris et l'homme [69–77].

278 La majorité des analyses épigénétiques dans les études portant sur une exposition périnatale
279 portent sur la méthylation de l'ADN [78]. Nos résultats indiquent cependant que les modificateurs
280 épigénétiques doivent être mieux pris en compte lors de l'étude de la réponse de la progéniture aux
281 perturbations métaboliques de la mère.

282

283 *4.2. C'est principalement le régime post-sevrage qui détermine le risque métabolique et les atteintes* 284 *du comportement olfactif chez la souris*

285 Des analyses en composantes principales à facteurs multiples AFM (Multiple Factor Analysis) ont
286 clairement montré dans notre modèle que les principaux effets sur les phénotypes métaboliques et
287 olfactifs sont liés au régime post-sevrage [59]. Le régime obésogène HFD explique en effet plus de
288 45% de la variance, ce qui concorde avec d'autres études similaires [79].

289 Sur le plan olfactif, il est intéressant de noter que le HFD est associée à une faible motivation et à
290 une faible capacité d'apprentissage pour trouver une récompense alimentaire après seulement 5
291 semaines de régime. Cependant, plus tard à l'âge adulte, les femelles nourries par le HFD sont plus
292 performantes dans la tâche d'habituation. Enfin, aucun changement significatif dans la réponse à
293 l'EOG n'a été observé chez les mâles sous HFD au sacrifice [59]. D'autres études comportementales
294 ont rapporté des effets variables à long terme de l'obésité génétique [34,80,81] ou du régime
295 alimentaire [35,36,82] sur les performances olfactives chez les animaux et les humains [56,83,84].

296

297 *4.3. L'obésité ou la perte de poids maternelle affecte le poids de la progéniture mâle et le* 298 *comportement olfactif des femelles et des mâles*

299 Nos données ont mis en évidence un impact notable chez les mâles de conditionnement du poids
300 corporel par l'obésité maternelle, conformément à la littérature [85]. L'analyse AFM a en effet résumé
301 ce résultat, différent entre sexes [59]. L'obésité maternelle altère le métabolisme des mâles HFD et
302 améliore les performances olfactives chez les femelles CD. Les mâles OB-HFD présentent une obésité
303 induite par le régime HFD aggravée par rapport aux mâles CTRL. Les femelles OB-CD sont les plus
304 performantes au test des cookies, le jeûne n'améliorant pas les performances du groupe WL-CD.

305 D'après nos résultats indiquant une RCF [58] et d'après la littérature [86–88], nous nous attendions à
306 des effets plus importants de l'obésité maternelle. Cependant, plusieurs études publiés alors que
307 nous conduisions la nôtre ont signalé un impact faible ou inexistant de l'obésité maternelle sur le
308 profil métabolique de la progéniture chez la souris [62,79,89]. Il pourrait plutôt être associé à certains
309 effets neurocognitifs tels l'augmentation des comportements de type hédonique [90], qui n'ont pas
310 été testés dans notre analyse comportementale. D'autres études suggèrent la nécessité d'un contraste
311 entre le CD pré-grossesse et le HFD gestationnel pour programmer une intolérance au glucose chez
312 la progéniture [63]. Une récente analyse en méta-régression a conclu que l'exposition maternelle au

313 HFD a une incidence sur les paramètres métaboliques de la progéniture, mais elle a également mis
314 en évidence un biais important en faveur de la non-publication des résultats «négatifs» [91].
315 Nous avons également remarqué que les femelles nourries avec un CD nées de mères OB étaient
316 plus performantes que celles nées de mères CTRL au test des cookies cachés, ce qui suggère que
317 l'obésité maternelle pourrait améliorer les fonctions olfactives et/ou cognitives, à condition que les
318 animaux aient une alimentation saine. Comme cela a déjà été discuté pour le HFD, le contexte
319 maternel des OB pourrait avoir influencé les performances neurocognitives de la progéniture en
320 renforçant la motivation pour une récompense riche en graisse [90,92–94]. Enfin, l'effet maternel sur
321 les phénotypes olfactifs était plus fort chez les femelles: les OB-CD étaient les plus performantes au
322 test des cookies cachés et leur profil d'accoutumance au pentanol était différent selon le régime
323 post-sevrage [59]. Dans la méta-analyse citée ci-dessus, le HFD maternel était associé à une
324 augmentation de poids corporel, à une adiposité, à une dyslipidémie et à une insuliniémie chez
325 toutes les souris, mais l'hyperglycémie était limitée aux seules femelles [91]. De plus, certaines
326 conséquences comportementales divergentes entre sexes ont été attribuées à une activation
327 différentielle du système neuroendocrinien [95]. Malheureusement, pour des raisons
328 organisationnelles et parce qu'ils présentaient un phénotype métabolique notable, les EOG n'ont été
329 réalisées que chez les mâles. Une analyse équivalente des femelles aurait peut-être pu permettre de
330 détecter des différences selon le régime post-sevrage.

331

332 *4.4. La perte de poids maternelle a normalisé les paramètres métaboliques de la descendance mais a* 333 *entraîné une altération de la sensibilité olfactive*

334 Nous avons montré que la perte de poids préconceptionnelle était bénéfique pour la croissance
335 fœtale, bien que la normalisation des profils d'expression génique placentaires et hépatiques ait été
336 incomplète [58]. Nous avons observé différents profils de réponse transcriptionnelle à la perte de
337 poids chez la mère : les taux d'ARNm d'un sous-ensemble de gènes étaient complètement ou
338 partiellement normalisés, tandis que les autres gènes restaient altérés par rapport aux fœtus CTRL.
339 Dans l'ensemble, le placenta et le foie fœtal chez les petits du groupe WL présentaient une
340 adaptation de l'expression des gènes, avec une variabilité interindividuelle élevée pour certains
341 gènes. Ainsi, malgré l'intervention nutritionnelle antérieure à la conception, l'obésité maternelle a été
342 retenue dans le schéma d'expression des gènes. Les mères du groupe WL ont été massivement
343 obèses tout au long de leur puberté, à une période où la consommation de HFD et une adiposité
344 élevée ont pu affecter leurs gonades [96,97], par l'épigénome ovocytaire [98,99]. Par conséquent,
345 dans notre étude, malgré la normalisation du métabolisme par une intervention nutritionnelle,
346 certaines marques épigénétiques affectées par l'obésité pourraient être conservées chez les petits du
347 groupe WL. La perte de poids pourrait également déclencher l'ajout de nouvelles marques
348 épigénétiques dans les ovocytes. Ces altérations épigénétiques pourraient fournir un mécanisme
349 expliquant la « mémorisation » d'un environnement obésogène.

350 Dans l'étude à long terme, la perte de poids maternelle préconceptionnelle a normalisé le poids de la
351 progéniture adulte et n'était associée à aucun profil métabolique délétère. De façon inédite, les
352 descendants mâles WL présentaient une sensibilité olfactive périphérique inférieure et le jeûne
353 n'améliorait pas la motivation à récupérer le fromage caché chez les souris WL nourries par un
354 régime CD [59]. Les EOG n'ayant été pratiqués que chez les mâles, nous ne pouvons pas exclure une
355 possible modification de la sensibilité des muqueuses chez les femelles.

356 Les origines de la diminution de la sensibilité olfactive chez les mâles WL et la résistance des WL-CD
357 au jeûne n'est pas claire dans notre modèle. Elles pourraient être la conséquence des modifications
358 métaboliques provoquées par l'obésité puis la transition vers le CD chez les mères, associée à une
359 perte rapide du poids, ou à un stress maternel aigu lié à la transition alimentaire en soi. En effet, de
360 plus en plus de preuves suggèrent que l'adversité préconceptionnelle peut affecter la progéniture
361 même à l'âge adulte [100]. De façon intéressante, une intervention nutritionnelle pourrait augmenter
362 la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien de la progéniture, indépendamment du
363 statut métabolique de la mère [54,101]. Les descendants nés de mères en restriction calorique
364 présentent une vulnérabilité accrue dans le bulbe olfactif et dans les régions impliquées dans le
365 contrôle de l'alimentation [53]. Par conséquent, le stress nutritionnel maternel pourrait avoir altéré le
366 développement neurocognitif de la progéniture. De plus, la faible motivation des souris WL-CD à
367 trouver du fromage caché à jeun pourrait résulter de l'expression d'un comportement guidé par
368 l'olfaction dans un contexte métabolique non normé. En effet, alors que le jeûne améliore la capacité
369 de détection d'odeur des animaux minces, les animaux obèses restent généralement insensibles au
370 jeûne [80,82,102]. D'autres études seront nécessaires pour distinguer l'effet de la diminution de
371 l'apport énergétique maternel de l'effet du stress maternel sur les effets rapportés ici.

372

373 **Conclusions**

374 Dans notre modèle murin, l'obésité maternelle induit une RCF et une susceptibilité accrue à
375 l'obésité induite par un régime hyperlipidique à l'âge adulte. Nous avons observé qu'une perte de
376 poids préconceptionnelle chez la mère normalisait la croissance fœtale, la survie post-natale et le
377 profil métabolique de la progéniture, mais induit une réduction de la sensibilité de la muqueuse
378 olfactive. Ces modifications phénotypiques étaient associées à des modifications de l'expression des
379 gènes impliqués dans les processus épigénétiques dans le foie et le placenta du fœtus.

380 Nos études soulignent l'importance d'étudier les mécanismes de régulation des marques d'histones
381 en réponse aux agressions de l'environnement. L'altération de l'épigénome au début de l'ontogenèse
382 pourrait être un mécanisme de « mémorisation » de l'environnement in utero, contribuant à des
383 modèles particuliers d'expression des gènes et donc à l'établissement du phénotype de l'adulte. Il
384 pourrait s'agir d'un mécanisme sous-jacent expliquant le conditionnement de la santé de la
385 progéniture plus tard dans la vie. Que l'effet de la perte de poids maternelle sur la programmation
386 soit dû au stress maternel ou à la nutrition en soi reste à clarifier. Chez l'humain, la perte de poids
387 préconceptionnelle est évidemment à recommander aux femmes obèses, mais peu d'études avaient
388 été menées sur les conséquences pour la progéniture. Le phénotype olfactif que nous avons observé
389 suggère que davantage de modèles animaux et de cohortes humaines sont nécessaires pour clarifier
390 l'effet bénéfique pour le métabolisme et découvrir d'autres « phénotypes cachés » de la perte de
391 poids avant la conception chez la mère sur la santé des descendants, afin de mieux pouvoir les
392 appréhender.

393

394 **Remerciements:** Nous remercions les membres de l'Unité d'Infectiologie Expérimentale des
395 Rongeurs et Poissons (UE 0907) de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) de
396 Jouy-en-Josas pour leur professionnalisme et leur aide à l'expérimentation animale. Nous sommes
397 reconnaissants à Adrien Acquistapace, Alexandr V. Baklanov, Pierre Caillol, Amandine Catonné,
398 Didier Durieux, Soahary Jean-René, Luc Jouneau, Régine Monnerie, Marie-Annick Persuy, Audrey
399 Prézelin, Aurélien Raynaud, Delphine Rousseau-Ralliard et Sarah Voisin pour leur aide

400 expérimentale et dans l'analyse de données et à Aurélia Bruneau pour avoir partagé avec nous son
 401 expertise. Nous remercions le service de gestion du budget et du personnel de nos unités de
 402 recherche.

403 **Conflits d'intérêts:** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

404 **Financement:** Cette étude a été financée par l'Institut national de la recherche agronomique (INRA),
 405 la Fondation Cœur et Artères (FCA 13T1) et l'Institut Benjamin Delessert. P.E.P., S.V. et S.S-S. ont été
 406 soutenus par le ministère de la Recherche.

407

408 References

- 409 [1] Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national
 410 prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for
 411 the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766–81.
 412 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8).
- 413 [2] Seidell JC, Halberstadt J. The Global Burden of Obesity and the Challenges of Prevention. *ANM*
 414 2015;66:7–12. <https://doi.org/10.1159/000375143>.
- 415 [3] Reichelt AC, Stoeckel LE, Reagan LP, Winstanley CA, Page KA. Dietary influences on cognition.
 416 *Physiology & Behavior* 2018;192:118–26. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.052>.
- 417 [4] Lee CYW, Koren G. Maternal obesity: effects on pregnancy and the role of pre-conception counselling.
 418 *J Obstet Gynaecol* 2010;30:101–6. <https://doi.org/10.3109/01443610903474355>.
- 419 [5] Acosta O, Ramirez VI, Lager S, Gaccioli F, Dudley DJ, Powell TL, et al. Increased glucose and
 420 placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*
 421 2015;212:227.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.009>.
- 422 [6] Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a
 423 systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:640291.
 424 <https://doi.org/10.1155/2014/640291>.
- 425 [7] Liu L, Hong Z, Zhang L. Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain
 426 with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies. *Sci Rep* 2015;5:12863.
 427 <https://doi.org/10.1038/srep12863>.
- 428 [8] Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired
 429 glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1019>.
- 430 [9] Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes,
 431 obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006;88:234–43.
 432 <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.039>.
- 433 [10] Hanson MA, Gluckman PD. Early Developmental Conditioning of Later Health and Disease:
 434 Physiology or Pathophysiology? *Physiological Reviews* 2014;94:1027–76.
 435 <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>.
- 436 [11] Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111.
- 437 [12] Portha B, Grandjean V, Movassat J. Mother or Father: Who Is in the Front Line? Mechanisms
 438 Underlying the Non-Genomic Transmission of Obesity/Diabetes via the Maternal or the Paternal Line.
 439 *Nutrients* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/nu11020233>.

- 440 [13] Hayes EK, Lechowicz A, Petrik JJ, Storozhuk Y, Paez-Parent S, Dai Q, et al. Adverse fetal and neonatal
441 outcomes associated with a life-long high fat diet: role of altered development of the placental
442 vasculature. *PLoS ONE* 2012;7:e33370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033370>.
- 443 [14] Sferruzzi-Perri AN, Camm EJ. The Programming Power of the Placenta. *Front Physiol* 2016;7:33.
444 <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00033>.
- 445 [15] Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Aubrière M-C, Peynot N, Dahirel M, Bertrand-Michel J, et al. Sexual
446 dimorphism of the fetoplacental phenotype in response to a high fat and control maternal diets in a
447 rabbit model. *PLoS ONE* 2013;8:e83458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083458>.
- 448 [16] Georgiades P, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Comparative developmental anatomy of the murine and
449 human definitive placentae. *Placenta* 2002;23:3–19. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0738>.
- 450 [17] McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, et al. Maternal high-fat
451 diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest* 2009;119:323–35.
452 <https://doi.org/10.1172/JCI32661>.
- 453 [18] Plata M del M, Williams L, Seki Y, Hartil K, Kaur H, Lin C-L, et al. Critical periods of increased fetal
454 vulnerability to a maternal high fat diet. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:80.
455 <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-80>.
- 456 [19] Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational
457 medicine. *Placenta* 2015;36:623–30. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.03.003>.
- 458 [20] Attig L, Gabory A, Junien C. Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Curr Opin
459 Clin Nutr Metab Care* 2010;13:284–93. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328338aa61>.
- 460 [21] Delahaye F, Wijetunga NA, Heo HJ, Tozour JN, Zhao YM, Grealley JM, et al. Sexual dimorphism in
461 epigenomic responses of stem cells to extreme fetal growth. *Nat Commun* 2014;5:5187.
462 <https://doi.org/10.1038/ncomms6187>.
- 463 [22] Fu Q, McKnight RA, Yu X, Wang L, Callaway CW, Lane RH. Uteroplacental insufficiency induces
464 site-specific changes in histone H3 covalent modifications and affects DNA-histone H3 positioning in
465 day 0 IUGR rat liver. *Physiol Genomics* 2004;20:108–16.
466 <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00175.2004>.
- 467 [23] MacLennan NK, James SJ, Melnyk S, Pirooz A, Jernigan S, Hsu JL, et al. Uteroplacental insufficiency
468 alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats. *Physiol
469 Genomics* 2004;18:43–50. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00042.2004>.
- 470 [24] Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following
471 intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin
472 Invest* 2008;118:2316–24. <https://doi.org/10.1172/JCI33655>.
- 473 [25] Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamocharan M, Devaskar SU. Histone code modifications repress
474 glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *J Biol Chem*
475 2008;283:13611–26. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800128200>.
- 476 [26] Gabory A, Attig L, Junien C. Developmental programming and epigenetics. *Am J Clin Nutr*
477 2011;94:1943S-1952S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000927>.
- 478 [27] Donohoe DR, Bultman SJ. Metaboloepigenetics: interrelationships between energy metabolism and
479 epigenetic control of gene expression. *J Cell Physiol* 2012;227:3169–77.
480 <https://doi.org/10.1002/jcp.24054>.
- 481 [28] Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu
482 Rev Nutr* 2007;27:363–88. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705>.

- 483 [29] Palouzier-Paulignan B, Lacroix M-C, Aimé P, Baly C, Caillol M, Congar P, et al. Olfaction under
484 metabolic influences. *Chem Senses* 2012;37:769–97. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs059>.
- 485 [30] Coppola DM, Millar LC. Olfaction in utero: Behavioral studies of the mouse fetus. *Behav Processes*
486 1997;39:53–68.
- 487 [31] Carreon M, Torrero C, Regalado M, Rubio L, Salas M. Olfactory Discrimination in Adult Male Rats
488 Undernourished during the Pre- and Neonatal Period. *Journal of Behavioral and Brain Science*
489 2012;2:283–90. <http://dx.doi.org/10.4236/jbbs.2012.23032>.
- 490 [32] Frias C, Torrero C, Regalado M, Salas M. Development of mitral cells and olfactory bulb layers in
491 neonatally undernourished rats. *Nutr Neurosci* 2009;12:96–104.
492 <https://doi.org/10.1179/147683009X423238>.
- 493 [33] Islam MA, Fagundo AB, Arcelus J, Agüera Z, Jiménez-Murcia S, Fernández-Real JM, et al. Olfaction
494 in eating disorders and abnormal eating behavior: a systematic review. *Front Psychol* 2015;6:1431.
495 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01431>.
- 496 [34] Lacroix M-C, Caillol M, Durieux D, Monnerie R, Grebert D, Pellerin L, et al. Long-Lasting Metabolic
497 Imbalance Related to Obesity Alters Olfactory Tissue Homeostasis and Impairs Olfactory-Driven
498 Behaviors. *Chem Senses* 2015;40:537–56. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv039>.
- 499 [35] Thiebaud N, Johnson MC, Butler JL, Bell GA, Ferguson KL, Fadool AR, et al. Hyperlipidemic diet
500 causes loss of olfactory sensory neurons, reduces olfactory discrimination, and disrupts odor-reversal
501 learning. *J Neurosci* 2014;34:6970–84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3366-13.2014>.
- 502 [36] Tucker KR, Godbey SJ, Thiebaud N, Fadool DA. Olfactory ability and object memory in three mouse
503 models of varying body weight, metabolic hormones, and adiposity. *Physiol Behav* 2012;107:424–32.
504 <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.09.007>.
- 505 [37] Fernandez-Garcia JC, Alcaide J, Santiago-Fernandez C, Roca-Rodriguez MM, Aguera Z, Baños R, et
506 al. An increase in visceral fat is associated with a decrease in the taste and olfactory capacity. *PLoS*
507 *ONE* 2017;12:e0171204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171204>.
- 508 [38] Patel ZM, DelGaudio JM, Wise SK. Higher Body Mass Index Is Associated with Subjective Olfactory
509 Dysfunction. *Behav Neurol* 2015;2015:675635. <https://doi.org/10.1155/2015/675635>.
- 510 [39] Simchen U, Koebnick C, Hoyer S, Issanchou S, Zunft H-JF. Odour and taste sensitivity is associated
511 with body weight and extent of misreporting of body weight. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:698–705.
512 <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602371>.
- 513 [40] Mariona FG. Perspectives in obesity and pregnancy. *Womens Health (Lond)* 2016;12:523–32.
514 <https://doi.org/10.1177/1745505716686101>.
- 515 [41] Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle
516 interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:642–9.
517 <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.15>.
- 518 [42] Haute Autorité de Santé. Extrait de l'argumentaire scientifique de la Recommandations de bonne
519 pratique: « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » Chapitre :
520 Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France 2013.
- 521 [43] Hanson M, Barker M, Dodd JM, Kumanyika S, Norris S, Steegers E, et al. Interventions to prevent
522 maternal obesity before conception, during pregnancy, and post partum. *The Lancet Diabetes &*
523 *Endocrinology* 2017;5:65–76. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30108-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30108-5).

- 524 [44] van Oers AM, Mutsaerts MAQ, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, Koks CAM, et al.
525 Association between periconceptional weight loss and maternal and neonatal outcomes in obese
526 infertile women. *PLoS ONE* 2018;13:e0192670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192670>.
- 527 [45] Kjaer MM, Nilas L. Pregnancy after bariatric surgery--a review of benefits and risks. *Acta Obstet*
528 *Gynecol Scand* 2013;92:264–71. <https://doi.org/10.1111/aogs.12035>.
- 529 [46] Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of Maternal Surgical
530 Weight Loss in Mothers on Intergenerational Transmission of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*
531 2009;94:4275–83. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0709>.
- 532 [47] Jain AP, Gavard JA, Rice JJ, Catanzaro RB, Artal R, Hopkins SA. The impact of interpregnancy weight
533 change on birthweight in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:205.e1-7.
534 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.018>.
- 535 [48] McBain RD, Dekker GA, Clifton VL, Mol BW, Grzeskowiak LE. Impact of inter-pregnancy BMI
536 change on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*
537 2016;205:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.487>.
- 538 [49] Forsum E, Brantsæter AL, Olafsdottir A-S, Olsen SF, Thorsdottir I. Weight loss before conception: A
539 systematic literature review. *Food Nutr Res* 2013;57. <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.20522>.
- 540 [50] Matusiak K, Barrett HL, Callaway LK, Nitert MD. Periconception weight loss: common sense for
541 mothers, but what about for babies? *J Obes* 2014;2014:204295. <https://doi.org/10.1155/2014/204295>.
- 542 [51] Nathanielsz PW, Ford SP, Long NM, Vega CC, Reyes-Castro LA, Zambrano E. Interventions to
543 prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy. *Nutr Rev* 2013;71 Suppl
544 1:S78-87. <https://doi.org/10.1111/nure.12062>.
- 545 [52] Dennison CA, Eslinger AJ, Reimer RA. Preconception Prebiotic and Sitagliptin Treatment in Obese
546 Rats Affects Pregnancy Outcomes and Offspring Microbiota, Adiposity, and Glycemia. *Front*
547 *Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00301>.
- 548 [53] Ramírez-López MT, Vázquez M, Lomazzo E, Hofmann C, Blanco RN, Alén F, et al. A moderate diet
549 restriction during pregnancy alters the levels of endocannabinoids and endocannabinoid-related lipids
550 in the hypothalamus, hippocampus and olfactory bulb of rat offspring in a sex-specific manner. *PLoS*
551 *ONE* 2017;12:e0174307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174307>.
- 552 [54] Zhang S, Rattanaray L, Morrison JL, Nicholas LM, Lie S, McMillen IC. Maternal obesity and the early
553 origins of childhood obesity: weighing up the benefits and costs of maternal weight loss in the
554 periconceptional period for the offspring. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:585749.
555 <https://doi.org/10.1155/2011/585749>.
- 556 [55] Nicholas LM, Morrison JL, Rattanaray L, Ozanne SE, Kleemann DO, Walker SK, et al. Differential
557 effects of exposure to maternal obesity or maternal weight loss during the periconceptional period in the
558 sheep on insulin signalling molecules in skeletal muscle of the offspring at 4 months of age. *PLoS ONE*
559 2013;8:e84594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084594>.
- 560 [56] Holinski F, Menenakos C, Haber G, Olze H, Ordemann J. Olfactory and Gustatory Function After
561 Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2015;25:2314–20. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1683-x>.
- 562 [57] Merle L, Person O, Bonnet P, Grégoire S, Soubeyre V, Grosmaître X, et al. Maternal high fat high sugar
563 diet disrupts olfactory behavior but not mucosa sensitivity in the offspring. *Psychoneuroendocrinology*
564 2019;104:249–58. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.005>.

- 565 [58] Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, Jouneau L, Prézélin A, Lecoutre S, et al. Expression of epigenetic
566 machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin*
567 *Epigenetics* 2016;8:22. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0188-3>.
- 568 [59] Panchenko PE, Lacroix M-C, Jouin M, Voisin S, Badonnel K, Lemaire M, et al. Effect of Maternal
569 Obesity and Preconceptional Weight Loss on Male and Female Offspring Metabolism and Olfactory
570 Performance in Mice. *Nutrients* 2019;11:948. <https://doi.org/10.3390/nu11050948>.
- 571 [60] Dearden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in developmental programming of
572 metabolism. *Molecular Metabolism* 2018;15:8–19. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.04.007>.
- 573 [61] Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Haro M, Cooper WN, Musial B, Charalambous M, et al. An
574 obesogenic diet during mouse pregnancy modifies maternal nutrient partitioning and the fetal growth
575 trajectory. *FASEB J* 2013;27:3928–37. <https://doi.org/10.1096/fj.13-234823>.
- 576 [62] King V, Hibbert N, Seckl JR, Norman JE, Drake AJ. The effects of an obesogenic diet during pregnancy
577 on fetal growth and placental gene expression are gestation dependent. *Placenta* 2013;34:1087–90.
578 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.09.006>.
- 579 [63] Sasson IE, Vitins AP, Mainigi MA, Moley KH, Simmons RA. Pre-gestational vs gestational exposure to
580 maternal obesity differentially programs the offspring in mice. *Diabetologia* 2015;58:615–24.
581 <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3466-7>.
- 582 [64] Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Shennan AH, Poston L. A prospective study of pregnancy outcome
583 and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *Am J Obstet Gynecol*
584 2009;200:395.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.10.047>.
- 585 [65] Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, et al. Developmental origins of
586 disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J*
587 *Mol Endocrinol* 2008;41:91–102. <https://doi.org/10.1677/JME-08-0025>.
- 588 [66] Suter MA, Chen A, Burdine MS, Choudhury M, Harris RA, Lane RH, et al. A maternal high-fat diet
589 modulates fetal SIRT1 histone and protein deacetylase activity in nonhuman primates. *FASEB J*
590 2012;26:5106–14. <https://doi.org/10.1096/fj.12-212878>.
- 591 [67] Suter MA, Ma J, Vuguin PM, Hartil K, Fiallo A, Harris RA, et al. In utero exposure to a maternal
592 high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model. *Am J Obstet Gynecol*
593 2014;210:463.e1-463.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.045>.
- 594 [68] Strakovsky RS, Zhang X, Zhou D, Pan Y-X. Gestational high fat diet programs hepatic
595 phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression and histone modification in neonatal offspring
596 rats. *J Physiol (Lond)* 2011;589:2707–17. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.203950>.
- 597 [69] Yoo EJ, Chung J-J, Choe SS, Kim KH, Kim JB. Down-regulation of histone deacetylases stimulates
598 adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2006;281:6608–15. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508982200>.
- 599 [70] Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, et al. A circadian rhythm orchestrated by
600 histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science* 2011;331:1315–9.
601 <https://doi.org/10.1126/science.1198125>.
- 602 [71] Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock
603 transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr*
604 2008;87:1606–15. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1606>.
- 605 [72] Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, et al. CLOCK gene is implicated
606 in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean
607 diet. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:516–23. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.255>.

- 608 [73] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic
609 syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308:1043–5.
610 <https://doi.org/10.1126/science.1108750>.
- 611 [74] Coste A, Louet J-F, Lagouge M, Lerin C, Antal MC, Meziane H, et al. The genetic ablation of SRC-3
612 protects against obesity and improves insulin sensitivity by reducing the acetylation of PGC-1{alpha}.
613 *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17187–92. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808207105>.
- 614 [75] Zhou XY, Shibusawa N, Naik K, Porras D, Temple K, Ou H, et al. Insulin regulation of hepatic
615 gluconeogenesis through phosphorylation of CREB-binding protein. *Nat Med* 2004;10:633–7.
616 <https://doi.org/10.1038/nm1050>.
- 617 [76] Bricambert J, Miranda J, Benhamed F, Girard J, Postic C, Dentin R. Salt-inducible kinase 2 links
618 transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic
619 steatosis in mice. *J Clin Invest* 2010;120:4316–31. <https://doi.org/10.1172/JCI41624>.
- 620 [77] Wang F, Liu H, Blanton WP, Belkina A, Lebrasseur NK, Denis GV. Brd2 disruption in mice causes
621 severe obesity without Type 2 diabetes. *Biochem J* 2009;425:71–83.
622 <https://doi.org/10.1042/BJ20090928>.
- 623 [78] Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ, Ozanne SE. Epigenetics and DOHaD: from basics
624 to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis* 2017;8:513–9.
625 <https://doi.org/10.1017/S2040174417000733>.
- 626 [79] King V, Norman JE, Seckl JR, Drake AJ. Post-weaning diet determines metabolic risk in mice exposed
627 to overnutrition in early life. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:73.
628 <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-73>.
- 629 [80] Aimé P, Palouzier-Paulignan B, Salem R, Al Koborssy D, Garcia S, Duchamp C, et al. Modulation of
630 olfactory sensitivity and glucose-sensing by the feeding state in obese Zucker rats. *Front Behav*
631 *Neurosci* 2014;8:326. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00326>.
- 632 [81] Getchell TV, Kwong K, Saunders CP, Stromberg AJ, Getchell ML. Leptin regulates olfactory-mediated
633 behavior in ob/ob mice. *Physiol Behav* 2006;87:848–56.
634 <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.11.016>.
- 635 [82] Badonnel K, Lacroix M-C, Durieux D, Monnerie R, Caillol M, Baly C. Rat strains with different
636 metabolic statuses differ in food olfactory-driven behavior. *Behav Brain Res* 2014;270:228–39.
637 <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.011>.
- 638 [83] Obrebowski A, Obrebowska-Karsznia Z, Gawliński M. Smell and taste in children with simple obesity.
639 *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;55:191–6.
- 640 [84] Stafford LD, Whittle A. Obese individuals have higher preference and sensitivity to odor of chocolate.
641 *Chem Senses* 2015;40:279–84. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv007>.
- 642 [85] Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Chintapalli SV, Piccolo BD, et al. Maternal High-Fat Diet
643 Programs Offspring Liver Steatosis in a Sexually Dimorphic Manner in Association with Changes in
644 Gut Microbial Ecology in Mice. *Sci Rep* 2018;8:16502. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34453-0>.
- 645 [86] Li M, Sloboda DM, Vickers MH. Maternal obesity and developmental programming of metabolic
646 disorders in offspring: evidence from animal models. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:592408.
647 <https://doi.org/10.1155/2011/592408>.
- 648 [87] Williams L, Seki Y, Vuguin PM, Charron MJ. Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a
649 review. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:507–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.006>.

- 650 [88] Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Chintapalli SV, Thakali KM, et al. Enhanced offspring
651 predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and
652 microbiome alterations. *PLoS ONE* 2017;12:e0175675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175675>.
- 653 [89] Platt KM, Charnigo RJ, Pearson KJ. Adult offspring of high-fat diet-fed dams can have normal glucose
654 tolerance and body composition. *J Dev Orig Health Dis* 2014;5:229–39.
655 <https://doi.org/10.1017/S2040174414000154>.
- 656 [90] Peleg-Raibstein D, Sarker G, Litwan K, Krämer SD, Ametamey SM, Schibli R, et al. Enhanced
657 sensitivity to drugs of abuse and palatable foods following maternal overnutrition. *Transl Psychiatry*
658 2016;6:e911. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.176>.
- 659 [91] Ribaroff GA, Wastnedge E, Drake AJ, Sharpe RM, Chambers TJG. Animal models of maternal high fat
660 diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obes Rev*
661 2017;18:673–86. <https://doi.org/10.1111/obr.12524>.
- 662 [92] Breneke B, Bahamonde J, Talanian M, Kornfeind E, Daly J, Cobb G, et al. Mitigating or exacerbating
663 effects of maternal-fetal programming of female mice through the food choice environment.
664 *Endocrinology* 2015;156:182–92. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1523>.
- 665 [93] Dias-Rocha CP, Almeida MM, Santana EM, Costa JCB, Franco JG, Pazos-Moura CC, et al. Maternal
666 high-fat diet induces sex-specific endocannabinoid system changes in newborn rats and programs
667 adiposity, energy expenditure and food preference in adulthood. *J Nutr Biochem* 2018;51:56–68.
668 <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.019>.
- 669 [94] Wiss DA, Criscitelli K, Gold M, Avena N. Preclinical evidence for the addiction potential of highly
670 palatable foods: Current developments related to maternal influence. *Appetite* 2017;115:19–27.
671 <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.12.019>.
- 672 [95] Boukouvalas G, Antoniou K, Papalexi E, Kitraki E. Post weaning high fat feeding affects rats' behavior
673 and hypothalamic pituitary adrenal axis at the onset of puberty in a sexually dimorphic manner.
674 *Neuroscience* 2008;153:373–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.023>.
- 675 [96] Wu LL-Y, Dunning KR, Yang X, Russell DL, Lane M, Norman RJ, et al. High-fat diet causes
676 lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology*
677 2010;151:5438–45. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0551>.
- 678 [97] Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit
679 differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight
680 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1533–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2648>.
- 681 [98] Ge Z-J, Luo S-M, Lin F, Liang Q-X, Huang L, Wei Y-C, et al. DNA methylation in oocytes and liver of
682 female mice and their offspring: effects of high-fat-diet-induced obesity. *Environ Health Perspect*
683 2014;122:159–64. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307047>.
- 684 [99] Ding L, Pan R, Huang X, Wang J-X, Shen Y-T, Xu L, et al. Changes in histone acetylation during
685 oocyte meiotic maturation in the diabetic mouse. *Theriogenology* 2012;78:784–92.
686 <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.03.026>.
- 687 [100] Taouk L, Schulkin J. Transgenerational transmission of pregestational and prenatal experience:
688 maternal adversity, enrichment, and underlying epigenetic and environmental mechanisms. *J Dev Orig*
689 *Health Dis* 2016;7:588–601. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000416>.
- 690 [101] Zhang S, Morrison JL, Gill A, Rattanatray L, MacLaughlin SM, Kleemann D, et al. Maternal dietary
691 restriction during the periconceptional period in normal-weight or obese ewes results in adrenocortical
692 hypertrophy, an up-regulation of the JAK/STAT and down-regulation of the IGF1R signaling pathways

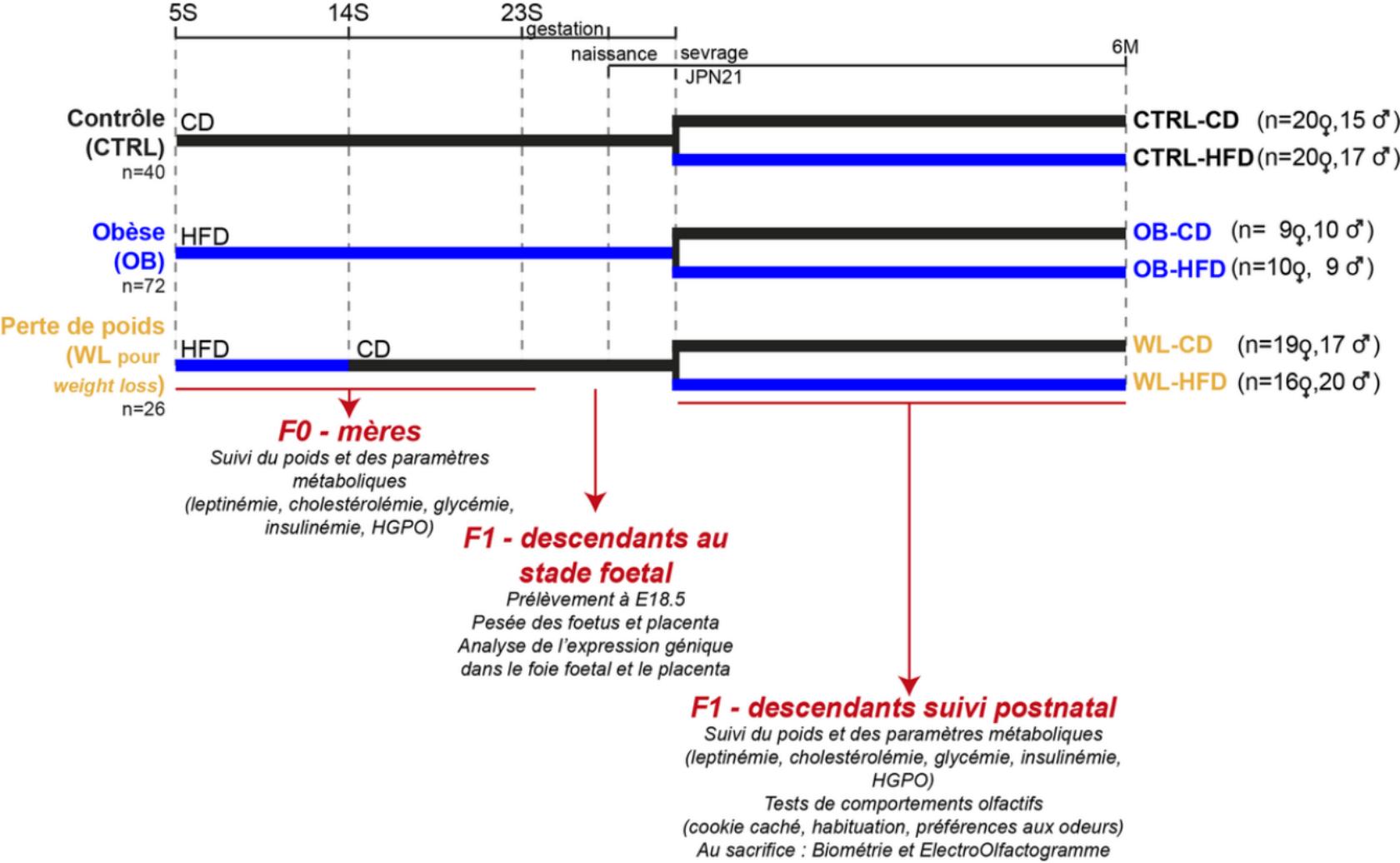
693 in the adrenal of the postnatal lamb. *Endocrinology* 2013;154:4650–62.
694 <https://doi.org/10.1210/en.2013-1414>.
695 [102] Ferry B. The orexinergic system influences conditioned odor aversion learning in the rat: a theory on the
696 processes and hypothesis on the circuit involved. *Front Behav Neurosci* 2014;8:164.
697 <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00164>.
698
699

700 **Légendes des figures**

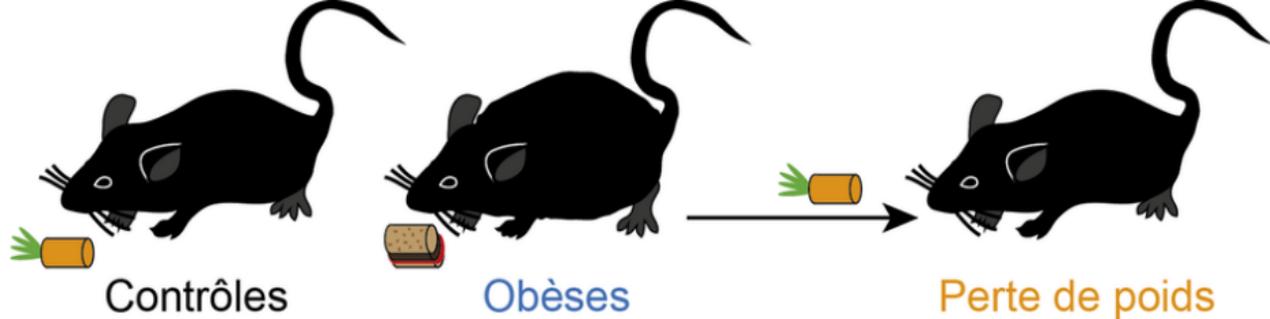
701 **Figure 1. Modèle d'étude des trajectoires pondérales maternelles préconceptionnelles.**

702 **Figure 2. Résumé graphique des résultats les plus marquants du modèle d'étude des trajectoires**
703 **pondérales maternelles préconceptionnelles.**

704



Mères



Descendants

