



**HAL**  
open science

# Epigenetic mechanisms of the effects of maternal metabolism on the development of male and female offspring

Anne Gabory, Mélanie Jouin, Polina Panchenko, Sofiane Safi-Stibler

► **To cite this version:**

Anne Gabory, Mélanie Jouin, Polina Panchenko, Sofiane Safi-Stibler. Epigenetic mechanisms of the effects of maternal metabolism on the development of male and female offspring. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2024, 10.1016/j.cnd.2024.10.005 . hal-04795158

**HAL Id: hal-04795158**

**<https://hal.inrae.fr/hal-04795158v1>**

Submitted on 21 Nov 2024

**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 - NoDerivatives 4.0 International License

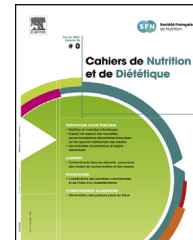


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## PHYSIOLOGIE

# Mécanismes épigénétiques des effets du métabolisme maternel sur le développement de la descendance mâle et femelle

*Epigenetic mechanisms of the effects of maternal metabolism on the development of male and female offspring*

Anne Gabory<sup>a,b,\*</sup>, Mélanie Jouin<sup>a,b</sup>,  
Polina E. Panchenko<sup>a,b,c</sup>, Sofiane Safi-Stibler<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> UVSQ, INRAE, BREED, université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France

<sup>b</sup> BREED, École nationale vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France

<sup>c</sup> École doctorale 394 « Physiologie, physiopathologie et thérapeutique », Collège Doctoral, Sorbonne université, 75005 Paris, France

Received 2 August 2024; accepted 12 October 2024

### MOTS CLÉS

Obésité;  
Épigénétique;  
Nutrition maternelle;  
Perte de poids;  
DOHaD

**Résumé** Les expositions précoces à des facteurs de stress biologiques, chimiques ou sociaux peuvent avoir des répercussions à long terme sur la santé des adultes. Les processus qui sous-tendent ces origines développementales de la santé et des maladies ne sont pas entièrement compris. Les mécanismes épigénétiques, qui gouvernent la détermination de l'identité cellulaire au cours de la différenciation des organes, sont d'excellents candidats pour expliquer comment des événements précoces peuvent modifier la physiologie de l'adulte. Les descendants mâles nés de mères souris obèses ont un risque plus élevé d'avoir un petit poids de naissance et de devenir obèses à l'âge adulte. L'expression des gènes codant les modificateurs épigénétiques est altérée dans le placenta et le foie fœtal. Les descendants de mères ayant perdu du poids avant la gestation, grâce à une intervention nutritionnelle, ne présentent pas d'anomalie phénotypique, mais l'expression des gènes n'est pas normalisée. Des

\* Auteur correspondant. INRAE, UMR, BREED, domaine de Vilvert, 78350 Jouy-en-Josas, France.  
E-mail address: [anne.gabory@inrae.fr](mailto:anne.gabory@inrae.fr) (A. Gabory).

<https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.10.005>

0007-9960/© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de nutrition. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: A. Gabory, M. Jouin, P.E. Panchenko et al., Mécanismes épigénétiques des effets du métabolisme maternel sur le développement de la descendance mâle et femelle, Cahiers de nutrition et de diététique, <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.10.005>

phénotypes délétères pourraient alors apparaître avec le vieillissement. Ainsi, les mécanismes épigénétiques sont particulièrement sensibles, in utero, au régime et au métabolisme énergétique maternel, ce qui ouvre de nouvelles pistes de recherche.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Obesity;  
Epigenetics;  
Maternal nutrition;  
Weight loss;  
DOHaD

**Summary** Early exposures to biological, chemical, or social stress can have a long-term impact on adult health. However, the processes underlying these developmental origins of health and disease (DOHaD) are not fully understood. Epigenetic mechanisms govern the determination of cellular identity during organ differentiation. This developmental plasticity gives them a particular sensitivity to the environment. They are therefore good candidates to explain how early events can modify physiology until adulthood. Male offspring of obese mouse mothers have a higher risk of having low birth weight and developing obesity. In addition, the expression of genes encoding epigenetic modifiers is altered in the placenta and fetal liver. The offspring of mothers who lost weight before gestation, due to a nutritional intervention, do not present phenotypic abnormalities, but gene expression is not normalized. This suggests that deleterious phenotypes could appear with aging. Thus, epigenetic mechanisms are particularly sensitive to maternal nutrition and energy metabolism in utero, which opens up new avenues of research.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

L'épigénétique désigne l'étude des molécules et des mécanismes qui peuvent entretenir des états d'activité génique alternatifs dans le contexte de la même séquence d'ADN [1]. Cela signifie que les mécanismes épigénétiques, en modifiant la confirmation tridimensionnelle de l'ADN, organisent les régions du génome qui doivent être lues et celles qui doivent rester silencieuses. Ainsi, chaque cellule possède sa propre combinaison de gènes exprimés, ce qui lui confère son identité cellulaire. Les marques épigénétiques qui contrôlent ce processus sont principalement la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones. Les ARN non codants représentent un autre aspect de la régulation épigénétique qui ne sera pas discuté dans cet article.

L'épigénétique et la nutrition/le métabolisme sont étroitement liés. La quantité et la qualité de l'alimentation peuvent agir sur le fonctionnement de nos gènes, et donc de nos cellules. C'est l'un des facteurs qui influence l'apparition de pathologies métaboliques, comme le diabète de type 2 ou l'obésité [2]. De plus, les marques épigénétiques sont particulièrement remaniées et régulées au cours du développement embryonnaire et fœtal. En effet, elles permettent la mise en place des types cellulaires dans les différents organes.

Les recherches sur les origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD pour Developmental Origins of Health and Disease) montrent que l'environnement pendant le développement façonne la physiologie de l'individu et sa prédisposition à être en bonne santé ou au contraire à développer une maladie chronique à l'âge adulte [3].

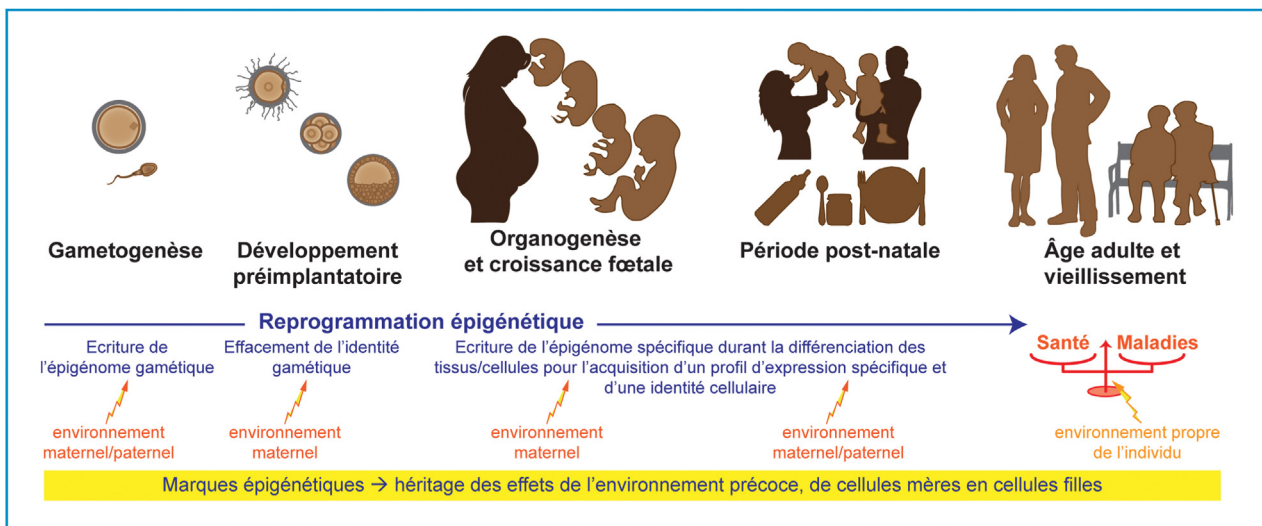
Compte tenu des éléments exposés ci-dessus, l'hypothèse suivante a été posée : l'alimentation des parents peut influencer la mise en place des marques épigénétiques et leur fonctionnement chez l'enfant, régulant ainsi subtilement le fonctionnement des organes tout au long de la vie. Dans cet article, nous introduirons les grandes lignes de l'implication de l'épigénétique dans le concept de DOHaD en lien avec la nutrition. Nous décrirons ensuite un projet de recherche réalisé au laboratoire sur l'obésité et l'intervention nutritionnelle préconceptionnelle maternelle, avec un focus particulier sur les différences entre sexe de réponse des descendants.

## Exposé

### Implication des mécanismes épigénétiques dans le concept des origines développementales de la santé et des maladies.

### Épigénétique et nutrition

Les marques épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones (acétylation, méthylation...), sont sous la dépendance de la concentration des substrats du métabolisme énergétique. Elles peuvent également être régulées par des voies de signalisation (résumé dans [4]). Ainsi, l'acétyl-coenzyme A (acetyl-CoA), substrat du cycle de Krebs, est le donneur universel de groupement acétyle nécessaire à l'acétylation des histones. Les enzymes qui catalysent cette réaction (les



**Figure 1.** La reprogrammation épigénétique au cours du développement de l'individu fait de ce mécanisme un support idéal au phénomène des origines développementales de la santé et des maladies. Le développement peut être découpé en quatre fenêtres critiques, au cours desquelles l'épigénome est remanié. L'environnement des parents peut affecter ces étapes d'écriture, effacement et réécriture. Les marques épigénétiques étant copiées de cellules mères en cellules filles, elles constituent le support idéal pour la mémoire à long terme de l'environnement précoce. Ainsi, additionné à l'effet de l'environnement de l'individu lui-même, qui peut aussi agir sur l'épigénome de ses cellules, cela affectera la balance santé/maladie de l'adulte et la capacité de vieillissement en bonne santé (adapté de [2]).

histones acétyltransférases ou HAT) et la réaction inverse, la désacétylation (les histones désacétylases ou HDAC), sont également régulées par la nutrition. Enfin, de nombreux composés alimentaires, tels que le resvératrol, les sulforaphanes, la curcumine, etc., peuvent moduler l'activité des HDAC ou des HAT [5]. Le donneur universel de groupe méthyle nécessaire à la méthylation de l'ADN et des histones est le S-adenosylmethionine (SAM), substrat du métabolisme mono-carboné, régulé par le cycle des folates (vitamine B9).

Outre cette action directe sur le niveau des marques épigénétiques, les voies de signalisation liées aux récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux petites protéines G peuvent inclure des modificateurs épigénétiques comme messagers de la cascade. L'activation de la voie de signalisation altère leur localisation cellulaire (noyau/cytoplasme) et donc leur capacité à modifier l'épigénome environnant leurs gènes cibles. De plus, la signalisation des récepteurs nucléaires est non seulement associée au recrutement de la machinerie transcriptionnelle, mais également de la machinerie de remodelage de la chromatine. Cela conduit à la modification de l'épigénome des gènes cibles, avec un potentiel effet à long terme sur la transcription. Enfin, les compartiments cellulaires, depuis la matrice extracellulaire, la membrane plasmique, le cytosquelette, la membrane nucléaire jusqu'à la chromatine, forment un continuum. Si la structure d'un de ces compartiments est altérée (par exemple l'incorporation d'oméga-3 dans la membrane cellulaire), cela peut affecter la mécanotransduction du signal et conduire à une modification de la structure de la chromatine et à la régulation épigénétique de l'expression des gènes cibles (revue dans [2]).

Il existe donc de nombreuses interactions de natures différentes entre l'environnement nutritionnel et l'épigénome.

### Épigénétique et développement de l'individu

Au cours du développement, l'épigénome subit une reprogrammation majeure, avec plusieurs fenêtres de temps critiques (Fig. 1) [2] :

- la gamétogenèse, avec l'écriture de l'épigénome gamétique ;
- le développement précoce, avec l'effacement de cet épigénome gamétique ;
- la croissance/organogenèse fœtale et la période post-natale, où se déroule la maturation de trois des systèmes majeurs de l'organisme, à savoir les systèmes nerveux, digestif et immunitaire. Durant ces deux fenêtres temporelles, lors de la différenciation cellulaire, l'écriture de l'épigénome est essentielle pour acquérir le profil d'expression spécifique à chaque type cellulaire.

Par conséquent, l'environnement du père ou de la mère pendant ces périodes peut interférer avec la mise en place ou l'effacement de l'épigénome. Celui-ci est ensuite copié de cellules mères en cellules filles au cours de la vie. Les marques épigénétiques peuvent donc constituer le support biologique de la mémoire de l'exposition précoce et moduler sur le long terme la prédisposition à la santé et aux maladies.

### Origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), épigénétique et nutrition

La génétique de l'individu et son mode de vie ont un impact sur le développement de maladies chroniques, comme le

syndrome métabolique. Depuis la fin des années 1980 et l'hypothèse de la DOHaD, il est maintenant évident que l'environnement précoce participe également à la prédisposition à ces maladies chroniques [6]. Les mécanismes impliquent l'altération du transfert de nutriments via le placenta, ce qui conduit à une adaptation des organes en développement et à leur dysfonctionnement ultérieur. Le régime alimentaire et le métabolisme des parents, tels que développés ci-dessus, peuvent également influencer l'épigénome des cellules de leurs enfants, conduisant à une modification de la balance entre la santé et la maladie. Un mode de vie défavorable de l'individu, enfant puis adulte, tout au long de sa vie aura également un effet sur les marques épigénétiques, conduisant à un renforcement des dysfonctionnements des organes et à l'apparition des pathologies. Une meilleure compréhension de l'implication de l'épigénétique pourrait contribuer à rompre ce cercle vicieux de transmission du syndrome métabolique entre les générations.

## Étude de l'effet des trajectoires pondérales maternelles préconceptionnelles sur la santé de la descendance femelle et mâle

### Contexte

L'obésité maternelle est un problème de santé publique majeur, compte tenu des effets potentiels sur la grossesse (complications obstétricales, pathologies de grossesse), le développement de l'enfant à naître et sa santé à long terme. Selon la dernière enquête ObÉpi 2020, l'obésité concerne 13,8 % des Français de 25–34 ans, c'est-à-dire la tranche d'âge la plus concernée par la procréation. Depuis 2011, la Haute Autorité de santé recommande donc une perte de poids préconceptionnelle aux femmes en surpoids ou obèses [7]. Cette perte de poids est évidemment bénéfique pour la mère, mais qu'il puisse y avoir de potentiels effets préjudiciables pour la génération suivante reste mal exploré [8–10]. Les objectifs de ce projet ont donc été d'étudier les effets de l'obésité et de la perte de poids maternelle préconceptionnelle sur le développement fœto-placentaire et sur le phénotype de la descendance à long terme, et de rechercher les mécanismes de la programmation épigénétique qui sous-tendent ces effets dans le placenta et foie fœtal.

### Matériel et méthodes

Trois groupes de souris femelles C57Bl/6J ont reçu des régimes différents (Fig. 2A) : pendant toute la période préconceptionnelle, les mères contrôles (CTRL) ont reçu le régime contrôle (CD pour *control diet*) et les mères obèses (OB) le régime obésogène (HFD pour *high fat diet*). Les mères perte de poids (WL pour *weight loss*) ont été nourries avec un régime HFD pendant deux mois pour provoquer l'obésité, puis avec le régime CD pendant les deux mois suivants afin de les faire maigrir. Après croisement avec des mâles sous régime contrôle, le dernier régime a été appliqué aux femelles pendant toute la période de gestation et lactation. Une partie des descendants a été évaluée à terme de gestation. Pour le reste des descendants, mâles et femelles ont été placés pour moitié sous régime CD et pour

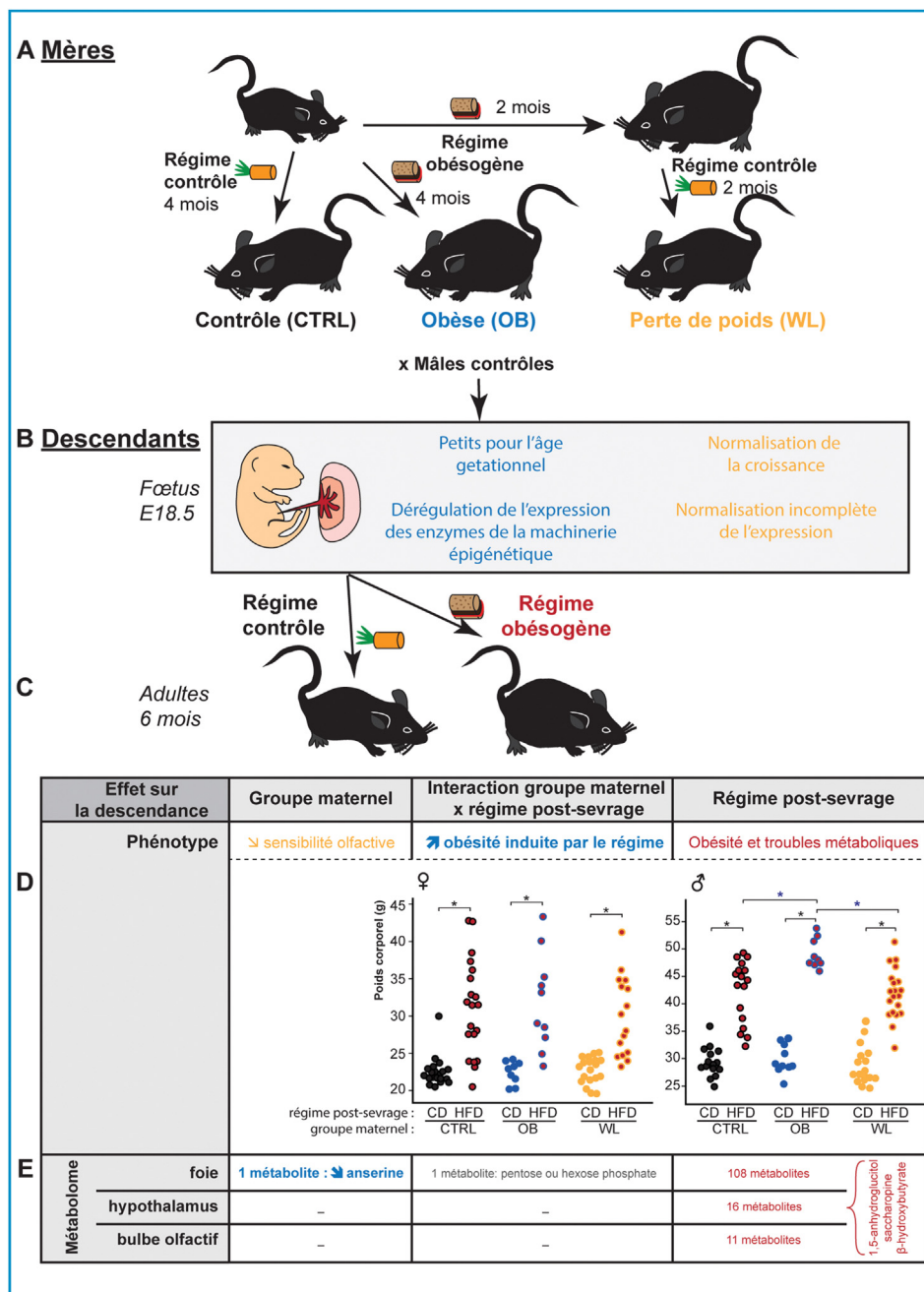
moitié sous régime HFD après sevrage et leurs paramètres métaboliques ont été suivis jusqu'à 6 mois.

Ces travaux sont conformes aux lois en vigueur sur l'expérimentation animale et ont été approuvés par le comité d'éthique COMETHEA (Comité d'éthique pour l'expérimentation animale), enregistré par le Comité national de réflexion Éthique sur l'expérimentation animale sous le n° 45, qui a approuvé ce protocole (visa 12/062).

### Résultats

Après 2 mois de régime HFD, les souris des groupes OB et WL présentent un surpoids (+23 % par rapport au groupe CTRL sous régime CD), dyslipidémie, hyperglycémie à jeun et intolérance au glucose. À l'accouplement, les femelles OB, toujours sous régime HFD, ont développé une obésité (+40 %), et conservé la dyslipidémie et le phénotype diabétique. Les femelles WL, passées sous régime CD, ont normalisé les paramètres métaboliques et ne gardent qu'un surpoids de 5 % [11,12].

À terme de gestation, les fœtus OB présentent une restriction de croissance fœtale (–13 %) et 28 % des fœtus sont petits pour l'âge gestationnel (Fig. 2B, *odd ratio*=3,2 pour ce phénotype en cas de mère OB). Les fœtus WL sont différents des OB mais ne présentent pas de différences de poids par rapport aux fœtus CTRL, leur croissance est donc normalisée. L'expression de 60 gènes de machinerie épigénétique et de 32 gènes candidats a été mesurée par RT-PCRq dans le foie fœtal, le labyrinthe et la zone jonctionnelle placentaire (Fig. 3). Ces gènes codent des protéines impliquées dans l'écriture, l'effaçage ou la lecture des marques de méthylation de l'ADN (13 gènes), des méthylation des histones (18 gènes) ou de l'acétylation des histones (29 gènes). Les gènes candidats ont été choisis pour leur implication dans le métabolisme et le développement, en rapport avec la littérature sur la DOHaD : métabolisme glucidique et lipidique (15 gènes), régulation de l'appétit (5 gènes), régulation et réponses de la voie glucocorticoïde (3 gènes), voie sérotoninergique (5 gènes), développement fœto-placentaire (7 gènes). Le gène de la glucokinase (*Gck*) présente une réduction d'expression dans le foie fœtal en cas d'obésité maternelle. Les gènes codant la 11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase-1 (*11 $\beta$ Hsd1*), l'insuline-receptor-substrate-1 (*Irs1*), et la tryptophane-hydroxylase-1 (*Tph1*) présentent également une réduction d'expression en cas d'obésité maternelle, dans le labyrinthe placentaire. Pour les fœtus WL, *Tph1* voit son expression normalisée mais en revanche *Gck*, *11 $\beta$ Hsd1* et *Irs1* ne sont que partiellement normalisés, avec une expression qui ne diffère ni des fœtus CTRL, ni des OB. De façon inattendue, l'expression des gènes de la machinerie épigénétique s'est révélée très sensible à l'obésité maternelle et en particulier de la voie d'acétylation des histones (Fig. 2B). En effet, un tiers des gènes étudiés étaient différentiellement exprimés (Fig. 3) : 2/13 et 3/18 gènes des voies de méthylation de l'ADN et des histones respectivement ; 13/29 gènes de la voie d'acétylation des histones. Dans le groupe WL, l'expression des gènes est intermédiaire dans le foie, ne différant statistiquement ni des fœtus CTRL, ni des OB. Dans le placenta, la plupart des gènes restent différentiels entre WL et CTRL, voire ne sont différentiels que dans cette comparaison (et non entre OB et CTRL) [11]. Cela implique que, malgré la



**Figure 2.** Principaux résultats du modèle « Trajectoires pondérales maternelles préconceptionnelles ». A. Trois groupes de femelles souris C57BL/6J ont été développés. Les mères contrôles (CTRL) ont reçu 4 mois de régime contrôle, constitué de 10 % d'énergie de source lipidique, 70 % carbohydrates et 20 % protéines. Les mères obèses (OB) ont reçu 4 mois de régime obésogène (HFD), composé de 60 % lipides, 20 % carbohydrates, 20 % protéines (régimes Research Diets). Les mères du groupe Perte de poids (WL) ont été nourries 2 mois avec le régime HFD puis 2 mois avec le régime CD. B. Le phénotype des descendants a été analysé à terme de gestation (E18.5). C. Après le sevrage, la moitié des animaux femelles et mâles a été nourrie avec un régime CD et l'autre moitié avec un régime HFD, et suivi jusqu'à l'âge de 6 mois. D. Phénotype des descendants. Le régime post-sevrage (en rouge) entraîne obésité et troubles métaboliques, comme observé sur les graphiques en points (poids des individus à 6 mois selon le groupe maternel et le régime post-sevrage). L'obésité maternelle (en bleu) entraîne un phénotype en interaction avec le régime post-sevrage et le sexe : aucun descendant mâles OB-HFD n'est résistant à l'obésité induite par le régime, entraînant une augmentation du poids moyen des animaux de ce groupe comparé aux CTRL-HFD et WL-HFD. La perte de poids maternelle (WL en jaune) est associée à une réduction de la sensibilité olfactive, quel que soit le régime post-sevrage. E. Résultats de l'analyse métabolomique, nombre des métabolites différentiels, et noms des métabolites avec effet maternel ou effet similaire dans les trois tissus étudiés.

	Tissu	Foie foetal			Placenta			
		Comparaison			Comparaison			
		OB vs CTRL	WL vs CTRL	WL vs OB	OB vs CTRL	WL vs CTRL	WL vs OB	
Gene								
<b>Méthylation des histones</b>	<i>Kdm3a</i>							
	<i>Kdm4a</i>							
	<i>Kdm5a</i>							
	<i>Kdm5c</i>							
	<i>Kdm5d</i>							
	<i>Kdm6a</i>							
	<i>Uty</i>							
	<i>Kmt1a</i>							
	<i>Kmt1b</i>							
	<i>Kmt1c</i>							
	<b><i>Kmt1d</i></b>				↘		↗	
	<i>Kmt1e</i>							
	<i>Kmt2c</i>							
	<i>Kmt7</i>							
	<b><i>Prmt1</i></b>	↗						
	<i>Prmt2</i>							
	<i>Pmt5</i>							
	<b><i>Prmt7</i></b>	↗						
	<b>Acétylation des histones</b>	<b><i>Kat1</i></b>				↗	↗	
		<b><i>Kat2a</i></b>	↗					
<b><i>Kat3a</i></b>		↗				↗		
<b><i>Kat3b</i></b>					↗	↗		
<b><i>Kat6b</i></b>		↗						
<i>Kat13a</i>								
<b><i>Kat13b</i></b>					↗	↗		
<i>Kat13c</i>								
<b><i>Kat13d</i></b>		↗						
<i>Hdac1</i>								
<b><i>Hdac10</i></b>					↘		↗	
<i>Hdac11</i>								
<b><i>Hdac2</i></b>		↘				↘		
<i>Hdac3</i>					↘			
<i>Hdac4</i>								
<i>Hdac5</i>								
<b><i>Hdac6</i></b>		↗						
<i>Hdac7</i>								
<i>Hdac8</i>								
<i>Hdac9</i>		-	-	-	-	-	-	
<i>Sirt1</i>								
<i>Sirt2</i>								
<i>Sirt3</i>								
<b><i>Sirt4</i></b>						↗		
<i>Sirt5</i>								
<i>Sirt6</i>								
<i>Sirt7</i>								
<b><i>Brd2</i></b>	↗	↗				↗		
<i>Brd8</i>								

	Tissu	Foie foetal			Placenta			
		Comparaison			Comparaison			
		OB vs CTRL	WL vs CTRL	WL vs OB	OB vs CTRL	WL vs CTRL	WL vs OB	
Gene								
<b>Méthylation de l'ADN</b>	<i>Dnmt1</i>							
	<i>Trdmt1 (Dnmt2)</i>							
	<i>Dnmt3a</i>							
	<i>Dnmt3b</i>							
	<b><i>Dnmt3l</i></b>	-	-	-				
	<i>Tet1</i>							
	<i>Tet2</i>							
	<i>Tet3</i>							
	<i>Mbd1</i>							
	<i>Mbd2</i>							
	<i>Mbd3</i>							
	<b><i>Mbd5</i></b>						↗	
	<b><i>MeCP2</i></b>						↗	
	<b>Métabolisme et développement</b>	<i>Bdnf</i>	-	-	-	-	-	-
		<i>Cebpa</i>						
<i>Cebpβ</i>		-	-	-				
<i>Gcgr</i>								
<b><i>Gck</i></b>		↘						
<i>Gcm1</i>		-	-	-				
<b><i>Hsd11β1</i></b>					↘			
<i>Hsd11β2</i>		-	-	-				
<i>Htr2a</i>								
<i>Htr2c</i>		-	-	-	-	-	-	
<i>Igf2</i>								
<i>Igf2r</i>								
<i>Insr</i>								
<b><i>Irs1</i></b>					↘			
<i>Lep</i>		-	-	-	-	-	-	
<b><i>Lepr</i></b>				↘				
<i>Lpl</i>								
<i>Maoa</i>								
<i>Noct</i>								
<i>Npy</i>		-	-	-				
<i>Nr1d1</i>								
<i>Nr3c1</i>								
<i>Oxtr</i>		-	-	-	-	-	-	
<i>Pck1</i>								
<i>Pomc</i>		-	-	-	-	-	-	
<i>Ppargc1α</i>								
<i>Ppara</i>								
<i>Pparγ</i>								
<i>Pparδ</i>								
<i>Slc16a10</i>								
<i>Slc6a4</i>								
<b><i>Tph1</i></b>	-	-	-	↘				

**Figure 3.** Résultat de l'analyse d'expression des gènes dans les 3 tissus. L'expression a été normalisée par l'utilisation de 3 gènes de références (*ActB*, *Mrp132*, *SDHA*). - : non exprimé ; ns : en gris ; significatif, en vert ↘ : répression génique ; en rouge ↗ : surexpression. Effectif des analyses d'expression : CTRL n = 16 (8♀, 8♂), OB n = 14 (7♀, 7♂), WL n = 16 (8♀, 8♂), pas d'effet significatif du sexe (sauf pour les gènes *Kdm5d* et *Uty*, portés par le chromosome Y, exprimés uniquement chez les mâles).

perte de poids préconceptionnelle et la normalisation du phénotype, l'histoire d'obésité ou la persistance d'un surpoids maternel de 5 % par rapport aux CTRL au moment du croisement laisse une trace qui se révèle dans l'altération de l'expression génique. Cette trace pourrait être de nature épigénétique.

À la naissance, les portées ont été limitées à 6 petits maximum. L'obésité maternelle a eu un effet majeur sur la mortalité des petits au cours de la première semaine postnatale dans notre modèle. Pour les mères CTRL et WL en effet, il y avait plus de portées où au moins un petit a survécu jusqu'au sevrage, en comparaison avec les mères OB (48 % pour CTRL, 24 % pour OB et 67 % pour WL). De plus, le nombre de souriceaux par portée au sevrage était plus faible dans le groupe OB que CTRL ou WL. Ensuite, la moitié des descendants a sevré sous régime CD et l'autre moitié sous HFD (Fig. 2C). Indépendamment des paramètres métaboliques de la mère, le régime HFD entraîne le développement d'une obésité et d'altérations métaboliques. De plus, les mâles nés de mères obèses présentent une obésité accrue sous HFD par rapport aux CTRL. En particulier, lorsque les souris sont nourries avec un régime HFD, une partie d'entre elles résistent à l'obésité induite par le régime. C'est le cas pour tous les groupes de femelles et pour les groupes de mâles descendants de mères CTRL et WL. Cependant, tous les mâles OB-HFD sont obèses à 6 mois (Fig. 2D). La perte de poids maternelle préconceptionnelle a permis une normalisation du phénotype métabolique de la progéniture. Dans ce modèle animal, nous avons également étudié le comportement olfactif des animaux. De manière inattendue, les descendants WL présentent une réduction de la sensibilité olfactive, mesurée par électro-olfactogramme, quel que soit le régime post-sevrage, associée à un manque de motivation olfactive induite par le jeûne [12].

Enfin, en utilisant la technique non ciblée de LC-HRMS, nous avons étudié le métabolome des descendants mâles adultes dans trois tissus impliqués dans l'homéostasie énergétique : le foie, l'hypothalamus et le bulbe olfactif (Fig. 2E). Le régime post-sevrage interfère avec l'abondance de plusieurs métabolites (108 dans le foie, 16 dans l'hypothalamus et 11 dans le bulbe olfactif), dont le 1,5-anhydroglucitol, la saccharopine et le  $\beta$ -hydroxybutyrate, différentiels dans les trois tissus. De plus, l'obésité maternelle est associée à une diminution du taux hépatique de l'ansérine, quel que soit le régime post-sevrage, et la perte de poids préconceptionnelle avec une normalisation de ce taux [13].

## Discussion

La première observation de notre étude est bien que le régime alimentaire de l'individu lui-même est le déterminant principal du phénotype. Les animaux nourris avec un régime HFD développent obésité et troubles métaboliques comme attendu. Le groupe maternel affecte ce phénotype à la marge. La notion de DOHaD, concept qui s'est vérifié dans les modèles animaux et également chez l'Homme, doit être mise en regard de ces observations en ce qui concerne l'obésité maternelle, comme d'autres laboratoires l'ont également indiqué [14].

Nous avons cependant bien observé un phénotype particulier pour les descendants mâles de mère obèse : une sensibilité accrue au régime HFD, ainsi qu'une réduction du taux d'ansérine hépatique. Les mots « programmation développementale » sont souvent utilisés comme synonymes de DOHaD. Nous pourrions nous questionner sur la pertinence du mot « programmation » qui implique dans son sens informatique que lorsque le développement est achevé, le phénotype devrait se développer quelles que soient les conditions post-natales. Or ici, un second événement, le régime obésogène de l'individu lui-même, est nécessaire pour « révéler » le phénotype. L'idée de « conditionnement » par l'obésité maternelle serait donc plus adaptée à l'observation de ce phénotype. D'un autre côté, nous observons une réduction du taux d'ansérine hépatique, quel que soit le régime post-sevrage, indiquant plutôt un mécanisme de type programmation. L'ansérine est une molécule pouvant être considérée comme hépatoprotectrice [15]. Aussi, de faibles niveaux d'ansérine peuvent avoir peu de conséquences métaboliques sous régime contrôle, mais avoir des effets plus marqués sous un régime obésogène. Cela concorde avec la sensibilité métabolique des mâles OB nourris avec le régime HFD. Le foie de la progéniture OB-HFD pourrait donc être affecté plus rapidement par les troubles métaboliques induits par le HFD, favorisant ainsi une stéatose et le développement de l'obésité.

Un autre aspect important de notre modèle animal est l'analyse des bénéfices de la perte de poids maternelle pour la progéniture. Sur le plan de la croissance fœtale, des paramètres métaboliques jusqu'à l'âge adulte et des données de métabolomiques, nous observons un phénotype WL équivalent à celui des animaux du groupe CTRL [11–13]. Cela confirme les bénéfices de la perte de poids préconceptionnelle sur la santé de la descendance. Une autre hypothèse serait que le régime CD pendant la gestation est responsable de ces changements. Les données chez l'homme montrent toutefois que limiter le gain de poids pendant la grossesse ne suffit pas à réduire le risque d'altération de la croissance fœtale. Les recherches suggèrent en effet que l'état métabolique maternel avant et au début de la grossesse ont un effet sur la fonction placentaire précoce et l'expression génétique [16], nous laissant supposer que nos bénéfices constatés sont plutôt attribuables à l'amélioration du phénotype préconceptionnel maternel. Nous avons cependant observé que la normalisation des profils placentaires et hépatiques d'expression des gènes n'est que partielle [11]. Cela suggère que l'obésité maternelle, même traitée et corrigée par une intervention nutritionnelle avant la conception, ou la persistance d'un léger surpoids maternel à la conception, laisse une « empreinte métabolique ». Des études chez le mouton ont également montré qu'une perte de poids préconceptionnelle pouvait entraîner des modifications de la voie de l'insuline dans le muscle squelettique chez les descendants. Cela implique l'imprégnation de l'ovocyte en fin de maturation juste avant l'ovulation par des facteurs liés à la perte de poids maternelle [17]. Nous n'avons pas exploré cet aspect dans notre étude. À plus long terme, la descendance mâle WL adulte présente une sensibilité olfactive périphérique plus faible. Ce phénotype olfactif pourrait provenir de la déplétion calorique préconceptionnelle maternelle associée à une



perte de poids rapide, ou à un stress maternel intense lié à la procédure de transition alimentaire en soi (passage sans transition du régime HFD à CD). En effet, la littérature suggère que l'adversité préconceptionnelle peut affecter la progéniture même à l'âge adulte [18]. Une intervention nutritionnelle pourrait en effet exagérer la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire de la progéniture, indépendamment du statut métabolique de la mère [19,20]. Ainsi, si dans notre modèle la perte de poids préconceptionnelle est globalement bénéfique pour la descendance, des études complémentaires sont nécessaires pour explorer les effets des différences d'expression génique et de la modification des performances olfactives. Notamment, une attention particulière devrait être portée sur les phénotypes liés à l'âge. En effet, il a été observé chez le rat qu'une sous-alimentation maternelle pouvait avoir un effet sur le développement du diabète. La précocité de ce phénotype est liée au relâchement de la chromatine dans la région du gène *Hnf4α* (*hepatocyte nuclear factor-4, isoforme alpha*) avec l'âge dans le pancréas, ce relâchement étant accentué chez les descendants de mères restreintes [21]. Par ailleurs, chez l'humain, il a été montré que le stress psychosocial dans l'enfance a un impact indirect (via les comportements de santé [tabac, alcool, activité physique], l'indice de masse corporelle et les facteurs socio-économiques) et durable sur la charge allostatique, que l'on peut définir comme l'usure physiologique du corps [22].

Nous avons également mis en évidence la sensibilité particulière au métabolisme maternel de la voie d'acétylation des histones en matière d'expression génique, altérée dans le foie et le placenta. Notre hypothèse est que l'acétylation des histones augmente chez les descendants, comme cela avait été observé dans le foie fœtal dans un modèle d'obésité maternelle chez le primate [23]. Une cartographie des régions génomiques ciblées dans les tissus fœtaux sera nécessaire pour comprendre l'importance de cet effet. Puis l'analyse du devenir de ces régions (lesquelles sont toujours altérées épigénétiquement et par quelles marques épigénétiques) et l'implication sur la régulation génique et la fonction hépatique chez l'adulte permettra de mieux comprendre les mécanismes de la mémoire à long terme.

Enfin, dans notre modèle murin, le phénotype est différent entre mâles et femelles, à savoir restreints aux mâles. La littérature sur la DOHaD fait également état de nombreuses caractéristiques spécifiques liées au sexe [24], dès lors que les deux sexes sont analysés dans la descendance. Cependant, peu d'études abordent la compréhension des mécanismes sous-jacents [2]. Les différences phénotypiques entre les sexes sont souvent considérées comme une conséquence de l'action des hormones stéroïdes gonadiques, ce qui est tout à fait juste. Cependant, des différences entre les sexes sont observées avant même la différenciation sexuelle [25–29], ce qui indique une implication du sexe chromosomique. Les différences métaboliques à l'âge adulte sont en partie liées au génotype XX ou XY, comme il a été démontré sur le modèle murin « Four Core Genotype » [30]. Au cours du développement, les fœtus possédant 2 chromosomes X ont toujours un placenta plus petit que ceux qui n'en ont qu'un, indépendamment de leur sexe gonadique [31]. Par ailleurs, chez les adultes, la présence de 2 chromosomes X entraîne un gain de poids plus élevé et une adiposité

accrue sous régime HFD, quel que soit le sexe gonadique [32]. Parmi les mécanismes pouvant expliquer ces effets liés au sexe, des modificateurs d'histones, codés par des gènes portés par les chromosomes X et Y pourraient être impliqués [33].

## Conclusion

L'ensemble de la littérature sur la DOHaD, incluant le projet exposé ci-dessus, met en évidence le rôle du régime alimentaire et du poids de la mère au cours de la gestation sur le développement des organes et l'expression génique chez la descendance. Nous avons démontré que la nutrition maternelle a un impact significatif notamment sur l'expression fœtale des modificateurs épigénétiques en lien avec l'acétylation des histones. Le phénotype des descendants adultes est également influencé par l'environnement maternel [34], avec une disparité marquée entre les deux sexes [24]. Les résultats de notre étude chez la souris confirment les recommandations de la HAS concernant les bénéfices de la perte de poids préconceptionnelle, que ce soit pour la mère ou ses descendants. Cependant, les quelques effets délétères observés suggèrent qu'il est essentiel d'avoir une base de données plus conséquente, et en particulier chez l'humain. Cela assurerait que les régimes de perte de poids pour les femmes en surpoids ou obèses désirent avoir des enfants limitent les coûts métaboliques pour la future génération. Sur le plan moléculaire, la plupart des études, y compris les nôtres, font état d'associations entre un épigénome chez les descendants, qu'ils soient jeunes ou adultes, et l'exposition maternelle. Néanmoins, la chaîne de causalité reste peu décrite et devra être explorée plus en profondeur à l'avenir.

### Points essentiels

- Les mâles descendants de souris obèses risquent d'avoir un petit poids de naissance et de développer une obésité.
- La perte de poids maternelle améliore le métabolisme de la progéniture, mais cela affecte sa sensibilité olfactive.
- L'alimentation propre de l'individu a l'effet le plus important sur son métabolisme.
- Des différences entre les sexes sont systématiquement observées.
- L'expression des gènes modificateurs épigénétiques est impactée in utero.

## Financement

Cette étude a été financée par l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), la Fondation Cœur et Artères et l'Institut Benjamin-Delessert. P.E.P. et S.S-S. ont reçu financement doctoral du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

## Remerciements

Nous remercions tous les étudiants et les agents qui ont participé aux différentes études présentées dans cette revue de synthèse, au sein de l'UMR 1198 BDR/BREED, de l'UR 1197 Neurobiologie de l'olfaction, de l'IERP (Unité UE 0907, Infectiologie Expérimentale des Rongeurs et Poissons), de la plateforme @BRIDGE, sur le centre INRAE Jouy-en-Josas.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## References

- [1] Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 2019;571(7766):489–99.
- [2] Safi-Stibler S, Gabory A. Epigenetics and the developmental origins of health and disease: parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. *Semin Cell Dev Biol* 2020;97:172–80.
- [3] Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 2014;94(4):1027–76.
- [4] Lempradl A, Pospisilik JA, Penninger JM. Exploring the emerging complexity in transcriptional regulation of energy homeostasis. *Nat Rev Genet* 2015;16(11):665–81.
- [5] Delage B, Dashwood RH. Dietary manipulation of histone structure and function. *Annu Rev Nutr* 2008;28:347–66.
- [6] Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301(6761):1111.
- [7] Haute Autorité de santé. Recommandations pour la pratique clinique - Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. 2011.
- [8] Zambrano E, Martínez-Samayoá PM, Rodríguez-González GL, Nathanielsz PW. Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. *J Physiol (Lond)* 2010;588(Pt 10):1791–9.
- [9] Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B, et al. Maternal weight change before pregnancy in relation to birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. *Eur J Epidemiol* 2011;26(10):789–96.
- [10] Forsum E, Brantsæter AL, Olafsdottir AS, Olsen SF, Thorsdottir I. Weight loss before conception: A systematic literature review. *Food Nutr Res* 2013;57:20522 <https://foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/545>.
- [11] Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, Jouneau L, Prézélin A, Lecoutre S, et al. Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin Epigenetics* 2016;8:22.
- [12] Panchenko PE, Lacroix MC, Jouin M, Voisin S, Badonnel K, Lemaire M, et al. Effect of maternal obesity and pre-conceptional weight loss on male and female offspring metabolism and olfactory performance in mice. *Nutrients* 2019;11(5):948.
- [13] Safi-Stibler S, Thévenot EA, Jouneau L, Jouin M, Seyer A, Jammes H, et al. Differential effects of post-weaning diet and maternal obesity on mouse liver and brain metabolomes. *Nutrients* 2020;12(6):1572.
- [14] King V, Norman JE, Seckl JR, Drake AJ. Post-weaning diet determines metabolic risk in mice exposed to overnutrition in early life. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:73.
- [15] Chen PJ, Tseng JK, Lin YL, Wu YHS, Hsiao YT, Chen JW, et al. Protective effects of functional chicken liver hydrolysates against liver fibrogenesis: antioxidation, anti-inflammation, and antifibrosis. *J Agric Food Chem* 2017;65(24):4961–9.
- [16] Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(4):642–9.
- [17] Nicholas LM, Morrison JL, Rattanatray L, Ozanne SE, Kleemann DO, Walker SK, et al. Differential effects of exposure to maternal obesity or maternal weight loss during the periconceptional period in the sheep on insulin signalling molecules in skeletal muscle of the offspring at 4 months of age. *PLoS One* 2013;8(12):e84594.
- [18] Taouk L, Schulkin J. Transgenerational transmission of pregestational and prenatal experience: maternal adversity, enrichment, and underlying epigenetic and environmental mechanisms. *J Dev Orig Health Dis* 2016;7(6):588–601.
- [19] Zhang S, Morrison JL, Gill A, Rattanatray L, MacLaughlin SM, Kleemann D, et al. Maternal dietary restriction during the periconceptional period in normal-weight or obese ewes results in adrenocortical hypertrophy, an up-regulation of the JAK/STAT and down-regulation of the IGF1R signaling pathways in the adrenal of the postnatal lamb. *Endocrinology* 2013;154(12):4650–62.
- [20] Zhang S, Rattanatray L, Morrison JL, Nicholas LM, Lie S, McMillen IC. Maternal obesity and the early origins of childhood obesity: weighing up the benefits and costs of maternal weight loss in the periconceptional period for the offspring. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:585749.
- [21] Sandovici I, Smith NH, Nitert MD, Ackers-Johnson M, Uribe-Lewis S, Ito Y, et al. Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(13):5449–54.
- [22] Barboza Solís C, Kelly-Irving M, Fantin R, Darnaudéry M, Torrisoni J, Lang T, et al. Adverse childhood experiences and physiological wear-and-tear in midlife: Findings from the 1958 British birth cohort. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(7):E738–46.
- [23] Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol* 2008;41(2):91–102.
- [24] Dearden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Mol Metab* 2018;15:8–19.
- [25] Valdivia RPA, Kunieda T, Azuma S, Toyoda Y. PCR sexing and developmental rate differences in preimplantation mouse embryos fertilized and cultured in vitro. *Mol Reprod Dev* 1993;35(2):121–6.
- [26] Kobayashi S, Isotani A, Mise N, Yamamoto M, Fujihara Y, Kaseda K, et al. Comparison of gene expression in male and female mouse blastocysts revealed imprinting of the X-linked gene, RhoX5/Pem, at preimplantation stages. *Curr Biol* 2006;16(2):166–72.
- [27] Penalzoza C, Estevez B, Orlanski S, Sikorska M, Walker R, Smith C, et al. Sex of the cell dictates its response: differential gene expression and sensitivity to cell death inducing stress in male and female cells. *FASEB J* 2009;23(6):1869–79.
- [28] Bermejo-Alvarez P, Rizos D, Rath D, Lonergan P, Gutierrez-Adan A. Sex determines the expression level of one third of the actively expressed genes in bovine blastocysts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(8):3394–9.
- [29] Petropoulos S, Edsgård D, Reinius B, Deng Q, Panula SP, Codeluppi S, et al. Single-cell RNA-Seq reveals lineage and X

- chromosome dynamics in human preimplantation embryos. *Cell* 2016;165(4):1012–26.
- [30] Arnold AP. Four core genotypes and XY\* mouse models: Update on impact on SABV research. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;119:1–8.
- [31] Ishikawa H, Rattigan Á, Fundele R, Burgoyne PS. Effects of sex chromosome dosage on placental size in Mice1. *Biol Reprod* 2003;69(2):483–8.
- [32] Link JC, Wiese CB, Chen X, Avetisyan R, Ronquillo E, Ma F, et al. X chromosome dosage of histone demethylase KDM5C determines sex differences in adiposity. *J Clin Invest* 2020;130(11):5688–702.
- [33] Bellott DW, Hughes JF, Skaletsky H, Brown LG, Pyntikova T, Cho TJ, et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators. *Nature* 2014;508(7497):494–9.
- [34] Ribaroff GA, Wastnedge E, Drake AJ, Sharpe RM, Chambers TJG. Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obes Rev* 2017;18(6):673–86.