

> L’empreinte nutritionnelle, dont les mécanismes restent encore obscurs et qui semble perdurer à travers les générations suivantes, met en lumière le rôle clé de l’inadéquation entre l’environnement nutritionnel pré- et postnatal et la programmation de l’obésité. <

Programmation du tissu adipeux : les principaux acteurs

Les changements de mode de vie, comme le suivi d’un régime obésogène et le manque d’activité physique, sont la principale cause de l’obésité mondiale et des pathologies qui y sont associées. Des études épidémiologiques ont initialement montré qu’un retard de croissance intra-utérin, conduisant à un petit poids de naissance, est associé à une prédisposition à l’adiposité à l’âge adulte [1]. Plus récemment, des données cliniques montrent une corrélation étroite entre, d’une part, l’obésité maternelle et/ou le diabète gestationnel (conduisant parfois à une macrosomie¹), la surnutrition des nouveau-nés et une croissance post-natale accélérée et, d’autre part, un risque accru de la descendance à l’obésité. Cette empreinte nutritionnelle met en lumière le rôle clé de l’inadéquation entre l’environnement nutritionnel pré- et postnatal et la programmation de l’obésité [2]. De nombreuses études réalisées chez l’animal ont confirmé que le tissu adipeux est une cible privilégiée de la programmation résultant d’un déséquilibre nutritionnel périnatal.

Plusieurs types de tissu adipeux, qui ont des origines cellulaires différentes, coexistent chez les mammifères [13] (→). Le tissu adipeux blanc participe au stockage de l’énergie sous forme de triglycérides. Lors d’un besoin énergétique, les triglycérides sont en effet hydrolysés par lipolyse, sous le contrôle du système nerveux sympathique (Figure 1). L’expansion du tissu adipeux blanc, pré-requis de l’obésité, dépend de deux mécanismes : (1) l’adipogenèse, un processus par lequel des préadipocytes se différencient, à partir de

(→) Voir la Nouvelle de A. Bouloumié et al., m/s n° 2, février 2009, page 123

Malnutrition périnatale et programmation métabolique

Le tissu adipeux en ligne de mire

Didier Vieau, Christine Laborie, Delphine Eberlé, Jean Lesage, Christophe Breton



UPRES EA 4489, Environnement Périnatal et Santé, équipe malnutrition maternelle et programmation des maladies métaboliques, Université de Lille, 59650 Villeneuve d’Ascq, France. christophe.breton@univ-lille1.fr

cellules souches, en adipocytes (prolifération ou hyperplasie), par activation de facteurs de transcription adipogéniques (C/EBP α , β , γ [CCAAT-enhancer-binding proteins alpha, beta, gamma], PPAR γ [peroxisome proliferator-activated receptor gamma]) et d’enzymes lipogéniques (ACC [acétyl-CoA carboxylase], FAS [fatty acid synthase]) ; et (2) la lipogenèse, impliquant la synthèse de triglycérides dans des adipocytes préexistants (hypertrophie) (Figure 1). Les tissus adipeux brun et beige partagent des caractéristiques similaires mais ils sont spécialisés dans la dissipation de l’énergie par production de chaleur. En plus de son rôle dans la lipolyse et la thermogénèse, le système nerveux sympathique inhibe également la prolifération des préadipocytes.

La période de développement du tissu adipeux est différente selon les espèces. Chez les rongeurs, l’adipogenèse s’établit principalement pendant la lactation tandis que chez les mammifères supérieurs (ovins et primates), elle a lieu essentiellement avant la naissance. En dépit d’une différence des fenêtres de vulnérabilité et d’une grande variété des paradigmes nutritionnels périnataux, des mécanismes communs de programmation du tissu adipeux ont été décrits chez les mammifères [3].

La nutrition périnatale influence l’adiposité tout au long de la vie

Un statut nutritionnel et métabolique inadéquat de la mère promeut une expansion du tissu adipeux des descendants

Le fœtus/nouveau-né exposé à une malnutrition, une hyperglycémie et/ou une hyperinsulinémie (en cas de diabète gestationnel) périnatale



¹ Poids de naissance d’un bébé à terme supérieur à 4 kg.

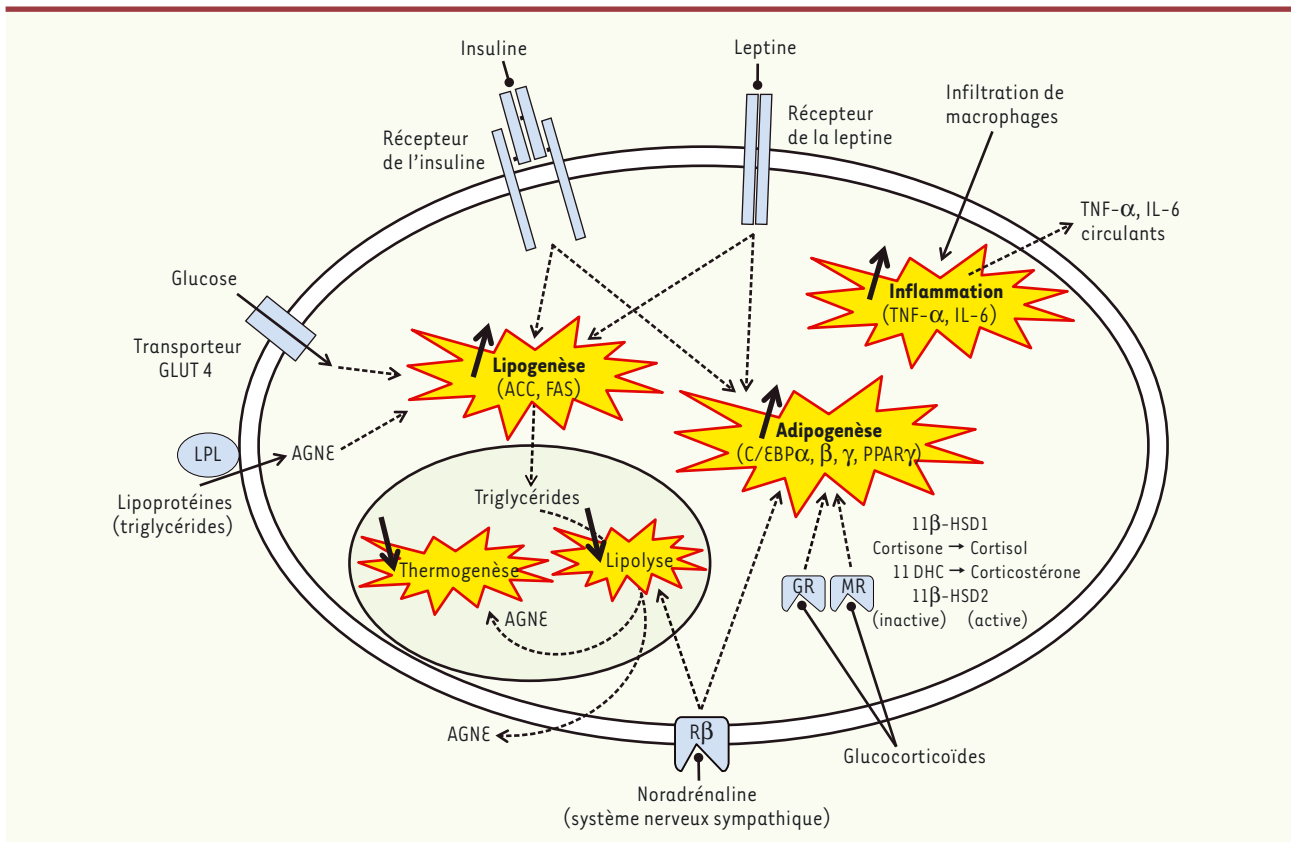


Figure 1. Cibles de la programmation du tissu adipeux chez la descendance suite à une malnutrition maternelle. Les triglycérides circulent dans le sang sous forme de lipoprotéines. Les acides gras non estérifiés (AGNE) diffusant dans les adipocytes, proviennent du clivage des lipoprotéines sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL). Les AGNE sont ré-estérifiés sous forme de triglycérides, nécessitant des intermédiaires du métabolisme du glucose. Les AGNE peuvent aussi provenir de la lipogenèse *de novo* sous l'action d'enzymes lipogéniques (acétyl-CoA carboxylase [ACC] et *fatty acid synthase* [FAS]). La lipolyse, c'est-à-dire le clivage des triglycérides sous forme d'AGNE, est dépendante de l'activité du système nerveux sympathique via un récepteur noradrénergique (β). Les AGNE diffusent dans la circulation (tissu adipeux blanc) ou sont utilisés par l'adipocyte pour alimenter la thermogénèse (tissu adipeux brun). En plus de son rôle dans la lipolyse et la thermogénèse, le système nerveux sympathique inhibe la prolifération des préadipocytes. La leptine agit via son récepteur et la voie JAK2/STAT3, pour activer l'adipogénèse en promouvant la différenciation des préadipocytes par activation de facteurs adipogéniques (C/EBP α [CCAAT-enhancer-binding protein alpha], β , γ , PPAR γ [peroxisome proliferator-activated receptor gamma]). Au niveau des adipocytes matures, la leptine a un effet anti-lipogénique en inhibant l'activité des enzymes lipogéniques (en particulier FAS). L'insuline active également l'adipogénèse via son récepteur et la voie IRS (insulin receptor substrate)/PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/Akt (protein kinase B). Au niveau des adipocytes matures, elle favorise la lipogenèse en activant l'activité de la LPL, du transport du glucose via le transporteur GLUT4 (glucose transporter 4) et des enzymes lipogéniques. Elle a également une action anti-lipolytique. Les glucocorticoïdes se lient sur des récepteurs intracellulaires (récepteurs aux glucocorticoïdes GR et/ou récepteurs aux minéralocorticoïdes MR) pour activer l'adipogénèse et la lipogenèse. Ces mécanismes sont dus à une augmentation des glucocorticoïdes circulants et/ou une augmentation de l'enzyme 11 β -HSD1 (11 β -hydroxystéroïde déhydrogénase type 1) qui amplifie l'action locale des glucocorticoïdes, en convertissant les métabolites inactifs (11-déhydrocorticostérone, 11DHC) en corticostérone biologiquement active (chez les rongeurs), ou la cortisone inactive en cortisol active (chez l'homme). L'enzyme 11 β -HSD2 (11 β -HSD type 2) qui dégrade les glucocorticoïdes actifs en métabolites inactifs est également présente dans le tissu adipeux. Ainsi, un déséquilibre nutritionnel durant la période périnatale programme une activation de l'adipogénèse (hyperplasie) et de la lipogenèse (hypertrophie), une diminution de la lipolyse et de la thermogénèse, ainsi qu'une inflammation du tissu adipeux prédisposant la descendance à l'obésité.

présente une activation de l'adipogénèse et de la lipogenèse conduisant à l'hypertrophie de leurs adipocytes [4, 5]. Une surnutrition pendant la période de lactation (par modification de la composition ou de la quantité du lait) et/ou après le sevrage exacerbe l'adiposité à l'âge adulte, illustrant ainsi les effets délétères d'une croissance post-natale accélérée [6].

L'activité du système nerveux sympathique du tissu adipeux est programmée chez la descendance

Chez les rongeurs, la descendance de mères ayant subi une dénutrition périnatale présente un retard de différenciation des adipocytes du tissu adipeux blanc, favorisant l'apparition d'adipocytes beiges et promouvant

possiblement la thermogénèse via l'activation du système nerveux sympathique [7]. À l'âge adulte, la réduction de l'activité du système nerveux sympathique, induite par un régime hypocalorique durant la gestation, serait à l'origine de l'accumulation du tissu adipeux blanc observée chez la descendance [8].

Le tissu adipeux de la descendance présente un état pro-inflammatoire

Chez les rongeurs et le mouton, la descendance ayant subi, durant la période périnatale, une malnutrition présente une augmentation de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α [tumor necrosis factor], IL[interleukine]6) circulantes et dans le tissu adipeux blanc, due, en partie, à une infiltration accrue de macrophages dans ce tissu. Cet état pro-inflammatoire participerait à la mise en place d'une résistance à l'insuline avant même l'établissement d'une obésité avérée [6].

La sensibilité du tissu adipeux aux glucocorticoïdes est modifiée chez la descendance

Une activation de l'axe corticotrope qui se traduit par des taux circulants de glucocorticoïdes élevés, est notable chez la descendance de mères ayant subi une malnutrition périnatale. Une augmentation de la sensibilité du tissu adipeux blanc aux glucocorticoïdes, qui sont des facteurs adipogéniques liés aux réponses au stress, est également observée chez cette descendance, renforçant ainsi l'idée qu'une mauvaise adaptation au stress pourrait promouvoir l'obésité [6] (Figure 1).

Les mécanismes de programmation du tissu adipeux

Des études réalisées chez l'animal ont permis d'apporter quelques éléments de réponse à des questions portant sur les mécanismes de la programmation du tissu adipeux : Quels sont les mécanismes moléculaires et épigénétiques qui conduisent (1) à des répercussions métaboliques similaires, en dépit de paradigmes nutritionnels différents, voire opposés (dénutrition *versus* surnutrition) ; (2) à une sensibilité différentielle à la nutrition maternelle en fonction de la localisation des dépôts graisseux et du sexe de la descendance ; (3) à une héritabilité transgénérationnelle de l'adiposité [3] ?

Des concentrations périnatales inappropriées d'hormones prédisposent à l'obésité chez la descendance

Une exposition à une concentration inappropriée d'hormones telles que la leptine, l'insuline, ou des glucocorticoïdes, durant les fenêtres clés du développement, prédispose la descendance à l'obésité. En effet, outre leur rôle comme facteurs trophiques dans la mise en place des réseaux neuronaux hypothalamiques impliqués dans le contrôle de l'homéostasie énergétique (dont l'activité du système nerveux sympathique) (→), ces hormones sont connues pour moduler directement l'adipogénèse et la lipogénèse au niveau adipocytaire [9] (Figure 1).

(→) Voir la Synthèse de P. Chavatte-Palmer *et al.*, page 57 de ce numéro

Les déséquilibres nutritionnels périnataux programment l'expression du génome par des mécanismes épigénétiques

La descendance de mères qui ont été nourries avec un régime appauvri en protéines au cours de la période périnatale présente une hypométhylation du promoteur du gène codant la leptine [10] (→) et une augmentation du miARN-483-3-p qui module l'expression de la protéine GDF3 (*growth differentiation factor 3*) impliquée dans la différenciation des adipocytes [11]. Au contraire, la descendance de mères obèses présente, elle, une modification de l'activité transcriptionnelle de facteurs adipogéniques (C/EBP β , PPAR γ) et de la leptine, qui est associée à des changements du niveau de méthylation des îlots CpG² de séquences régulant l'expression des gènes, et de marques d'histones pertinentes [6, 12].

(→) Voir la Synthèse de P. Chavatte-Palmer *et al.*, page 57 de ce numéro

Conclusion

Bien que les mécanismes restent encore obscurs, l'empreinte nutritionnelle qui prédispose la descendance à l'obésité, semble perdurer à travers les générations suivantes. Un meilleur suivi de l'alimentation et de l'activité physique de la mère pendant la grossesse et durant l'allaitement pourrait en partie « déprogrammer » l'obésité chez ses descendants. ♦

SUMMARY

Maternal nutritional manipulations: is the adipose tissue a key target of programming?

The nutritional imprinting, whose mechanisms remain still dark and which seem to continue through the following generations, highlight the key-role of the inadequacy between the pre-and postnatal nutritional environment and the programming of the obesity ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, *et al.* Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 811-6.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS, Spencer HG. Predictive adaptive responses in perspective. *Trends Endocrinol Metab* 2008 ; 19 : 109-10.

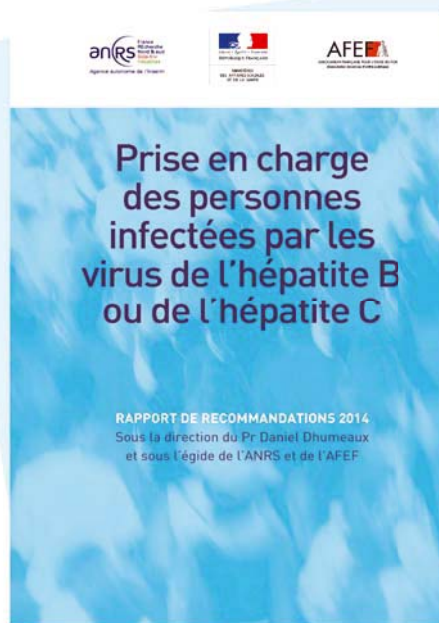
² Parties d'un brin d'ADN dans lesquelles la concentration de dinucléotides cytosine-guanine est plus élevée, jouant un rôle dans la régulation de l'expression génétique.

RÉFÉRENCES

3. Lukaszewski MA, Eberlé D, Vieau D, Breton C. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013 ; 305 : E1195-207.
4. Lukaszewski MA, Mayeur S, Fajardy I, et al. Maternal prenatal undernutrition programs adipose tissue gene expression in adult male rat offspring under high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011 ; 301 : E548-59.
5. Borengasser SJ, Zhong Y, Kang P et al. Maternal obesity enhances white adipose tissue differentiation and alters genome-scale DNA methylation in male rat offspring. *Endocrinology* 2013 ; 154 : 4113-25.
6. Boullu-Ciocca S, Achard V, Tassistro V, et al. Postnatal programming of glucocorticoid metabolism in rats modulates high-fat diet-induced regulation of visceral adipose tissue glucocorticoid exposure and sensitivity and adiponectin and proinflammatory adipokines gene expression in adulthood. *Diabetes* 2008 ; 57 : 669-77.
7. Delahaye F, Lukaszewski MA, Dutriez-Casteloot I, et al. Maternal perinatal undernutrition programs a brown-like phenotype of gonadal white fat in male rat at weaning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010 ; 299 : R101-10.
8. García AP, Palou M, Sánchez J, et al. Moderate caloric restriction during gestation in rats alters adipose tissue sympathetic innervation and later adiposity in offspring. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17313.
9. Breton C. The hypothalamus-adipose axis is a key target of developmental programming by maternal nutritional manipulation. *J Endocrinol* 2013 ; 216 : R19-31.
10. Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, et al. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. *FASEB J* 2011 ; 25 : 3271-8.
11. Ferland-McCollough D, Fernandez-Twinn DS, Cannell IG, et al. Programming of adipose tissue miR-483-3p and GDF-3 expression by maternal diet in type 2 diabetes. *Cell Death Differ* 2012 ; 19 : 1003-12.
12. Masuyama H, Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure *in utero* on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology* 2012 ; 153 : 2823-30.
13. Bouloumié A, Sengenès C, Galitzky J. Les progéniteurs adipeux blancs et bruns : pourra-t-on transformer la fourmi en cigale ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 123-5.

TIRÉS À PART

C. Breton



Ce premier «Rapport de recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C» est le fruit d'une œuvre collective, voulue par la Ministre de la Santé et réalisée sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF).

La rédaction de ce rapport, coordonné par le Pr Daniel Dhumeaux, a pendant plus d'une année mobilisé les quelque 200 personnes, cliniciens, chercheurs, patients et associations de patients, qui l'ont construit et ont produit ses recommandations.

La construction du rapport s'est organisée autour de 22 groupes d'experts.

Un Comité indépendant des experts, fait de 22 personnalités scientifiques et du monde associatif, a eu pour tâche la validation et la synthèse des textes des experts et d'assurer entre eux lien et homogénéité.

À retourner à : EDK/EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 33 (0)1 41 17 74 05 E-mail : edk@edk.fr

Bon de commande

Société

Nom Prénom

Adresse

Code postal Ville Pays

Tél. Email

Fonction

Je souhaite recevoir *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C* :
30 € + 4,50 € de frais de port = 34,50 € TTC en exemplaires, soit un total de €
(au-delà de 10 exemplaires, merci de nous contacter par Email ou par téléphone pour les tarifs de livraison.)

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire Visa Eurocard/Mastercard Amex

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

Date d'expiration |_|_|/|_|_| N° de contrôle au dos de la carte |_|_|_|

Le Signature Date