

Epigénétique et Nutrition : impacts de l'alimentation maternelle sur le développement placentaire et la santé de la descendance

Polina E. Panchenko^{1,2}, Marion Lemaire¹, Sara Fneich¹, Sarah Voisin^{1,2}, Mélanie Jouin¹, Claudine Junien¹ et Anne Gabory¹

¹ INRA, UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction, 78350 Jouy-en-Josas, France

² Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 75005 Paris, France

Auteur correspondant : Anne Gabory, anne.gabory@jouy.inra.fr

Reçu le 21 juillet 2015

Résumé – L'environnement au cours du développement précoce de l'individu conditionne le phénotype à long terme, en particulier la susceptibilité, ou non, à développer des maladies non transmissibles. Cette notion des Origines Développementales de la Santé et des Maladies (DOHaD pour *Developmental Origins of Health and Disease*) s'appuie sur de nombreuses études épidémiologiques ainsi que sur des modèles animaux. Ainsi la nutrition riche et l'obésité parentale peuvent prédisposer l'enfant à développer lui-même des pathologies métaboliques et cardiovasculaires à l'âge adulte. Les mécanismes sous-jacents incluent une dysfonction placentaire qui va impacter la croissance et le développement du fœtus. Les mécanismes épigénétiques, qui modulent l'expression des gènes et permettent d'établir une identité cellulaire, sont sensibles à des facteurs de l'environnement, tels que la nutrition et le métabolisme énergétique. Les marques épigénétiques peuvent donc permettre la mémorisation de l'environnement précoce et induire à long terme une altération de la fonction des organes, conditionnant ainsi la susceptibilité à la pathologie. Nous avons montré que le placenta est sensible à l'alimentation et au statut métabolique maternels d'un point de vue histologique, transcriptionnel et épigénétique. Par ailleurs, un dimorphisme sexuel est très marqué dans la réponse placentaire à l'environnement maternel. Des mécanismes épigénétiques pourraient être à la base de cette réactivité différentielle entre femelle et mâle. La notion de DOHaD ne peut plus être ignorée en Biologie de la Reproduction aujourd'hui. La prévention doit tenir compte de ce nouveau paradigme. La recherche est encore nécessaire pour bien comprendre les mécanismes de ce conditionnement précoce et le dimorphisme sexuel marqué de ce phénotype.

Mots clés : Origines Développementales de la Santé et des Maladies (DOHaD) / nutrition / épigénétique / biologie du développement / placenta

Abstract – Epigenetics and Nutrition: maternal nutrition impacts on placental development and health of offspring.

The environment, defined broadly by all that is external to the individual, conditions the phenotype during development, particularly the susceptibility to develop non-communicable diseases. This notion, called Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), is based on numerous epidemiological studies as well as animal models. Thus, parental nutrition and obesity can predispose the offspring to develop metabolic and cardiovascular diseases in adulthood. The known underlying mechanisms include an altered development of tissues that adapt to maternal metabolic condition, and a placental dysfunction, which in turn impacts fetal growth and development. Epigenetic mechanisms modulate gene expression without affecting the DNA sequence itself. The main epigenetic marks are DNA methylation and histone post-translational modifications. These marks are erased and set-up during gametogenesis

and development in order to ensure cellular identity. Therefore, they can lead to a memorisation of early environment and induce long-term alteration of cell and tissue functions, which will condition the susceptibility to non-communicable diseases. The placenta is a programming agent of adult disease. The environment, such as smoking or psychosocial stress, is able to modify epigenetic processes in placenta, such as small RNA expression and DNA methylation. We showed that placenta is sensitive to maternal obesity and maternal nutrition, in terms of histology, transcription and epigenetic marks. A clear sexual dimorphism is remarkable in the placental response to maternal environment. In adulthood, the phenotype is also different between males and females. Epigenetic mechanisms could underlie this differential response of males and females to the same environment. The DOHaD can no longer be ignored in Biology of Reproduction. The prevention of non-communicable diseases must take this new paradigm into account. Research will allow a better comprehension of the mechanisms of this early conditioning and the marked sexual dimorphism it is associated to.

Key words: Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) / nutrition / epigenetics / developmental biology / placenta

Introduction

Une particularité de la reproduction chez les mammifères est la vie *in utero*. La relation intime entre la mère et l'embryon puis le fœtus se fait par le contact de l'endomètre et d'un organe transitoire dédié à cette fonction : le placenta. Il assure entre autres le transfert des nutriments et de l'oxygène de la mère vers le fœtus, l'excrétion des déchets du fœtus vers la mère et contribue ainsi à la croissance fœtale. Depuis environ 25 ans, ce dernier paramètre est particulièrement étudié. Il a été montré que la croissance fœtale est étroitement liée au risque de développer des pathologies chroniques à l'âge adulte, telles que les pathologies métaboliques, cardiovasculaires, certains cancers, maladies respiratoires chroniques, *etc.* L'alimentation des parents pendant la période préconceptionnelle, l'alimentation maternelle au cours du développement et pendant la période de lactation sont des facteurs qui peuvent influencer l'individu en développement et affecter le fonctionnement des organes à long terme. Les mécanismes épigénétiques, indissociables des principes d'identité cellulaire et de mémoire de ces identités au cours du développement et tout au long de la vie, sont des acteurs clés de cette notion de conditionnement précoce aux pathologies d'apparition tardive. Les nutriments et leurs métabolites peuvent influencer le fonctionnement des enzymes qui régulent l'apposition et l'effaçage des marques épigénétiques, ce qui pourrait être un lien entre les habitudes alimentaires et le métabolisme des parents et l'expression génique du fœtus puis de l'individu. Ce concept des origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte est donc une nouvelle donnée à prendre en compte en Biologie de la Reproduction aujourd'hui.

1 Les origines développementales de la santé et des maladies : une question de santé publique encore mal connue

1.1 La notion de DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*)

Les maladies non transmissibles (MNT), principalement maladies cardio-vasculaires, diabète, cancers et affections respiratoires chroniques, sont responsables de 63 % des décès à l'échelle mondiale (Organisation Mondiale de la Santé, 2010). L'un des plus importants facteurs de risque pour ces maladies est le surpoids et l'obésité. Ces pathologies apparaissent lorsque la balance énergétique est rompue : excès d'apport calorique due à une alimentation trop riche, et faible dépense énergétique, causée par la sédentarité et un métabolisme de base réduit. Il apparaît aujourd'hui que l'environnement d'un individu au temps *t* ne suffit pas à expliquer ce déséquilibre de la balance énergétique (Hanson & Gluckman, 2014). L'hypothèse des DOHaD s'est développée à partir de la notion de « programmation fœtale », initialement proposée par Barker dans les années 90 (Barker, 1990). Ce concept postule que l'environnement dans lequel se trouve l'individu au cours de son développement précoce (périodes préconceptionnelle, *in utero* et post-natale précoce), peut avoir des conséquences importantes pour sa santé au cours de sa vie adulte, conduisant aux MNT (Junien *et al.*, 2005).

Une des premières études épidémiologiques dans le domaine, dans les années 1970, a permis de proposer l'hypothèse selon laquelle des conditions de vie précaires au cours de l'enfance et de l'adolescence,

suivies par une surabondance alimentaire à l'âge adulte, contribueraient au développement des maladies cardio-vasculaires (Forsdahl, 1977). Un lien entre restriction nutritionnelle périnatale et conséquences à long terme sur la descendance a également été démontré chez des modèles de rongeurs. Plus particulièrement, le poids corporel, la fonction rénale, l'activité locomotrice, le comportement émotionnel et l'apprentissage sont affectés par la sous-nutrition maternelle (Roeder & Chow, 1972). Les travaux réalisés par la suite par Barker et ses collaborateurs dans les années 1980 sur des cohortes britanniques ont permis de mettre en évidence une corrélation entre poids de naissance, pression artérielle et risque de mort à cause d'une maladie cardiovasculaire. Ainsi, un retard de croissance intra-utérin est associé à une plus grande susceptibilité de développer des maladies chroniques du système cardiovasculaire à l'âge adulte (Barker *et al.*, 1989, 2010a). À l'heure actuelle, un grand nombre d'études épidémiologiques chez l'Homme et d'études de modèles animaux a montré qu'aussi bien la sous-nutrition que la surnutrition, les pollutions, le stress psychosocial, *etc.* . . . chez la mère mais aussi chez le père, sont des éléments qui conditionnent la santé de l'individu en devenir et sa prédisposition à développer des pathologies non transmissibles.

1.2 DOHaD et santé publique : l'importance de la prévention

La plupart des politiques actuelles se concentrent sur la diminution des facteurs de risques à l'âge adulte et sur le traitement de la maladie après son diagnostic. Ces soins coûtent chers : à titre d'exemple, en France, le remboursement aux personnes diabétiques traitées pharmacologiquement a été estimé à 12,5 milliards d'euros en 2007. Le poste de dépense le plus important est l'hôpital (37 %) suivi des médicaments (27 %) (Haute Autorité de Santé, 2013). D'après les études internationales quantifiant le poids économique de la morbidité et de la mortalité liées à l'obésité, l'estimation minimale de ces coûts serait de 2 à 7 % des coûts de santé (Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2005).

L'hypothèse de la DOHaD présente aujourd'hui une nouvelle explication possible pour l'explosion de maladies chroniques observée et offre de nouveaux moyens d'action pour les prévenir. Plutôt que d'agir sur des adultes souvent déjà atteints, la politique de prévention devrait avoir pour objectif de réduire le développement de l'obésité chez les femmes et les hommes avant qu'ils ne soient en âge de procréer, en contrôlant notamment leur poids corporel préconceptionnel (Poston *et al.*, 2011). Il semblerait qu'en investissant tôt, les bénéfices se trouvent accrus et puissent être appréciés sur une plus longue période ;

le retour sur investissement serait donc plus élevé. Pour qu'un programme de prévention soit réellement efficace, il devrait ainsi débiter avant même la naissance puisque l'environnement intra-utérin et le comportement maternel au cours de la grossesse ont des conséquences à long terme sur le développement et la santé de la descendance (Doyle *et al.*, 2009).

Cependant, la notion de DOHaD reste méconnue par le grand public et les autorités de santé. Pour permettre la prise de conscience et l'éducation de la population, les actions à moyen et long terme doivent donc principalement s'appuyer sur l'information de la population générale. Une éducation à la pratique d'une nutrition saine et plus généralement d'un mode de vie sain doit en particulier cibler les personnes en âge de procréer et les enfants en milieu scolaire avec de nouveaux outils pédagogiques.

Pour conclure, « *le modèle scientifique et de santé publique actuellement dominant pour les MNT suppose qu'elles sont la conséquence d'une prédisposition génétique et d'un choix volontaire de mode de vie. Cependant, les tentatives pour réduire le poids des MNT en favorisant la perte de poids et le changement des habitudes de vie des adultes ont eu relativement peu de succès en termes de santé publique. Au-delà des questions de politiques culturelles, comportementales et publiques, il existe des raisons physiologiques à cette difficulté du maintien de la perte de poids. Par exemple, les réseaux neuroendocrines de régulation de l'appétit qui favorisent la faim et l'apport alimentaire persistent après une perte de poids forcée. Les tentatives visant à promouvoir un environnement moins obésogène ne doivent pas être découragés, mais il n'est pas logique d'ignorer l'importance des processus physiologiques sous-jacents* » (Hanson & Gluckman, 2014). Aussi, il est important de développer des modèles d'études pertinents afin de décrypter ces mécanismes qui ne peuvent plus être ignorés en Biologie de la Reproduction aujourd'hui. L'étude des modèles de rongeurs, largement développés, mais aussi d'autres modèles animaux comme le mouton, le lapin ou les primates non humains est donc à promouvoir.

2 Mécanismes à la base du concept de DOHaD

Divers mécanismes ont été évoqués pour expliquer comment l'individu peut être conditionné *in utero* par l'alimentation maternelle (Warner & Ozanne, 2010; Williams *et al.*, 2014). Les revues de la littérature montrent que la programmation du syndrome métabolique par les facteurs environnementaux maternels passe par une altération de plusieurs systèmes biologiques chez la descendance (figure 1).

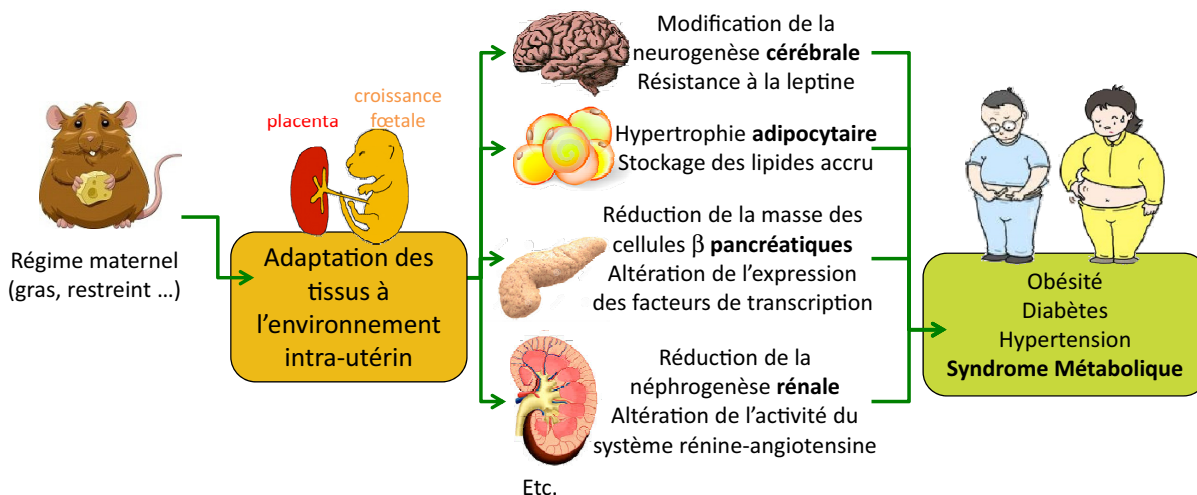


Fig. 1. Mécanismes de DOHaD par l'alimentation maternelle. L'alimentation maternelle peut entraîner une adaptation des tissus de l'individu. La courbe de croissance foetale, liée au développement et à la fonction placentaire, est un élément marqueur de la prédisposition. L'alimentation peut également modifier la structure des tissus, par exemple la répartition des types neuronaux dans le cerveau, une augmentation du nombre d'adipocytes, une réduction du nombre de cellules β -pancréatiques ou de néphrons. Cela peut également altérer finement le fonctionnement des tissus, entraînant une résistance à la leptine, une capacité de stockage adipocytaire accrue, une altération du fonctionnement pancréatique, de l'activité rénine-angiotensine. L'ensemble prédispose à l'hyperphagie, le stockage des lipides, la résistance au glucose et à l'insuline, une altération du système cardiovasculaire et donc à l'obésité, au diabète et à l'hypertension, trois composantes du syndrome métabolique. D'après Warner & Ozanne (2010) et Williams *et al.* (2014).

La croissance foetale, intimement liée au fonctionnement du placenta, est un autre élément très important qui sera développé dans le point 2-1. Les mécanismes épigénétiques, qui régulent l'expression des gènes sans changer la séquence d'ADN, sont impliqués dans la DOHaD selon de nombreuses études. Ce sujet sera explicité dans le point 2-2.

2.1 Développement placentaire et croissance foetale

De nombreuses fonctions du placenta sont vitales pour le développement du fœtus, assurant sa croissance, la respiration, l'excrétion des déchets métaboliques et la protection immunitaire. Le placenta fournit les nutriments provenant de la circulation maternelle. Il est capable de stocker les lipides et l'énergie sous forme de glycogène et les lipides. Les ions, l'eau, et les macromolécules (acides aminés, glucose, acides gras ...) sont transportés de façon sélective à travers la barrière placentaire. La grossesse est maintenue en partie grâce aux hormones produites par le trophoblaste. Le placenta a une capacité considérable d'adaptation métabolique mais s'il atteint ses limites de plasticité, le fœtus peut être exposé à l'environnement maternel néfaste, avec des conséquences sur sa prédisposition aux maladies à long terme (Godfrey, 2002).

Un petit, ou au contraire, un grand poids placentaire sont des marqueurs de prédisposition aux maladies cardio-vasculaires et au diabète de type 2 (Godfrey, 2002; Thornburg *et al.*, 2010). Le risque d'insuffisance cardiaque chronique à l'âge adulte est également associé avec une surface placentaire plus petite (Barker *et al.*, 2010b). Le métabolisme maternel peut agir à différents niveaux sur la fonction placentaire. Ainsi, en cas d'obésité ou de diabète maternel, l'altération des paramètres sanguins associée à ces conditions affecte l'histologie, la vascularisation et les transferts des nutriments placentaires et induit, en fonction du trouble métabolique, une inflammation locale ou une hypoxie (Gabory *et al.*, *in press*; Tarrade *et al.*, 2015). Le tableau 1 fait un état des lieux non exhaustif d'études sur l'obésité et la surnutrition maternelle concernant le développement placentaire. L'obésité paternelle est également un facteur de risque : chez la souris, les embryons issus de mâles obèses présentent une restriction de croissance foetale associée avec un placenta significativement plus petit que celui des témoins. L'efficacité placentaire n'est pas modifiée (Binder *et al.*, 2012).

L'ensemble de ces données atteste l'influence de l'obésité parentale sur la morphologie et le fonctionnement du placenta. Des altérations de la fonction nutritive du placenta mènent à une modification de l'apport des nutriments, et impactent ainsi la croissance

Tableau 1. Effets de l'obésité et la surnutrition maternelle sur le développement placentaire.

Espèce	Environnement maternel	Phénotype placentaire	Épigénétique	Références
Souris	Régime hyperlipidique	↑ transport des acides aminés et du glucose	–	(Jones <i>et al.</i> , 2009)
Souris	Régime hyperlipidique	↑ poids	Hypométhylation de l'ADN (F) Hypométhylation de l'ADN ↓ <i>Dnmt3l</i> , <i>Suv39h1</i> , <i>Suv39h2</i> , <i>Prrmt1</i> , ≠ H3K9me3 (F); DS (<i>Kdm5c</i> , <i>Kdm5d</i>)	(Gabory <i>et al.</i> , 2012; Gallou-Kabani <i>et al.</i> , 2010)
Souris	Régime hyperlipidique	transcriptome altéré (DS)	–	(Mao <i>et al.</i> , 2010)
Souris	Régime hyperlipidique	↑ stress oxydatif, ↓ nombre de cellules trophoblastiques; nécrose de l'endothélium des vaisseaux fœtaux dans le labyrinthe	–	(Liang <i>et al.</i> , 2010)
Souris	Régime hyperlipidique	↑ <i>Gr</i> , <i>slc38a2</i> , <i>Igf2</i> , <i>Igf2r</i> (M) à E14.5, rétablissement à E18.5	–	(King <i>et al.</i> , 2013)
Souris	Régime hyperlipidique	↓ épaisseur du labyrinthe, ↓ prolifération cellulaire, ↑ expression des cytokines inflammatoires	–	(Kim <i>et al.</i> , 2014)
Rat	Obésité	↑ poids; ↓ expression des gènes de la biogenèse mitochondriale dans le labyrinthe (M) ↑ lipides (DS)	–	(Borengasser <i>et al.</i> , 2014)
Lapin	Régime hyperlipidique	hémodynamique placentaire altérée, inflammation; risque de mort du fœtus	–	(Tarrade <i>et al.</i> , 2013)
Macaque	Régime hyperlipidique	↑ poids; infiltration par les macrophages, ↑ des cytokines	–	(Frias <i>et al.</i> , 2011)
Homme	Obésité		–	(Challier <i>et al.</i> , 2008)

Tableau 1. Suite.

Espèce	Environnement maternel	Phénotype placentaire	Epigénétique	Références
Homme	Obésité	↑ poids ; transport lipidique altéré	–	(Dubé <i>et al.</i> , 2012)
Homme	Diabète gestationnel	–	Hyperméthylation de la leptine, hypométhylation de IGFR, IGFBP3, MEST	(Hajj <i>et al.</i> , 2013 ; Lesseur <i>et al.</i> , 2014 ; Ruchat <i>et al.</i> , 2013b)
Homme	Obésité /diabète gestationnel	–	Hypométhylation (diabète), hyperméthylation de l'ADN (obésité)	(Nomura <i>et al.</i> , 2014)
Homme	Obésité	↓ activité de la chaîne respiratoire, biogenèse des mitochondries, production de l'ATP	–	(Hastie & Lappas, 2014)
Homme	Obésité	insuffisance placentaire, thromboses vasculaires, microinfarctus des villosités, infiltration par des cellules immunitaires	–	(Huang <i>et al.</i> , 2014)
Homme	Obésité	↑ stress oxydatif, ↓ production de l'ATP, biogenèse des mitochondries, complexes de la chaîne respiratoire	–	(Mele <i>et al.</i> , 2014)
Homme	Obésité	↑ lipides ; expression de 288 gènes est altérée (angiogenèse, métabolisme lipidique, signalisation cellulaire des hormones, inflammation)	–	(Saben <i>et al.</i> , 2014)
Homme	Diabètegestationnel	–	Méthylome : associé avec l'endocytose, la voie MAPK	(Finer <i>et al.</i> , 2015)
Homme	Activité physique /composition alimentaire	↑ transport des acides aminés, ↓ transport des acides gras (activité physique) ; association de consommation des sucres avec <i>GLUT1</i>	–	(Brett <i>et al.</i> , 2015)

et la composition corporelle du fœtus chez l'Homme et chez la souris (Myatt, 2006).

2.2 Mécanismes épigénétiques et environnement

Les marques épigénétiques sont héritables au cours des divisions cellulaires et sensibles à l'environnement (Gabory *et al.*, 2011). À l'heure actuelle, les trois mécanismes principaux décrits sont la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et les ARN non codants. Les marques sont apposées et retirées par un grand nombre d'enzymes, et lues par des protéines de liaison à la chromatine, l'ensemble constituant la machinerie épigénétique. L'épigénome est l'ensemble des marques épigénétiques. Les marques épigénétiques contrôlent le niveau de condensation de la chromatine et l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription, donc l'expression génique. L'expression d'un gène est associée avec des marques activatrices, représentant des régions de la chromatine « ouvertes » et accessibles pour la machinerie transcriptionnelle. En revanche, les gènes transcriptionnellement inactifs sont associés avec des marques répressives, représentant des régions « verrouillées » et inaccessibles aux facteurs de transcription (Kouzarides, 2007).

Les mécanismes épigénétiques et le métabolisme énergétique/nutrition sont interconnectés. En effet, la S-adénosyl méthionine (SAM) et l'acétyl-Coenzyme A, deux acteurs du métabolisme énergétique, sont respectivement donneur de groupement CH₃ (méthyle) pour la méthylation de l'ADN et des histones, et donneur de groupement de -COCH₃ (acétyle) pour la réaction d'acétylation des histones. La SAM fait partie du métabolisme monocarboné impliquant le cycle de l'acide folique (vitamine B9), mais aussi les vitamines B2, B6 et B12, la méthionine, la bêtaïne, la choline ou le zinc (Anderson *et al.*, 2012). L'acétylCoA, pivot métabolique, peut être obtenu entre autres par les métabolismes du glucose, des acides gras et des acides aminés. Les nutriments et leurs métabolites peuvent également être des activateurs ou des inhibiteurs directs des enzymes de la machinerie épigénétique, comme par exemple le sulforafane du brocoli, les polyphénols du thé vert ou la génistéine du soja (Delage & Dashwood, 2008; Li *et al.*, 2013). Enfin, les nutriments et leurs métabolites peuvent être des substrats pour les récepteurs membranaires ou nucléaires, ce qui conduit à une modification locale de la chromatine sur les séquences des gènes cibles de ces différentes voies de signalisation cellulaire (Gabory *et al.*, 2011).

Au cours du développement, les marques épigénétiques subissent un remodelage important, qui va définir l'identité cellulaire (figures 2A, 2B). Il existe deux phases de « remise à zéro », ou de

« reprogrammation » épigénétique, au cours desquelles l'épigénome est effacé puis réapposé de façon spécifique. Ainsi la méthylation de l'ADN ainsi que les modifications d'histones sont hautement dynamiques au cours du développement embryonnaire (Beaujean, 2014; Beaujean *et al.*, 2010), ce qui fait de cette période une fenêtre critique pour l'exposition à l'environnement.

Les processus épigénétiques sont donc de bons candidats pour la « mémorisation » par le génome des événements environnementaux passés. Une variation des apports nutritionnels et de la constitution corporelle du père ou de la mère pendant les périodes clés de la gamétogénèse et du développement peut entraîner des modifications de l'effaçage ou de la mise en place des marques épigénétiques (figure 2C). Cela entraînerait des modifications de l'expression de gènes clés du développement et pourrait par conséquent affecter l'organogenèse et le fonctionnement des organes ou modifier de façon plus subtile la régulation de l'expression de gènes importants pour le fonctionnement du tissu. Ainsi, plus tard, cette mémorisation contribuera à un phénotype sensible à un environnement délétère, pouvant évoluer vers la pathologie (Junien *et al.*, 2005; Attig *et al.*, 2010; Gabory *et al.*, 2011).

3 Impacts de l'alimentation maternelle riche en lipides sur le développement placentaire : dimorphisme sexuel et épigénétique

L'intérêt de travailler sur le placenta est multiple, il est à la fois :

- (1) un modèle pour l'étude de l'atteinte du développement d'un organe par une alimentation maternelle inappropriée;
- (2) un témoin des impacts de l'environnement précoce pendant la gestation;
- (3) un organe qui conditionne le développement des pathologies métaboliques, comme nous l'avons évoqué dans la partie 2-1;
- (4) un organe facilement accessible et disponible après la naissance, permettant d'éviter chez l'humain des tests invasifs pour la mère et son enfant. Des biomarqueurs de perturbations précoces et de prédispositions aux MNT à l'âge adulte pourraient donc être développés.

L'impact de l'exposition à des substances toxiques (tabagisme actif ou passif, métaux toxiques, perturbateurs endocriniens, *etc.*) ou au stress maternel sur la méthylation de l'ADN (gènes candidats ou ensemble du méthylome) ainsi que sur l'expression de microARN est largement reconnu et répertorié (Maccani *et al.*, 2010; Bale, 2011; Lee & Ding, 2012; Monk

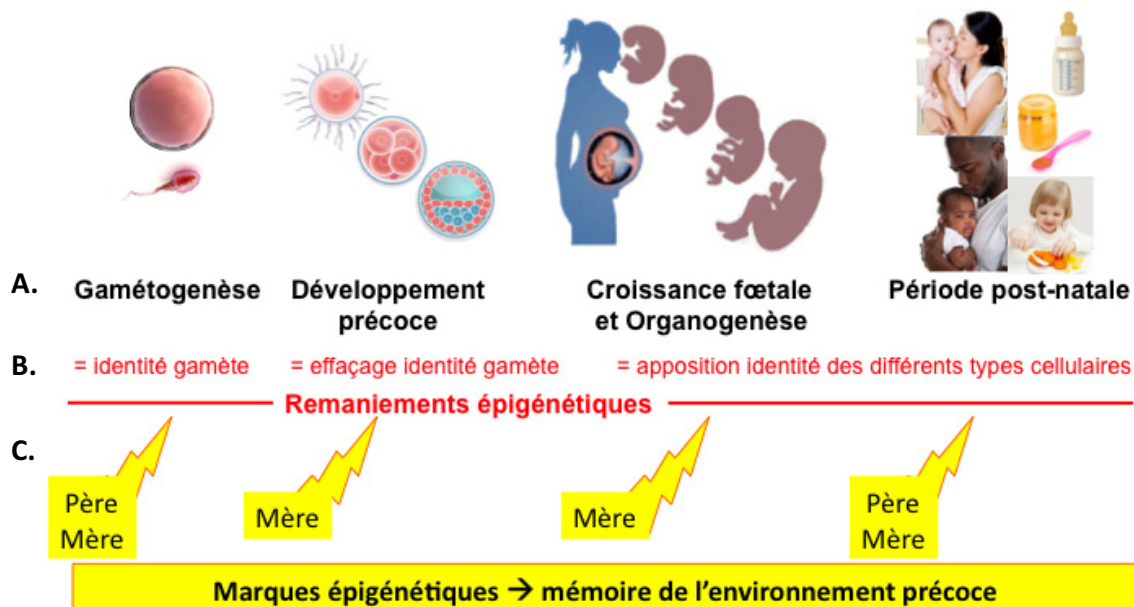


Fig. 2. Biologie du développement, épigénétique et DOHaD. **A.** Le développement peut être découpé en quatre fenêtres critiques : la gamétogenèse, le développement préimplantatoire précoce où se mettent en place les premiers lignages embryonnaires et extra-embryonnaires, la phase d'organogenèse et de croissance fœtale et la période postnatale où l'environnement change brusquement, où les soins parentaux sont cruciaux et où se font les transitions alimentaires. **B.** Au cours de la gamétogenèse, les marques épigénétiques sont effacées dans les cellules germinales primordiales, puis un épigénome spécifique des gamètes est apposé. L'identité gamétique doit être effacée au cours du développement précoce. Dans la masse cellulaire interne du blastocyste, qui donnera l'embryon proprement dit, l'épigénome permet la totipotence. Au cours de la différenciation cellulaire, pendant les phases d'organogenèse et de croissance fœtale et post-natale, un épigénome spécifique de chaque type cellulaire est apposé, permettant le patron d'expression et le fonctionnement spécialisé de chaque cellule. **C.** L'environnement paternel et/ou maternel, en fonction de la fenêtre impliquée, peut affecter l'effaçage ou l'apposition de l'épigénome, peut influencer la mise en place des marques spécifiques à chaque type cellulaire. Cela peut modifier le profil d'expression à long terme et influencer le développement de pathologies.

et al., 2012; Suter & Aagaard, 2012; Marsit, 2015). Une synthèse récente rapporte également les effets de l'exposition à la surnutrition et l'obésité maternelle sur le placenta (Gabory *et al.*, *in press*). Nous allons donc dans ce chapitre nous concentrer sur les travaux de notre laboratoire ainsi que sur un nombre limité de publications dans le domaine de l'épigénétique placentaire.

3.1 Travaux de notre laboratoire

Dans un modèle de lapin, des femelles ont été nourries avec un régime hypergras (HG) pendant la puberté, en période préconceptionnelle et pendant la gestation (Picone *et al.*, 2011). L'alimentation maternelle HG affecte le trophoblaste (accumulation de lipides dans le cytoplasme) et également l'expression génique au stade blastocyste. En fin de gestation, les fœtus HG présentent une restriction de croissance. De façon intéressante, des changements spécifiques du sexe ont été observés dans le placenta en termes d'expression

génique mais aussi d'adaptation physiologique. Tous les fœtus présentent un accroissement du stockage placentaire et hépatique des acides gras, ainsi qu'une augmentation des taux de lipides sanguins. Mais les fœtus femelles présentent un stockage placentaire des lipides plus important que les fœtus mâles tandis que les fœtus mâles présentent une dyslipidémie plus prononcée (Tarrade *et al.*, 2013). Ces données démontrent que l'alimentation maternelle HG affecte le blastocyste et induit des adaptations métaboliques dépendantes du sexe dans le placenta, ce qui semble protéger les fœtus femelles du développement d'une dyslipidémie sévère.

Nous avons développé un modèle murin pour étudier les effets de l'alimentation maternelle uniquement pendant la gestation. Les femelles ont été nourries avec un régime HG à partir du croisement et jusqu'au milieu du 3ème tiers de gestation (jour E15,5), où fœtus et placentas ont été collectés. Le poids fœtal n'est pas affecté par le régime maternel HG. En revanche, le poids placentaire est augmenté et l'efficacité placentaire est réduite (Gallou-Kabani *et al.*, 2010). Les placentas ne présentent aucune

modification de la structure de la zone labyrinthique ou jonctionnelle (Gabory *et al.*, 2012). De manière intéressante, le poids du placenta et l'efficacité placentaire diffèrent selon le sexe du conceptus (Gallou-Kabani *et al.*, 2010). Nous avons ensuite montré que le transcriptome placentaire présente un dimorphisme sexuel quel que soit le régime alimentaire maternel. L'évidence de ce dimorphisme nous a conduits à étudier l'effet du régime maternel HG chez les femelles et les mâles séparément. La réponse transcriptionnelle au même régime maternel est différente pour des mâles et des femelles en développement dans le même utérus. Ces différences sont non seulement quantitatives mais aussi qualitatives : les fonctions et les réseaux de gènes impliqués dans la réponse au régime maternel diffèrent nettement entre les sexes. Chez les femelles, il s'agit principalement de signalisation cellulaire, impliquant des cellules immunitaires et le transport et le métabolisme des acides aminés, alors que chez le mâle sont impliqués le développement et la fonction du système vasculaire, et le transport et le métabolisme du glucose, des acides gras (Gabory *et al.*, 2012).

Nous avons ensuite voulu savoir si les mécanismes épigénétiques pouvaient être impliqués dans la réponse au régime maternel HG. Dans les placentas des fœtus femelles, une hypométhylation globale de l'ADN est observée. Chez les mâles, la différence n'est pas statistiquement significative (Gallou-Kabani *et al.*, 2010). De façon intéressante, l'expression de *Dnmt3l*, un cofacteur d'ADN méthyltransférases, est plus faible dans les placentas femelles de mère HG, ce qui pourrait contribuer à la diminution du niveau de la méthylation globale de l'ADN, observée dans cette étude. L'expression des lysines méthyltransférases *Kmt1a* et *Kmt1b* (*Suv39h1* et *Suv39h2*) est également réduite sous régime HG. Aucune altération du niveau total de leur marque cible, H3K9me3, n'a été observée. Toutefois, la mise en place de cette marque est régulée par un grand nombre d'enzymes. Des différences sur des cibles spécifiques au niveau du génome pourraient exister en réponse au régime maternel HG sans que cela affecte la mesure du niveau global de façon significative. Le niveau d'expression de l'arginine méthyltransférase *Prmt7* est également diminué, mais son rôle dans le placenta est inconnu (Gabory *et al.*, 2012). La dérégulation de l'expression des gènes de la machinerie épigénétique pourrait ainsi être à l'origine d'altérations du transcriptome placentaire. Des études plus approfondies seraient nécessaires afin de démontrer un lien causal entre la sensibilité de la machinerie épigénétique à l'obésité maternelle, l'épigénome et l'expression génique dans le placenta.

Enfin, nous avons observé que l'expression des gènes *Kdm5c* et *Kdm5d* (*Jarid1c* et *Jarid1d*), qui codent les déméthylases de la marque H3K4me3, est

différente entre sexes (Gabory *et al.*, 2012). Ces gènes paralogues sont sur les chromosomes X et Y : *Kdm5c* est sur le chromosome X et échappe à l'inactivation du chromosome X (Li & Carrel, 2008); *Kdm5d* est sur l'Y et donc seulement exprimé dans les placentas de mâles. Nous avons en effet constaté que *Kdm5c* est plus exprimé dans les placentas femelles que mâles, indépendamment du régime alimentaire de la mère. En utilisant des amorces reconnaissant à la fois les transcrits *Kdm5c* et *5d*, nous avons constaté par RT-qPCR que l'expression du gène *Kdm5d* chez les mâles n'est pas en mesure de compenser l'expression de *Kdm5c*, l'expression restant plus élevée chez les femelles que chez les mâles (Gabory *et al.*, 2013). Le fait que ces deux protéines aient la même fonction ou pourraient être associées à différents partenaires, en ciblant par conséquent des régions différentes du génome, n'est pas clair (Xu *et al.*, 2002). Ces enzymes épigénétiques pourraient donc marquer l'épigénome d'une manière spécifique du sexe, aussi bien au niveau quantitatif que qualitatif.

3.2 Discussion

D'autres études dans la littérature ont montré un lien entre nutrition riche, altération du métabolisme en cas d'obésité et/ou diabète maternel et épigénome placentaire. Ces études ont été conduites sur des cohortes humaines et s'intéressent exclusivement à la méthylation de l'ADN. Ainsi une hypométhylation globale de l'ADN est observée en cas de diabète gestationnel et une légère hyperméthylation en cas d'obésité maternelle (Nomura *et al.*, 2014). La méthylation de l'ADN au niveau du promoteur des gènes *LEPTINE*, *ADIPONECTINE* et *ABCA1* dans le placenta à la naissance semble corrélée à la glycémie maternelle au cours du test de charge au glucose réalisé pendant la grossesse, sans être toutefois significativement liée au diabète gestationnel (Ruchat *et al.*, 2013a). Une autre étude montre un lien significatif entre diabète gestationnel et hyperméthylation du promoteur de *LEPTINE* (Lesseur *et al.*, 2014). Les promoteurs des gènes *IGF1R*, *IGFBP3* et *MEST* sont en revanche hypométhylés en cas de diabète gestationnel (Hajj *et al.*, 2013; Ruchat *et al.*, 2013a). De façon plus marquante, le méthylome placentaire a aussi été étudié en cas de diabète maternel. Les gènes associés aux régions différentiellement méthylées sont principalement associés aux pathologies cardiovasculaires et métaboliques, selon les études bioinformatiques (Ruchat *et al.*, 2013b). Une autre étude a trouvé une association avec l'endocytose, la voie MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*), suggérant une association entre méthylation différentielle en cas de diabète gestationnel et les processus d'autophagie (Finer *et al.*, 2015). Cela implique que le métabolisme

maternel peut affecter la méthylation de l'ADN dans son ensemble mais également affecter certains gènes de façon spécifique. Les faibles différences observées dans toutes ces études sont discutables. Elles reflètent plus ou moins le pourcentage de cellules pour lequel la méthylation varie dans le tissu et donc le pourcentage de cellules pour lequel le profil d'expression et la fonction peuvent être affectés. Une différence de 3 à 7 % est-elle significative biologiquement parlant ? Cela dépend de la localisation de ces cellules : sont-elles réparties dans l'ensemble du tissu ou concernent-elles un sous-ensemble spécialisé de cellules ? Dans l'état actuel des connaissances, la réponse à ces questions n'est pas possible et nous ne pouvons donc que spéculer un effet de ces différences de méthylation de l'ADN.

Le dimorphisme sexuel du fonctionnement placentaire est reconnu aussi bien chez l'Homme que l'animal. Quarante-et-un gènes sont différenciellement exprimés selon le sexe dans le transcriptome placentaire humain : 34 sont plus fortement exprimés dans les placentas de fille et 7 dans les placentas de garçon. Un quart d'entre eux sont localisés sur les chromosomes sexuels (Sood *et al.*, 2006). Une réactivité du placenta à l'environnement maternel différente selon le sexe a également été décrite (Clifton, 2010; Gabory *et al.*, 2013; Tarrade *et al.*, 2015). Chez la souris, trois régimes différents ont été testés au cours du développement et le transcriptome est spécifique du sexe pour chacun de ces régimes (Mao *et al.*, 2010). Dans un modèle de babouin en restriction calorique au cours de la gestation, le placenta des femelles montre une réponse transcriptionnelle importante, alors que dans les placentas mâles, la réponse est limitée (Cox *et al.*, 2013). Dans un modèle murin d'obésité paternelle, l'expression de 24 gènes a été mesurée. Quatre gènes présentent une répression transcriptionnelle en cas d'obésité paternelle chez le mâle : *Ppara*, *Tnf*, *Mmp2* et *Casp12*. Chez la femelle, aucun gène n'est différenciellement exprimé. La méthylation globale de l'ADN n'est pas modifiée lorsque le sexe n'est pas pris en compte. En tenant compte du sexe, une hyperméthylation est observée dans les placentas femelles uniquement (Binder *et al.*, 2015).

Dans la majorité des études, la réponse placentaire est plus importante chez la femelle que chez le mâle, ce qui n'était pas le cas dans nos données (Gabory *et al.*, 2012). L'hypothèse est que la stratégie d'adaptation de la croissance fœtale serait différente entre sexes : la plus grande réactivité des placentas femelles permettrait de tamponner les effets de l'environnement et donc une meilleure adaptation des fœtus femelles (Clifton, 2010). Cela « protégerait » les femelles et limiterait ainsi les effets à long terme, comme cela semble être le cas pour le modèle lapin (Tarrade *et al.*, 2013). Les descendants mâles seraient alors plus touchés par

les pathologies à l'âge adulte. Ces différences observées dans le conditionnement des MNT (Bale, 2011; Aiken & Ozanne, 2013) pourraient donc trouver leur origine *in utero*. Nos observations de l'expression différentielle des enzymes de la machinerie épigénétique *Kdm5c* et *5d* entre mâles et femelles apportent également de nouveaux éléments. D'autres études montrent l'expression spécifique du sexe ou différente entre sexes de gènes de la machinerie épigénétique localisés sur les chromosomes X et Y (*Kdm6 (Utx)*, *Uty*, *Hdac8*, *Kmt1a*). Cela pourrait donc conduire à l'apposition d'un épigénome spécifique du sexe, indépendamment de l'action des hormones (Wijchers & Festenstein, 2011). Cet épigénome « sexué » pourrait apparaître très tôt au cours du développement et contribuer aux réactions différentes entre les sexes au régime et au métabolisme maternel.

Conclusions

L'alimentation, le métabolisme, les pathologies métaboliques de la mère ont un impact sur la morphologie et la fonction placentaire. Or, le dysfonctionnement du placenta peut conditionner la susceptibilité aux maladies plus tard dans la vie. Pour comprendre les mécanismes sous-jacents, l'étude des mécanismes épigénétiques est une des clés mais il existe encore peu d'évidences affirmant l'implication des processus épigénétiques dans la programmation fœtale placentaire. Les études actuelles s'intéressent aux effets d'une condition métabolique particulière de la mère sur la méthylation de l'ADN, au niveau pan-génomique ou au niveau de gènes cibles. Mais ce qui se passe au niveau des modifications des histones n'est pas décrit. Il faudra à l'avenir démontrer quelles marques épigénétiques dans le placenta sont sensibles à l'environnement maternel. Ensuite, il faudra établir le lien entre ces marques spécifiques, l'expression génique et les fonctions placentaires affectées. Enfin, des études seront également nécessaires pour comprendre les conséquences d'une altération de l'épigénome placentaire par la physiologie de la mère sur le devenir de l'enfant à long terme. En parallèle, ces processus sont spécifiques du sexe, ce qui implique certainement des mécanismes épigénétiques, qui sont cependant encore mal documentés. Un effort devra être concentré non seulement sur l'observation de ces différences mâle-femelle, mais aussi et de façon plus importante encore, sur la compréhension des mécanismes sous-jacents.

Références

- Aiken, C.E., and Ozanne, S.E. (2013). Sex differences in developmental programming models. *Reprod Camb Engl*, 145, R1-R13.

- Anderson, O.S., Sant, K.E., and Dolinoy, D.C. (2012). Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem*, 23, 853-859.
- Attig, L., Gabory, A., and Junien, C. (2010). Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13, 284-293.
- Bale, T.L. (2011). Sex differences in prenatal epigenetic programming of stress pathways. *Stress Amst Neth*, 14, 348-356.
- Barker, D.J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301, 1111.
- Barker, D.J., Osmond, C., and Law, C.M. (1989). The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*, 43, 237-240.
- Barker, D.J.P., Thornburg, K.L., Osmond, C., Kajantie, E., and Eriksson, J.G. (2010a). Beyond birthweight: the maternal and placental origins of chronic disease. *J Dev Orig Health Dis*, 1, 360-364.
- Barker, D.J.P., Thornburg, K.L., Osmond, C., Kajantie, E., and Eriksson, J.G. (2010b). The surface area of the placenta and hypertension in the offspring in later life. *Int J Dev Biol*, 54, 525-530.
- Beaujean, N. (2014). Histone post-translational modifications in preimplantation mouse embryos and their role in nuclear architecture. *Mol Reprod Dev*, 81, 100-112.
- Beaujean, N., Mason, K., Bonnet-Garnier, A., Salvaing, J., and Debey, P. (2010). Organisation du génome embryonnaire après la fécondation chez les mammifères [Embryonic genome organization after fertilization in mammals]. *Biol Auj*, 204, 205-213.
- Binder N.K., Hannan N.J., and Gardner D.K. (2012). Paternal Diet-Induced Obesity Retards Early Mouse Embryo Development, Mitochondrial Activity and Pregnancy Health. *PLoS One*, 7, e52304.
- Binder, N.K., Beard, S.A., Kaitu'u-Lino, T.J., Tong, S., Hannan, N.J., and Gardner, D.K. (2015). Paternal obesity in a rodent model affects placental gene expression in a sex-specific manner. *Reprod Camb Engl*, 149, 435-444.
- Borengasser, S.J., Faske, J., Kang, P., Blackburn, M.L., Badger, T.M., and Shankar, K. (2014). In utero exposure to pre-pregnancy maternal obesity and post-weaning high-fat diet impair regulators of mitochondrial dynamics in rat placenta and offspring. *Physiol Genomics*, 46, 841-850.
- Brett, K.E., Ferraro, Z.M., Holcik, M., and Adamo, K.B. (2015). Placenta nutrient transport-related gene expression: the impact of maternal obesity and excessive gestational weight gain. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 22, 1-7.
- Challier, J.C., Basu, S., Bintein, T., Minium, J., Hotmire, K., Catalano, P.M., and Hauguel-de Mouzon, S. (2008). Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*, 29, 274-281.
- Clifton, V.L. (2010). Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*, 31 Suppl, S33-S39.
- Cox, L.A., Li, C., Glenn, J.P., Lange, K., Spradling, K.D., Nathanielsz, P.W., and Jansson, T. (2013). Expression of the placental transcriptome in maternal nutrient reduction in baboons is dependent on fetal sex. *J Nutr*, 143, 1698-1708.
- Delage, B., and Dashwood, R.H. (2008). Dietary manipulation of histone structure and function. *Annu Rev Nutr*, 28, 347-366.
- Doyle, O., Harmon, C.P., Heckman, J.J., and Tremblay, R.E. (2009). Investing in early human development: Timing and economic efficiency. *Econ Hum Biol*, 7, 1-6.
- Dubé, E., Gravel, A., Martin, C., Desparois, G., Moussa, I., Ethier-Chiasson, M., Forest, J.-C., Giguère, Y., Masse, A., and Lafond, J. (2012). Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod*, 87, 14, 1-11.
- Finer, S., Mathews, C., Lowe, R., Smart, M., Hillman, S., Foo, L., Sinha, A., Williams, D., Rakyan, V.K., and Hitman, G.A. (2015). Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Hum Mol Genet*, 24, 3021-3029.
- Forsdahl, A. (1977). Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*, 31, 91-95.
- Frias, A.E., Morgan, T.K., Evans, A.E., Rasanen, J., Oh, K.Y., Thornburg, K.L., and Grove, K.L. (2011). Maternal high-fat diet disturbs uteroplacental hemodynamics and increases the frequency of stillbirth in a nonhuman primate model of excess nutrition. *Endocrinology*, 152, 2456-2464.
- Gabory, A., Chavatte-Palmer, P., Vambergue, A., and Tarrade, A. (in press). Impact de l'obésité et du diabète maternels sur la fonction placentaire. *Médecine Sci MS*.
- Gabory, A., Attig, L., and Junien, C. (2011). Developmental programming and epigenetics. *Am J Clin Nutr*, 94, 1943S-1952S.
- Gabory, A., Ferry, L., Fajardy, I., Jouneau, L., Gothié, J.-D., Vigé, A., Fleur, C., Mayeur, S., Gallou-Kabani, C., Gross, M.-S., Attig, L., Vambergue, A., Lesage, J., Reusens, B., Vieau, D., Remacle, C., Jais, J.P., and Junien, C. (2012). Maternal diets trigger sex-specific divergent trajectories of gene expression and epigenetic systems in mouse placenta. *PLoS One*, 7, e47986.
- Gabory, A., Roseboom, T.J., Moore, T., Moore, L.G., and Junien, C. (2013). Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ*, 4, 5.
- Gallou-Kabani, C., Gabory, A., Tost, J., Karimi, M., Mayeur, S., Lesage, J., Boudadi, E., Gross, M.-S., Tauralle, J., Vigé, A., Breton, C., Reusens, B., Remacle, C., Vieau, D., Ekström, T.J., Jais, J.P., and Junien, C. (2010). Sex- and diet-specific changes of imprinted gene expression and DNA methylation in mouse placenta under a high-fat diet. *PLoS One*, 5, e14398.
- Godfrey, K.M. (2002). The role of the placenta in fetal programming-a review. *Placenta*, 23 Suppl A, S20-S27.

- Hajj, N. El, Pliushch, G., Schneider, E., Dittrich, M., Müller, T., Korenkov, M., Aretz, M., Zechner, U., Lehnen, H., and Haaf, T. (2013). Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 62, 1320-1328.
- Hanson, M.A., and Gluckman, P.D. (2014). Early Developmental Conditioning of Later Health and Disease: Physiology or Pathophysiology? *Physiol Rev*, 94, 1027-1076.
- Hastie, R., and Lappas, M. (2014). The effect of pre-existing maternal obesity and diabetes on placental mitochondrial content and electron transport chain activity. *Placenta*, 35, 673-683.
- Haute Autorité de Santé (2013). Extrait de l'argumentaire scientifique de la Recommandations de bonne pratique : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France.
- Huang, L., Liu, J., Feng, L., Chen, Y., Zhang, J., and Wang, W. (2014). Maternal prepregnancy obesity is associated with higher risk of placental pathological lesions. *Placenta*, 35, 563-569.
- Jones, H.N., Woollett, L.A., Barbour, N., Prasad, P.D., Powell, T.L., and Jansson, T. (2009). High-fat diet before and during pregnancy causes marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice. *FASEB J*, 23, 271-278.
- Junien, C., Gallou-Kabani, C., Vigé, A., and Gross, M.-S. (2005). Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique [Nutritional epigenomics of metabolic syndrome]. *Médecine Sci MS*, 21 Spec No, 44-52.
- Kim, D.W., Young, S.L., Grattan, D.R., and Jasoni, C.L. (2014). Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse. *Biol Reprod*, 90, 130.
- King, V., Hibbert, N., Seckl, J.R., Norman, J.E., and Drake, A.J. (2013). The effects of an obesogenic diet during pregnancy on fetal growth and placental gene expression are gestation dependent. *Placenta*, 34, 1087-1090.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell* 128, 693-705.
- Lee, S.-A., and Ding, C. (2012). The dysfunctional placenta epigenome : causes and consequences. *Epigenomics*, 4, 561-569.
- Lesueur, C., Armstrong, D.A., Paquette, A.G., Li, Z., Padbury, J.F., and Marsit, C.J. (2014). Maternal obesity and gestational diabetes are associated with placental leptin DNA methylation. *Am J Obstet Gynecol*, 211, 654.e1-e9.
- Li, N., and Carrel, L. (2008). Escape from X chromosome inactivation is an intrinsic property of the Jarid1c locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 17055-17060.
- Li, Y., Saldanha, S.N., and Tollesbol, T.O. (2013). Impact of Epigenetic Dietary Compounds on Transgenerational Prevention of Human Diseases. *AAPSJ*, 16, 27-36.
- Liang, C., DeCourcy, K., and Prater, M.R. (2010). High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice. *Metabolism*, 59, 943-950.
- Maccani, M.A., Avissar-Whiting, M., Banister, C.E., McGonnigal, B., Padbury, J.F., and Marsit, C.J. (2010). Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with downregulation of miR-16, miR-21, and miR-146a in the placenta. *Epigenetics*, 5, 583-589.
- Mao, J., Zhang, X., Sieli, P.T., Falduto, M.T., Torres, K.E., and Rosenfeld, C.S. (2010). Contrasting effects of different maternal diets on sexually dimorphic gene expression in the murine placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 5557-5562.
- Marsit, C.J. (2015). Influence of environmental exposure on human epigenetic regulation. *J Exp Biol*, 218, 71-79.
- Mele, J., Muralimanoharan, S., Maloyan, A., and Myatt, L. (2014). Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 307, E419-E425.
- Monk, C., Spicer, J., and Champagne, F.A. (2012). Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants : the role of epigenetic pathways. *Dev Psychopathol*, 24, 1361-1376.
- Myatt, L. (2006). Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol*, 572, 25-30.
- Nomura, Y., Lambertini, L., Rialdi, A., Lee, M., Mystal, E.Y., Grabie, M., Manaster, I., Huynh, N., Finik, J., Davey, M., Davey, K., Ly, J., Stone, J., Loudon, H., Eglinton, G., Hurd, Y., Newcorn, J.H., and Chen, J. (2014). Global methylation in the placenta and umbilical cord blood from pregnancies with maternal gestational diabetes, preeclampsia, and obesity. *Reprod Sci*, 21, 131-137.
- Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (2005). Rapport de l'OPEPS n° 8. Expertise collective Inserm. La prévention et la prise en charge de l'obésité.
- Organisation Mondiale de la Santé (2010). Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles.
- Picone, O., Laigre, P., Fortun-Lamothe, L., Archilla, C., Peynot, N., Ponter, A.A., Berthelot, V., Cordier, A.-G., Duranthon, V., and Chavatte-Palmer, P. (2011). Hyperlipidic hypercholesterolemic diet in prepubertal rabbits affects gene expression in the embryo, restricts fetal growth and increases offspring susceptibility to obesity. *Theriogenology*, 75, 287-299.
- Poston, L., Harthoorn, L.F., and van der Beek, E.M. (2011). Obesity in Pregnancy : Implications for the Mother and Lifelong Health of the Child. A Consensus Statement. *Pediatr Res*, 69, 175-180.
- Roeder, L.M., and Chow, B.F. (1972). Maternal undernutrition and its long-term effects on the offspring. *Am J Clin Nutr*, 25, 812-821.
- Ruchat, S.-M., Hivert, M.-F., and Bouchard, L. (2013a). Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev*, 71 Suppl 1, S88-S94.
- Ruchat, S.-M., Houde, A.-A., Voisin, G., St-Pierre, J., Perron, P., Baillargeon, J.-P., Gaudet, D., Hivert, M.-F., Brisson, D., and Bouchard, L. (2013b). Gestational

- diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics*, 8, 935-943.
- Saben, J., Kang, P., Zhong, Y., Thakali, K.M., Gomez-Acevedo, H., Borengasser, S.J., Andres, A., Badger, T.M., and Shankar, K. (2014). RNA-seq analysis of the rat placentation site reveals maternal obesity-associated changes in placental and offspring thyroid hormone signaling. *Placenta*, 35, 1013-1020.
- Sood, R., Zehnder, J.L., Druzin, M.L., and Brown, P.O. (2006). Gene expression patterns in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 5478-5483.
- Suter, M.A., and Aagaard, K. (2012). What changes in DNA methylation take place in individuals exposed to maternal smoking in utero? *Epigenomics*, 4, 115-118.
- Tarrade, A., Rousseau-Ralliard, D., Aubrière, M.-C., Peynot, N., Dahirel, M., Bertrand-Michel, J., Aguirre-Lavin, T., Morel, O., Beaujean, N., Duranthon, V., and Chavatte-Palmer, P. (2013). Sexual dimorphism of the feto-placental phenotype in response to a high fat and control maternal diets in a rabbit model. *PLoS One*, 8, e83458.
- Tarrade, A., Panchenko, P., Junien, C., and Gabory, A. (2015). Placental contribution to nutritional programming of health and diseases : epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol*, 218, 50-58.
- Thornburg, K.L., O'Tierney, P.F., and Louey, S. (2010). Review : The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*, 31 Suppl, S54-S59.
- Warner, M.J., and Ozanne, S.E. (2010). Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J*, 427, 333-347.
- Wijchers, P.J., and Festenstein, R.J. (2011). Epigenetic regulation of autosomal gene expression by sex chromosomes. *Trends Genet*, 27, 132-140.
- Williams, L., Seki, Y., Vuguin, P.M., and Charron, M.J. (2014). Animal models of in utero exposure to a high fat diet : a review. *Biochim Biophys Acta*, 1842, 507-519.
- Xu, J., Burgoyne, P.S., and Arnold, A.P. (2002). Sex differences in sex chromosome gene expression in mouse brain. *Hum Mol Genet*, 11, 1409-1419.