

# Modulations physiologiques et immunologiques au cours du diabète gestationnel et de la macrosomie : implication d'une programmation *in utero* et nouveau concept de « mémoire métabolique »

## *Physiological and immunological modulation in gestational diabetes and macrosomia: Implication of in utero programming and new concept of "metabolic memory"*

A. Yessoufou<sup>1,2,3,4</sup>, J.-M. Atèbo<sup>5</sup>,  
K. Moutairou<sup>1,2</sup>, K.L. Dramane<sup>5</sup>,  
N.A. Khan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de biologie et physiologie cellulaires, Département de biochimie et de biologie cellulaire, Faculté des sciences et techniques, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin.

<sup>2</sup> Institut des sciences biomédicales appliquées (ISBA-Cotonou), Cotonou, Bénin.

<sup>3</sup> Université de Bourgogne, UPRES EA 4183 lipides & signalisation cellulaire, sciences vie Gabriel, Dijon.

<sup>4</sup> Centre for integrative genomics, Université de Lausanne, Suisse.

<sup>5</sup> Département de physiologie animale, Faculté des sciences et techniques, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin.

### Résumé

Le diabète gestationnel est un important facteur de risque pour l'obésité fœtale et néonatale, la macrosomie. Cette revue vise à faire le point sur l'état des connaissances actuelles sur les plans métabolique et immunologique, en insistant sur l'implication du nouveau concept de la « mémoire métabolique » créée au cours du diabète gestationnel, dans la survenue des maladies métaboliques chez l'enfant lorsqu'il atteint l'âge adulte. De nombreuses études ont montré que les anomalies du métabolisme des hydrates de carbone et des lipides, observées chez les bébés macrosomes nés de mères diabétiques, sont dues à l'hyperglycémie maternelle qui induit l'hyperinsulinémie fœtale. Nous avons développé un modèle animal de macrosomie et avons évalué l'incidence de l'obésité chez ces animaux. Les animaux macrosomes, issus de mères diabétiques, sont prédisposés à développer à l'âge adulte une intolérance au glucose liée à une insulino-résistance et une obésité corporelle. Du point de vue immunologique, les lymphocytes T isolés des rates gestantes diabétiques et de leurs nouveau-nés macrosomes semblent présenter un défaut dans la transduction de la signalisation de l'immunité. Enfin, il semble que la programmation *in utero* au cours du diabète gestationnel crée une « mémoire métabolique » qui serait responsable du développement de l'obésité chez les nouveau-nés macrosomes et de l'apparition de maladies métaboliques à l'âge adulte.

**Mots-clés :** Diabète gestationnel – programmation *in utero* – mémoire métabolique – macrosomie.

### Summary

Gestational diabetes frequently results in macrosomia and fetal obesity. The aim of this review is to shed a light on the actual knowledge on the implication of the new concept of "metabolic memory" created during gestational diabetes on the onset of metabolic diseases in adulthood in macrosomic offspring. Several studies have shown that the abnormalities in carbohydrate and lipid metabolism in macrosomic newborns of diabetic mothers are due to maternal hyperglycemia, which leads to fetal hyperinsulinemia. We have developed a rat model of macrosomic offspring and assessed the onset of obesity in these animals. The macrosomic newborns of diabetic mothers are prone to develop glucose intolerance, insulin resistance and obesity as a function of age. Besides, T cells isolated from gestational diabetic rats and their macrosomic offspring

### Correspondance :

Akadiri Yessoufou  
Université de Lausanne  
Centre for integrative genomics  
Bâtiment Génopode, 5<sup>e</sup> étage  
CH-1015 Lausanne, Suisse  
Akadiri.Yessoufou@unil.ch  
yeskad2001@yahoo.fr

*seem to present a defect in immunity signal transduction. Finally, it seems that in utero programming during diabetic pregnancy generates a "metabolic memory" which could be responsible for the development of obesity in macrosomic offspring and the onset of metabolic diseases in adulthood.*

**Key-words:** Gestational diabetes – in utero programming – metabolic memory – macrosomia.

## Introduction

Des études épidémiologiques cliniques et expérimentales ont suggéré que le diabète gestationnel (DG) représente un facteur de risque important pour la macrosomie fœtale et néonatale [1]. Le DG est défini comme une « intolérance au glucose » dont la sévérité varie avec le diagnostic ou la première apparition de la maladie au cours de la grossesse [2]. Alors qu'il existe de grandes controverses sur la signification clinique de cette pathologie [3], il est clairement établi que la fréquence de la morbidité augmente de manière inquiétante chez les nouveau-nés des femmes diabétiques enceintes. La morbidité néonatale la plus connue est la macrosomie, c'est-à-dire, un poids à la naissance de plus de 4 kg [4]. Les complications incluent l'hypertension artérielle, l'hypoglycémie néonatale, des accouchements par césarienne et d'autres traumatismes [4]. Les données actuelles montrent un lien entre l'hyperglycémie maternelle et l'obésité de l'enfant une fois parvenu à l'âge adulte [5]. De même, l'hyperglycémie au cours de la grossesse serait associée au diabète chez l'enfant durant son jeune âge et au risque d'un DG chez les enfants de sexe féminin lors de la grossesse [6]. Cette hyperglycémie maternelle est associée à une hyperstimulation des cellules  $\beta$  pancréatiques, au cours de la vie fœtale, produisant de quantités importantes d'insuline. Chez le nouveau-né, ces perturbations pourraient entraîner une insulino-résistance à l'âge adulte [7] et donc, un syndrome métabolique. La croissance et le développement du fœtus dépendent non seulement des nutriments circulant entre la mère et le fœtus, mais aussi du profil endocrinien fœto-maternel. Ainsi, plusieurs altérations des métabolismes lipidique et glucidique observées à la naissance chez des enfants issus de mères qui ont présenté un DG, persistent encore à l'âge adulte [8]. L'hypercholestérolémie maternelle

observée pendant la grossesse entraîne la formation accrue de dépôts graisseux dans les artères fœtales humaines et l'accélération progressive de l'athérosclérose pendant l'enfance [9]. Les taux sériques en insuline *in utero* pourraient aussi affecter l'induction et l'activité de divers enzymes hépatiques associés au métabolisme des lipides et des hydrates de carbone. L'ensemble de ces anomalies métaboliques observées chez une femme enceinte atteinte de diabète, créent un environnement autour du fœtus dans l'utérus et le prédisposent à des maladies comme le diabète de type 2 et l'obésité qui apparaissent chez lui à l'âge adulte [10]. De ces observations est né le concept de « mémoire métabolique » qui semble être créée par cette « programmation *in utero* ». Dans cette revue, nous essaierons d'élucider quelques-unes des anomalies observées lors de la macrosomie et l'implication de la programmation *in utero*, au cours du DG, dans la survenue de maladies métaboliques à l'âge adulte chez la descendance de la mère.

## L'altération du métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez les « bébés macrosomes » nés de mères diabétiques

La plupart des anomalies du métabolisme lipidique observées chez les bébés macrosomes, nés de mères diabétiques, sont analogues à celles trouvées chez leurs mères. Chez ces bébés, les concentrations sériques en lipides, lipoprotéines et apoprotéines B100 (apoB100) sont plus élevées que celles des bébés nés de mères non diabétiques [11]. Pour comprendre le rôle du métabolisme lipidique dans la pathogénie de la macrosomie, nous avons développé dans notre laboratoire un modèle de rats macrosomes

issus de rates gestantes rendues diabétiques [12]. Signalons, que par rapport à l'induction du diabète expérimental, il a été démontré que l'administration de la streptozotocine (STZ), avant la grossesse, affecte la fertilité et altère le développement de l'embryon pendant la période de pré-implantation [13]. Pour cette raison, des rates *Wistar* ont été rendues diabétiques par l'administration, par voie intrapéritonéale, de cinq doses modérées de STZ à partir du 5<sup>e</sup> jour de la gestation. Aucun effet délétère n'a été observé sur le développement de l'embryon. Pour éviter l'interférence des hormones reproductrices femelles qui sont associées à la prévalence, la susceptibilité et la sévérité de maladies auto-immunes [14], seuls les descendants mâles macrosomes ont été inclus dans l'étude.

Les rates gestantes diabétiques sont d'excellents modèles expérimentaux parce qu'elles montrent, au cours de la gestation, une augmentation du taux des lipoprotéines VLDL (*very low density lipoprotein*) similaire à celle retrouvée chez les humains. La première observation importante apparente chez les progénitures obèses des rates gestantes diabétiques est la prise progressive de poids, et le gain pondéral significativement plus élevé que celui des rats de mères contrôles [5] ; elles sont en outre hyperglycémiques et hyperinsulinémiques. Ces rats obèses présentent aussi une augmentation significative du contenu hépatique en lipides et l'activité des enzymes telles que l'ACAT (*acyl Co-A cholesterol acyl transferase*), l'HMG-CoA (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA*) réductase et la  $7\alpha$ -hydroxylase, augmente de manière significative. La surproduction de la lipoprotéine VLDL, caractéristique commune à l'obésité humaine et aux différentes obésités expérimentales, est une conséquence directe de l'hyperinsulinémie et d'une hyperlipogénèse hépatique accrue [15].

## L'immunité à médiation cellulaire au cours du diabète de type 1 et du diabète gestationnel et de la macrosomie

Il a été démontré que les anomalies de l'immunité à médiation humorale et

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3275828>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3275828>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)