

Treizièmes Journées nationales de la FFER (Paris, 17–19 septembre 2008)

Nutrition maternelle : incidence sur la fertilité de la descendance et importance de la période périconceptionnelle pour le long terme

Maternal nutrition: Effects on offspring fertility and importance of the periconceptional period on long-term development

P. Chavatte-Palmer^{a,b,c,d,*}, K. Al Gubory^{a,b,c}, O. Picone^{a,b,c,e}, Y. Heyman^{a,b,c}

^a UMR INRA/ENVA/INA P-G 1198 biologie du développement et reproduction, 78350 Jouy-en-Josas, France

^b UMR 1198 biologie du développement et reproduction, ENVA, 78350 Jouy-en-Josas, France

^c CNRS, FRE 2857, 78350 Jouy-en-Josas, France

^d Fondation PremUp, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

^e Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart, France

Reçu le 27 juin 2008 ; accepté le 29 juin 2008

Disponible sur Internet le 9 août 2008

Résumé

Les origines développementales des maladies de l'adulte (*developmental origins of human adult diseases* ou DOHAD) ont été mises en évidence par les effets à long terme de la malnutrition maternelle durant la période foetale sur la descendance, incluant des effets sur la fertilité. Il a récemment été montré que les conditions nutritionnelles et l'environnement maternel durant la période préconceptionnelle jouent aussi un rôle majeur dans la programmation de la susceptibilité de la descendance à des maladies métaboliques. Les modifications épigénétiques potentiellement induites par les macro- ou les micro-nutriments, par le stress oxydatif ou par l'intermédiaire du statut endocrinien maternel font l'objet de nombreuses études mécanistiques dans ce domaine. Cet article détaille les données disponibles en s'appuyant sur les nombreux travaux effectués chez les animaux.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The Developmental origins of human adult diseases (DOHAD) has initially emphasised the effects of maternal undernutrition during foetal development on long-term outcomes in the adult offspring, including effects on fertility. More recent work has provided evidence that preconceptional nutritional conditions and periconceptional environment also play a major role in programming the offspring susceptibility to disease. Epigenetic mechanisms, which may be mediated by macro- and micro-nutriments, endocrine status and oxidative stress, are the focus of the mechanistic studies aimed at understanding the processes involved in these effects. This article details available data in the area, using examples from numerous animal studies.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Développement ; Nutrition ; Fertilité ; Environnement maternel

Keywords: Development; Nutrition; Fertility; Maternal environment

1. Introduction

1.1. La programmation métabolique

Des études épidémiologiques chez l'Homme ont permis de démontrer que l'incidence des maladies métaboliques de l'adulte (obésité, hypertension, résistance à l'insuline, syn-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascale.chavatte@jouy.inra.fr (P. Chavatte-Palmer).

drome métabolique) est nettement augmentée quand la nutrition maternelle est perturbée à des périodes critiques du développement fœtal [1,2]. Ce phénomène d'importance pour la santé humaine est communément appelé programmation fœtale ou programmation métabolique. De nombreux modèles animaux sont utilisés pour analyser ses mécanismes. De plus, les perturbations précoces peuvent induire une réponse adaptative prédictive des gènes qui contrôlent le développement, c'est-à-dire que les modifications génétiques ne sont pas immédiatement favorables à la survie, mais seront utiles pendant la période postnatale dans l'environnement prédictif (restreint si l'environnement fœtal est lui-même restreint) [2]. Ces modifications deviennent néfastes si l'environnement postnatal ne correspond pas à l'environnement prédit. S'il a été montré par de nombreuses équipes que l'alimentation maternelle durant la vie fœtale pouvait affecter le développement à long terme de la descendance, certains modèles animaux indiquent qu'une restriction alimentaire péri-conceptionnelle affecte le développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien de la descendance, le développement cardiovasculaire ainsi que d'autres paramètres. Ainsi, les fenêtres de susceptibilité du conceptus à la programmation métabolique s'étendent à la période préimplantatoire [3–6].

Quelle que soit la fenêtre de temps, les effets passent par l'altération de l'expression de gènes clés impliqués dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques, comme le métabolisme du glucose, l'adipogenèse, la réponse des adipocytes aux corticostéroïdes, ou la fonction surrénalienne. Des mécanismes épigénétiques sont certainement aussi mis en jeu et quelques gènes semblent plus sensibles à ces perturbations environnementales, comme cela a été démontré chez la souris avec l'épi-allèle métastable du gène pseudo-agouti. Dans ce modèle, la supplémentation nutritionnelle maternelle avec des folates et des groupements donneurs de méthyle durant la gestation permet de modifier l'expression de cet allèle en changeant le niveau de méthylation des gènes (et donc les marquages épigénétiques) chez la descendance [7–9].

Comme des modifications épigénétiques majeures ont lieu durant la période préimplantatoire, il est logique que les altérations du milieu de l'embryon par le biais de l'alimentation maternelle ou de la culture *in vitro* puissent affecter de manière permanente l'expression de gènes chez la descendance.

1.2. Le concept de la chaîne d'approvisionnement (*supply line concept*)

L'apport de substrats est essentiel pour la croissance et le développement de l'embryon, puis du fœtus. La Fig. 1 illustre le concept de cette chaîne d'approvisionnement, ou *supply line* [10], en mettant en évidence les différentes fenêtres de susceptibilité pendant lesquelles des perturbations de l'équilibre nutritionnel maternel ou néonatal pourraient entraîner des conséquences à long terme. L'état nutritionnel de la mère peut jouer un rôle sur le développement du fœtus à tous les stades de la reproduction. En effet, les réserves corporelles maternelles, avant même la conception, pourraient influencer la maturation ovocytaire, conditionner l'environnement dans l'oviducte ainsi

que les réponses maternelles endocriniennes et métaboliques aux signaux embryonnaires précoces, qui affecteront ensuite le développement embryonnaire. Certains de ces effets pourraient même trouver leur origine au moment de l'ovogenèse maternelle, c'est-à-dire pendant la vie fœtale maternelle. Ainsi, l'alimentation de la grand-mère pendant sa grossesse pourrait affecter de manière transgénérationnelle la fertilité des petits-enfants. Après l'implantation, les échanges transplacentaires sont modulés par les signaux endocrines et métaboliques provenant du fœtus et de la mère. La qualité de l'implantation et de la placentation sont en partie dépendantes du nombre de cellules du blastocyste affectées à la masse cellulaire interne ou au trophoblaste. Après la naissance, les conditions nutritionnelles néonatales peuvent accentuer les effets de la programmation, en particulier lorsqu'il existe une grande différence entre le statut nutritionnel fœtal et postnatal (en particulier dans le cas de réponse adaptative prédictive).

De nombreuses revues de la littérature ont été publiées récemment sur l'influence de l'alimentation maternelle à tous les stades de la gestation sur la santé de la descendance [6,11–15]. Cet article fait un état des lieux des connaissances sur la programmation de la fertilité chez la descendance par l'environnement maternel au cours des périodes pré- et péri-conceptionnelles. Il est illustré d'exemples pris essentiellement chez l'animal, mais aussi de données obtenues chez l'Homme lorsqu'elles sont disponibles.

2. Influence de la vie fœtale sur la fertilité à l'âge adulte

Une sous-nutrition maternelle, et même dans certaines circonstances, un excès nutritionnel maternel, durant la gestation ou pendant la période néonatale peuvent affecter la fonction de reproduction de la descendance à l'âge adulte [16–18]. En effet, c'est durant ces fenêtres de développement que s'expriment les gènes de la différenciation ovarienne comme l'illustre la Fig. 2.

2.1. Réduction des apports maternels

Des études chez plusieurs espèces animales ont démontré un retard dans le déclenchement de la puberté et des taux d'ovulation réduits chez les femelles sous-nourries durant la période fœtale [16,19–22]. Peu d'effets sont notés chez les mâles [21], bien que des effets sur la puberté aient aussi été observés [23] avec, par exemple, un décalage de cinq semaines pour la mise en place de la puberté entre des agneaux ayant subi un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et pesant, en moyenne, de 2,8 kg à la naissance et des témoins pesant en moyenne 5,2 kg à la naissance [24].

Chez la brebis, une restriction nutritionnelle de 50 % des besoins durant la période péri-conceptionnelle (pendant les 30 jours suivant la fécondation, sachant que la gestation dure 150 jours chez la brebis et que l'implantation a lieu autour de 20 jours) induit un retard dans le développement de l'ovaire fœtal à 110 jours de gestation [25]. Ainsi, la sous-nutrition maternelle précoce affecte la prolifération cellulaire et l'expression des gènes régulant l'apoptose dans l'ovaire du fœtus, avec des différences entre les mécanismes selon les

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3949164>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3949164>

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