

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^{1,2,3,4}, J.-M. Atèbo⁵,
K. Moutairou^{1,2}, K.L. Dramane⁵,
N.A. Khan³

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

² Institut des sciences biomédicales appliquées (ISBA-Cotonou), Cotonou, Bénin.

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

⁴ Centre for integrative genomics, Université de Lausanne, Suisse.

⁵ 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^e 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 β 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 endocrine 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^e 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 7α -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

cellulaire, observées chez des femmes atteintes d'un diabète de type 1 (DT1), persistaient pendant la grossesse et perturbaient l'immunité fœtale. Très peu d'études sont disponibles quant à l'activation des cellules T au cours de ces deux pathologies multifactorielles. Comparativement aux femmes enceintes non diabétiques, des cellules T activées ont été détectées dans le cordon ombilical sanguin d'enfants de mères atteintes d'un DT1 [16]. Une augmentation des lymphocytes exprimant les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et une réduction significative des lymphocytes NK (*Natural Killer*) ont été observées chez des enfants de mères atteintes d'un DT1 comparés aux enfants de mères témoins non diabétiques [17]. Ces observations indiquent qu'il existe un déficit de l'immunité naturelle à la naissance chez ces enfants de mères diabétiques. De la même manière, les mères atteintes d'un DG présentaient des taux élevés de lymphocytes totaux et de cellules T CD8⁺ exprimant TCR $\gamma\delta$. Leurs bébés présentaient également des proportions importantes de cellules T CD8⁺, comparativement aux bébés de mères non diabétiques [18].

Sur la base de la production des cytokines, les cellules T CD4⁺ auxiliaires (ou *T helper* : *Th*) peuvent être classées en deux populations : les cellules T auxiliaires naïves (*Th0*) peuvent se différencier soit en cellules *Th1*, productrices d'interleukine (IL)-2, d'interféron gamma (IFN- γ) ou de TNF- β (TNF : facteur de nécrose tumorale) ; soit en cellules *Th2* sécrétrices de cytokines telles que IL-4, IL-5, IL-10 ou encore IL-13 [19]. Grâce à leurs cytokines, les cellules *Th1* sont promotrices de l'immunité à médiation cellulaire et, par conséquent, de la cytotoxicité cellulaire et de l'inflammation. Les cellules *Th2*, quant à elles, favorisent l'immunité humorale et diminuent les actions inflammatoires des cellules *Th1* [20]. Dans une expérience que nous avons menée sur le DG expérimental, nous avons observé, aussi bien dans le pancréas que dans la rate, de rates gestantes diabétiques, une diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires, IL-2

et de l'IFN- γ (*Th 1*) et une augmentation de celle de l'IL-10 ; l'expression de l'IL-4 avait, elle, diminué [12]. La faible expression des cytokines *Th1* pourrait être due à l'immunodépression générale, classiquement observée au cours de la grossesse [21]. Cependant, l'augmentation des cytokines *Th2* permettrait la production importante d'anticorps qui contribueront à combattre les infections, offrant ainsi une immunité passive au fœtus [22].

Nous avons observé, chez les progénitures adultes obèses des rates diabétiques, une augmentation de l'expression d'IL-2 et d'IFN- γ , mais pas de celle des cytokines *Th2* [12]. Le profil de différenciation des cellules T serait donc différent selon que l'on soit dans le cas du DG ou de l'obésité néonatale. Cette différence de profil *Th1/Th2* serait due au statut physiologique différent de ces deux pathologies : le faible profil *Th1*

des rates gestantes diabétiques, associé à une grossesse réussie, serait dû au taux élevé des hormones reproductrices comme l'hCG (*human chorionic gonadotrophin*) dont l'injection diminue la production des cytokines *Th1* [23] ; l'augmentation des cytokines *Th1* des progénitures adultes obèses serait liée à leur « statut diabétogène » associé à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinémie [24]. Une étude effectuée sur des femmes enceintes atteintes d'un DG et leurs bébés macrosomes nous a permis de montrer que les taux d'IL-10 circulants étaient élevés chez ces mères [25], ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux obtenus. Bien que les mécanismes impliqués restent à être explorés, notre étude fut la première à démontrer la différenciation des cellules T en phénotype *Th1* au cours de la macrosomie humaine (figure 1).

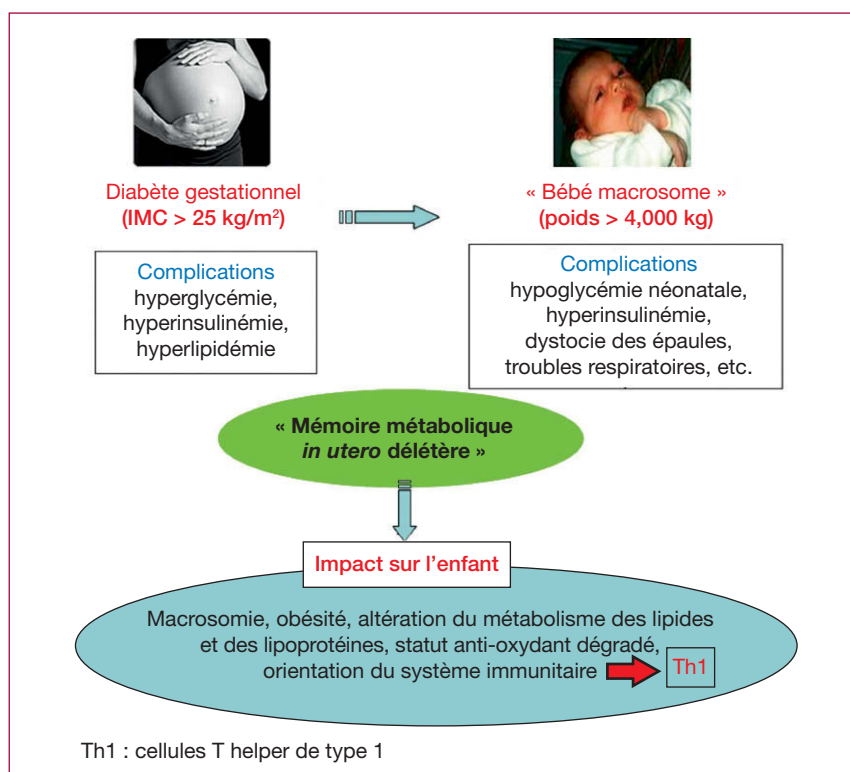


Figure 1 : Complications métaboliques et immunologiques chez le bébé macrosome né d'une mère ayant développé un diabète gestationnel.

Le diabète gestationnel entraîne chez le nouveau-né des complications diverses. Chez l'enfant, on assiste à une macrosomie néonatale et à une obésité à l'âge adulte. Le diabète gestationnel entraîne également une modification du métabolisme des lipoprotéines et des lipides, une altération du statut antioxydant et une activation du système immunitaire orienté vers le phénotype *Th1* des cellules TCD4⁺ auxiliaires.

Les cellules T régulatrices (TReg) sont surexprimées au cours du diabète gestationnel

Au cours de leur développement dans le thymus, les cellules T auto-réactives sont supprimées par un processus dit de « tolérance centrale ». Cette sélection négative étant imparfaite, les cellules qui échappent à cette suppression clonale sont supposées être contrôlées en périphérie par une population de lymphocytes, appelés lymphocytes T régulateurs (TReg), qui suppriment l'activation et l'expansion des cellules auto-réactives évadées [26]. Les TReg contrôlent donc la délicate balance entre l'immunité et la tolérance, ce qui explique leur rôle important dans les maladies autoimmunes, le cancer, les transplantations et les états allergiques. Cependant, leur implication dans le DG et la macrosomie est mal connue. Il est important de mentionner que ces cellules expriment de manière constitutive des protéines de surface membranaire, telles que CD4 et CD25, et des facteurs de transcription qui leur sont caractéristiques, tels que Foxp3 (*forkhead/winged helix transcription fac-*

tor) et ceux qui participent à leur action suppressive comme CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*). En effet, Holm *et al.* [27] ont rapporté que la fréquence des cellules T CD4⁺CD25⁺ était significativement plus élevée chez les enfants nés de mères DT1 que chez ceux de mères témoins non diabétiques. En outre, chez ces enfants, ces cellules présentent une mémoire plus prononcée du phénotype TReg avec une augmentation de l'expression de récepteur de chémokine-4 (CCR4: *chemokine receptor-4*) et une diminution de CD62L (L-sélectine), suggérant une activation précoce du système immunitaire fœtal, conséquence du statut immunitaire maternel et/ou de l'hyperglycémie.

La programmation *in utero* semble être responsable des modifications métaboliques observées à l'âge adulte chez l'enfant

En 1995, David Barker [28] écrivait : « *L'hypothèse des origines fœtales énonce que la malnutrition fœtale, au milieu ou à une période tardive de la*

gestation, qui aboutit à une croissance fœtale disproportionnée, programme plus tard une maladie coronarienne ». Le processus par lequel un stimulus ou une lésion, à une période délicate ou critique du développement, entraîne des effets à long terme, est appelé **programmation**.

Cette programmation *in utero* semble créer une sorte de phénomène désigné sous le nouveau concept de « mémoire métabolique », puisque les anomalies observées dans le système physiologique pendant la période gestationnelle seraient responsables, à l'âge adulte, de l'apparition de maladies comme le diabète de type 2 et l'obésité associées au syndrome métabolique.

Il existe chez la mère et le fœtus âgé de 6 mois, une bonne corrélation entre les taux plasmatiques en cholestérol et certaines altérations, telles que les taux élevés de triglycérides, de VLDL, d'apoB100 et de LDL (*low density lipoprotein*) qui persistent souvent chez les nouveau-nés macrosomes après un mois de vie [5]. Nous avons montré, chez les rats nés de mères diabétiques, que la plupart des paramètres lipidiques se normalisent vers l'âge de 2 mois et réapparaissent à l'âge adulte (3 mois) [5].

Ces observations suggèrent qu'il existe une « mémoire métabolique » *in utero* qui serait dormante pendant l'enfance et induirait une augmentation des taux de glucose, d'insuline et de lipides à l'âge adulte [29]. Les modifications métaboliques *in utero*, responsables de l'apparition de ces anomalies physiologiques chez l'adulte, restent à approfondir. Cependant, il est possible que l'hyperinsulinémie fœtale soit un facteur tératogène endogène au cours des périodes critiques de développement du fœtus, aboutissant à des changements structuraux permanents et fonctionnels des organes et ainsi, à une programmation conséquente de la « mémoire métabolique » [10].

Les conséquences du DG ne se limitent donc pas au risque de malformations congénitales et de macrosomie. Il a été également démontré, qu'indépendamment de leur poids à la naissance, les enfants ou jeunes adultes nés de mères diabétiques présentent, quel que soit le type de diabète maternel, une plus

Les points essentiels

- La programmation *in utero* semble créer un phénomène, nouveau concept désigné sous le terme de « mémoire métabolique ».
- Les anomalies observées dans le système physiologique pendant la période gestationnelle sont responsables, à l'âge adulte, de l'apparition de maladies, comme le diabète de type 2 et l'obésité, associées au syndrome métabolique.
- Les études expérimentales et observations disponibles suggèrent qu'il existe une « mémoire métabolique » *in utero* qui serait dormante pendant l'enfance et qui induirait une augmentation des taux de glucose, d'insuline et de lipides à l'âge adulte.
- Les modifications métaboliques *in utero*, responsables de l'apparition de ces anomalies physiologiques chez l'adulte, restent à approfondir.
- Cependant, il est possible que l'hyperinsulinémie fœtale soit un facteur tératogène endogène au cours des périodes critiques de développement du fœtus, aboutissant à des changements structuraux permanents et fonctionnels des organes et à une programmation conséquente de la « mémoire métabolique ».
- Des anomalies immunitaires seraient également en cause, défaut dans la transduction du signal d'immunité des lymphocytes, chez les enfants issus de grossesse chez les mères atteintes de diabète de type 1, mais aussi de celles ayant développé un diabète gestationnel.
- Une dénutrition protéique de la mère durant la grossesse semble favoriser l'apparition d'un syndrome métabolique ou le diabète de type 2 chez l'enfant lorsqu'il atteint l'âge adulte

grande fréquence d'insulinorésistance et d'intolérance au glucose que les enfants nés de mères non diabétiques [30]. Ce phénomène ne peut s'expliquer entièrement par la transmission de gènes prédisposant au diabète, il traduit un effet persistant de perturbations de la croissance et du métabolisme induit par l'environnement intra-utérin « diabétique ». Chez l'animal, des manipulations expérimentales des conditions de gestation ont apporté de solides arguments en faveur de l'influence des conditions nutritionnelles intra-utérines sur la santé ultérieure [31]. Les mécanismes précis de ces relations sont mal connus, mais certaines hypothèses ont été avancées : des conditions particulières de grossesse constitueraient une entrave au développement de certaines lignées cellulaires ou, au contraire, favoriseraient le développement préférentiel d'autres lignées. Il est également possible que des altérations fonctionnelles, telles que des modifications durables de l'expression de certains gènes soient en cause. La connaissance des mécanismes épigénétiques offrirait un cadre conceptuel pour explorer les relations entre environnement intra-utérin au début de la vie et santé à long terme.

Des études expérimentales réalisées sur des rates ont montré le lien étroit entre l'environnement nutritionnel utérin au cours de la vie fœtale et le risque de développer des maladies dégénératives à l'âge adulte. Erhuma *et al.* [32] ont nourri, à différentes périodes de la gestation, des rates gestantes, soit avec un régime normal, soit avec un régime « expérimental » carencé en protéine ; les nouveau-nés ont été étudiés à différents moments de la croissance, soit à 1, 9 et 18 mois. Tous les rats âgés de 1 et 9 mois, issus de mères exposées au régime expérimental, avaient des concentrations plasmatiques en triglycérides, en cholestérol, en glucose et en insuline, semblables à celles des rats soumis au régime normal ; à 18 mois, il est apparu une hypertriglycémie liée au régime carencé en protéine, une insulinorésistance et une stéatose hépatique. Ces changements phénotypiques étaient accompagnés de modifications dans l'expression des facteurs de transcription, tel le SREBP-1c (*sterol regulatory element binding protein-1c*).

Les résultats obtenus par Erhuma *et al.* [32] indiquent donc que la restriction protéique prénatale programme le développement d'un syndrome métabolique qui apparaît seulement à l'âge adulte, avec altération de l'expression des médiateurs clés du phénotype programmé, tels que le facteur SREBP-1c. Mais les bases du changement du statut métabolique qui survient entre 9 et 18 mois demeurent, à nos jours, non identifiées. Ces résultats sont cependant en accord avec ceux de Reusens *et al.* [33] qui ont observé qu'à certaines étapes critiques du développement embryonnaire, un déséquilibre nutritionnel chez la mère ou des altérations du transport placentaire des nutriments, menant à une malnutrition fœtale, pourraient déclencher chez le fœtus des adaptations métaboliques, ainsi qu'une redistribution des ressources vers les organes nobles comme le cerveau, au détriment d'autres organes tels que les viscères. Ces adaptations et redistributions des ressources pourraient alors

entraîner des altérations dans la croissance et les fonctions de ces organes et, mener, à terme, au syndrome métabolique. On conçoit alors que le déficit nutritionnel global, en tant que réduction de l'apport calorifique, peut perturber l'élaboration de l'individu.

Des études expérimentales ont mis en évidence le rôle clé de l'hypothalamus fœtal qui peut être « programmé » par des changements transitoires du statut endocrine prénatal. Yura *et al.* [34] ont montré que la malnutrition *in utero* est étroitement associée à l'obésité à l'âge adulte et que la leptine précocement sécrétée de manière importante modifiait, chez des souris sous-alimentées, la régulation énergétique par l'hypothalamus et contribuait à la « pathogenèse de l'obésité ». Toutefois, l'implication d'autres facteurs dans les modifications *in utero* reste à explorer (figure 2). Il a été également démontré que les perturbations observées chez les nouveau-nés issus de rates gestantes rendues diabétiques sont accompagnées par, et

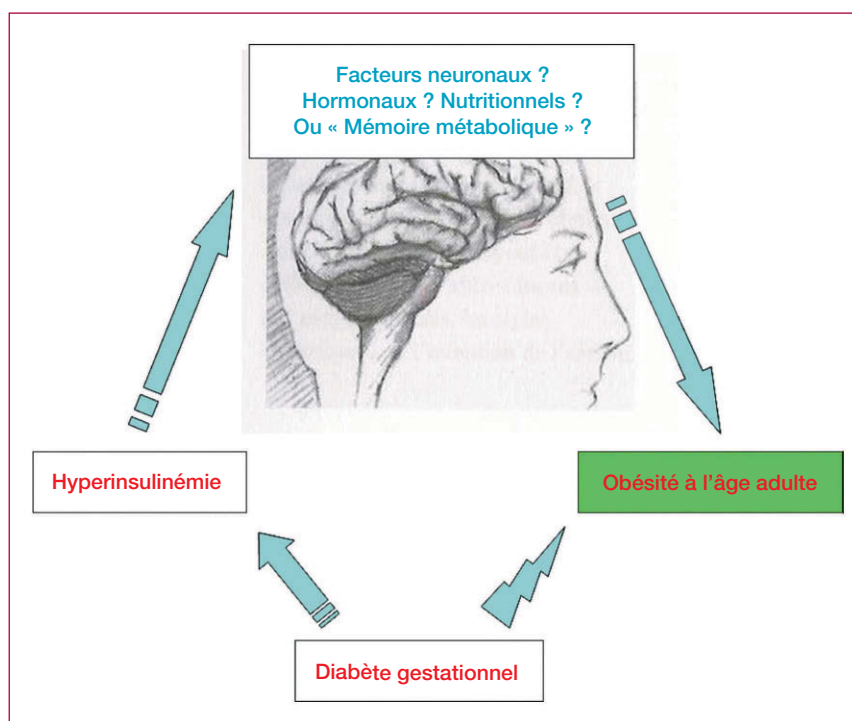


Figure 2 : Implication des facteurs neuroaux, hormonaux, nutritionnels ou de la « mémoire métabolique » dans l'obésité à l'âge adulte.

L'obésité à l'âge adulte est associée à une hyperinsulinémie chez l'enfant. Les mécanismes impliqués dans ce processus pourraient être neuroaux, hormonaux, nutritionnels, ou dus à une programmation *in utero*.

souvent corrélées avec, des malformations périnatales acquises des noyaux hypothalamiques ventromédians (VMN), et particulièrement des altérations des neurones hypothalamiques exprimant des neuropeptides orexigènes comme le neuropeptide Y (NPY) dans le noyau hypothalamique arqué (ARC) [35]. Ces perturbations hypothalamiques peuvent être co-responsables d'altérations tardives de la prise alimentaire, du poids corporel et du métabolisme glucidique chez les nouveau-nés de rates gestantes diabétiques non traitées. Chez des rates, Franke *et al.* [36] ont montré que le DG non traité entraîne de graves conséquences pour la différenciation des neurones hypothalamiques du nouveau-né. Ces altérations de neurones peptidergiques hypothalamiques sont évitables en normalisant les glycémies durant la période gestationnelle. L'augmentation du NPY chez les nouveau-nés issus de rates hyperglycémiques s'expliquerait par une « programmation défec-tueuse » des neurones peptidergiques, elle-même due à une exposition au « milieu » induit par le DG non traité. Ces altérations induites, observées chez les bébés, pourraient fortement augmenter le risque de développer l'hyperphagie, le surpoids et des perturbations diabéto-gènes à l'âge adulte. La perturbation des systèmes de régulation des neurones peptidergiques peut, en terme de prédisposition, aboutir à un dysfonctionnement ultérieur ou, plus tard, à une altération des neurones hypothalamiques à travers une glucotoxicité et une insulino-résistance hypothalamique progressive.

Conclusion

La macrosomie néonatale apparaît comme un facteur de risque pour l'obésité à l'âge adulte, le diabète et la dyslipidémie. Les facteurs afférents tels que l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie induisent lors du développement fœtal *in utero*, une programmation de la **mémoire métabolique**. Les causes primaires de l'insulino-résistance au cours du diabète de type 2 et du syndrome métabolique devraient être recherchées, non seulement au niveau des cellules β pancréatiques, mais aussi dans le réseau complexe des neurones, des hormones et des signaux métaboliques qui orchestrent le métabolisme en général. La macrosomie implique des anomalies dans le métabolisme des lipides, des lipoprotéines et dans l'activation du système immunitaire (prédisposition au phénotype Th1). Cependant, il reste à déterminer comment la série des modulateurs métaboliques, tels que l'insuline et les lipides, influence l'activation des cellules T au cours de ces pathologies.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt relatif au contenu de cet article.

Références

- [1] Nassar AH, Usta IM, Khalil AM, et al. Fetal macrosomia (> or =4500 g): perinatal outcome of 231 cases according to the mode of delivery. *J Perinatol* 2003;23:136-41.
- [2] Third International Workshop – Conferences on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. *Diabetes* 1991;40(Suppl.2):197-201.
- [3] Hunter DJS, Keirse MJNC. Gestational diabetes. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, editors. *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Ch. 25. Oxford, USA: Oxford University Press; 1989.p.403-410.
- [4] Coustan DR. Gestational diabetes: a continuum of risk. *Eur J Endocrinol* 1997;137:13-4.
- [5] Merzouk H, Madani S, Hichami A, et al. Age-related changes in fatty acids in obese offspring of streptozotocin-induced diabetic rats. *Obes Res* 2002;10:703-14.
- [6] Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, et al. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993;16:310-4.
- [7] Van Assche FA, Holemans K, Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* 2001;60:173-82.
- [8] Jiménez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo Jde D, et al. Impact of different levels of carbohydrate intolerance on neonatal outcomes classically associated with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;102:36-41.
- [9] Palinski W, Napoli G. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J* 2002;16:1348-60.
- [10] Dörner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994;26:213-21.
- [11] Merzouk H, Madani S, Korso N, et al. Maternal and fetal serum lipid and lipoprotein concentrations and compositions in type 1 diabetic pregnancy: relationship with maternal glycemic control. *J Lab Clin Med* 2000;136:441-8.
- [12] Khan NA, Yessoufou A, Kim M, Hichami A. N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia. *J Autoimmun* 2006;26:268-77.
- [13] Vercheval M, De Hertogh R, Pampfer S, et al. Experimental diabetes impairs rat embryo development during the preimplantation period. *Diabetologia* 1990;33:187-91.
- [14] Buggage RR, Matteson DM, Shen DF, et al. Effect of sex hormones on experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Immunol Invest* 2003;32:259-73.
- [15] Bioletto S, Golay A, Munger R, Kalix B, James RW. Acute hyperinsulinemia and very-low-density and low-density lipoprotein sub-fractions in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;71:443-9.
- [16] Giordano C. Immunobiology of normal and diabetic pregnancy. *Immunol Today* 1990;11:301-3 [Erratum in: *Immunol Today* 1991;12:47].
- [17] Roll U, Scheeser J, Standl E, Ziegler AG. Alterations of lymphocyte subsets in children of diabetic mothers. *Diabetologia* 1994;37:1132-41.
- [18] Lapolla A, Sanzari MC, Zancanaro F, et al. A study on lymphocyte subpopulation in diabetic mothers at delivery and in their newborn. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:394-9.
- [19] Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;16:34-8.
- [20] Rengarajan J, Szabo SJ, Glimcher LH. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol Today* 2000;21:479-83.
- [21] Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001;13:219-27.
- [22] Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, et al. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245:933-8.
- [23] Khan NA, Khan A, Savelkoul HF, Benner R. Inhibition of diabetes in NOD mice by human pregnancy factor. *Hum Immunol* 2001;62:1315-23.
- [24] Soulimane-Mokhtari NA, Guermouche B, Yessoufou A, et al. Modulation of lipid metabolism by n-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetic rats and their macroscopic offspring. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:287-95.
- [25] Ategbro JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4137-43.
- [26] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4:330-6.
- [27] Holm BC, Svensson J, Akesson C, et al; Diabetes Prediction Study in Skåne (DiPiS). Evidence for immunological priming and increased frequency of CD4+ CD25+ cord blood T cells in children born to mothers with type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2006;146:493-502.

[28] Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.

[29] Merzouk H, Bouchenak M, Loukidi B, et al. Fetal macrosomia related to maternal poorly controlled type 1 diabetes strongly impairs serum lipoprotein concentrations and composition. *J Clin Pathol* 2000;53:917-23.

[30] Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:1861-5.

[31] Armitage JA, Taylor PD, Poston L. Experimental models of developmental programming: conse-

quences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol* 2005;565(Pt 1):3-8.

[32] Erhuma A, Salter AM, Sculley DV, et al. Prenatal exposure to a low-protein diet programs disordered regulation of lipid metabolism in the aging rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1702-14.

[33] Reusens B, Remacle C. Development of diabetes, experimental models. In: *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. 2005. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion; 2005. p.77-84.

[34] Yura S, Itoh H, Sagawa N, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 2005;1:371-8.

[35] Plagemann A, Harder T, Melchior K, et al. Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *Neuroreport* 1999;10:3211-6.

[36] Franke K, Harder T, Aerts L, et al. 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res* 2005;1031:276-83.