amU
Aix Marseille Université

NNT : 0000AIXM0000

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 18 Juin 2025 par

Mélanie BROSSET-HECKEL

Conséquences de l'obésité maternelle sur le développement neural précoce chez le nouveau-né : le rôle potentiel de la leptine

Discipline
Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité
Neurosciences

École doctorale
Sciences du vivant (ED 658)

Laboratoire/Partenaires de recherche
Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED, INSERM, U1249)

Composition du jury

Sébastient BOURET **Rapporteur**
Directeur de Recherche, Centre de Recherche Lille Neurosciences et Cognition,Université de Lille, Lille

Heather MCLEAN **Rapportrice**
Directrice de Recherche, Institut NeuroPSI, Université Paris-Saclay, Saclay

Paolo GUBELLINI **Examinateur**
Directeur de Recherche, Centre de Recherche en Psychologie et Neurosciences, Aix-Marseille Université, Marseille

Muriel DARNAUDERY **Examinatrice**
Professeur des Universités, Bordeaux Neurocampus, Université de Bordeaux, Bordeaux

Christophe PORCHER **Président du jury**
Professeur des Université, INMED, Aix-Marseille Université, Marseille

Jean-Luc GAÏARSA **Directeur de thèse**
Directeur de Recherche, INMED, Aix-Marseille Université, Marseille

Inmed
Institut de neurobiologie de la méditerranée

Inserm
La science pour la santé
From science to health

Affidavit

Je soussigné, BROSSET-HECKEL Mélanie, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de Jean-Luc GAÏARSA, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille, le 3 avril 2025



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Affidavit

I, undersigned, BROSSET-HECKEL Mélanie, hereby declare that the work presented in this manuscript is my own work, carried out under the scientific supervision of Jean-Luc GAÏARSA, in accordance with the principles of honesty, integrity and responsibility inherent to the research mission. The research work and the writing of this manuscript have been carried out in compliance with both the French national charter for Research Integrity and the Aix-Marseille University charter on the fight against plagiarism.

This work has not been submitted previously either in this country or in another country in the same or in a similar version to any other examination body.

Place Marseille, date 3 avril 2025



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Liste de publications et/ou brevets et participation aux conférences

1) Liste des publications et/ou brevet [a] réalisées dans le cadre du projet de thèse :

   1. **Leptin Antagonism Improves Rett Syndrome Phenotype In Symptomatic Male Mecp2-null Mice.**
      Yasmine Belaïdouni, Diabé Diabira, **Mélanie Brosset-Heckel**, Victora Valsamides, Jean-Charles Graziano, Catarina Santos, Clément Menuet, Gary A. Wayman, Jean-Luc Gaïarsa

2) Participation aux conférences[b] et écoles d'été au cours de la période de thèse :
   1. NeuroSchool-Neurodays 2022 - Poster
   2. NeuroFrance 2023 - Poster
   3. NeuroSchool- Neurodays 2023 – Oral Presentation

[a] Cette liste comprend les articles publiés, les articles soumis à publication et les articles en préparation ainsi que les livres, chapitres de livre et/ou toutes formes de valorisation des résultats des travaux propres à la discipline du projet de thèse. La référence aux publications doit suivre les règles standards de bibliographie et doit être conforme à la charte des publications d'AMU.

[b] Le terme « conférence » est générique. Il désigne à la fois « conférence », « congrès », « workshop », « colloques », « rencontres nationales et/ou internationales » … etc.

Indiquer si vous avez fait une présentation orale ou sous forme de poster.

Résumé

L'obésité et le surpoids, en constante augmentation, constituent des enjeux majeurs de santé publique touchant l'ensemble des populations, y compris les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Les données épidémiologiques et expérimentales montrent que l''obésité maternelle accroit le risque de complications pendant la grossesse et est liée au développement chez la progéniture de troubles métaboliques, alimentaires, et neurodéveloppementaux. Cependant, les conséquences de l'obésité maternelle sur le développement neuronal néonatal et les mécanismes impliqués sont peu connus.

La leptine, hormone adipocytaire, impliquée dans la prise alimentaire, régule aussi les fonctions reproductrices et cognitives. Au cours du développement, son rôle neurotrophique s'exprime par un pic gestationnel au cours du dernier trimestre de grossesse.

En contexte d'obésité maternelle, l'hyperleptinémie maternelle et néonatale pourrait contribuer au développement des troubles neurodéveloppementaux chez la progéniture.

Cette thèse visait à déterminer l'impact de l'obésité maternelle sur le développement neural précoce, en distinguant les effets d'une l'obésité pré-gestationnelle de ceux liés à un régime obésogène périnatal, tout en explorant les dimorphismes sexuels. Le but étant d'évaluer le rôle de la leptine dans les altérations induites par l'obésité maternelle.

L'obésité maternelle perturbe l'équilibre de la balance synaptique glutamatergique/GABAergique dans l'hippocampe et retarde le switch inhibiteur du GABA chez la progéniture mâle et femelle. Ces perturbations sont prévenues par un retour à une nourriture dite standard avant la gestation.

La consommation de nourriture obésogène pendant la gestation et la lactation est suffisante pour induire des altérations chez la descendance femelle, en revanche les effets observés chez les mâles seraient leptine dépendante.

Mots clés : obésité maternelle, leptine, hippocampe, GABA, Glutamate

Abstract

Obesity and overweight, which are continuously increasing, constitute major public health challenges affecting all populations, including women of childbearing age and pregnant women. Epidemiological and experimental data show that maternal obesity increases the risk of complications during pregnancy and is linked to the development of metabolic, nutritional, and neurodevelopmental disorders in offspring. However, the consequences of maternal obesity on neonatal brain development and the mechanisms involved are poorly understood. Leptin, an adipocyte hormone involved in food intake, also regulates reproductive and cognitive functions. During development, its neurotrophic role is expressed by a gestational surge during the third trimester of pregnancy.

In the context of maternal obesity, maternal and neonatal hyperleptinemia may contribute to the development of neurodevelopmental disorders in offspring. This thesis aimed to determine the impact of maternal obesity on early neural development, distinguishing the effects of pre-gestational obesity from those related to a perinatal obesogenic diet, while exploring sexual dimorphisms. The goal was to assess the role of leptin in alterations induced by maternal obesity.

Maternal obesity disrupts the balance of glutamatergic/GABAergic synaptic signaling in the hippocampus and delays the inhibitory GABA switch in both male and female offspring. These disturbances are prevented by returning to a so-called standard diet before gestation. Consuming an obesogenic diet during pregnancy and lactation is sufficient to induce alterations in female offspring, while the effects observed in males are leptin dependent.

Keywords: maternal obesity, leptin, hippocampus, GABA, Glutamate

Remerciements

Faire cette thèse m'aura permit de réaliser une partie de mon rêve et d'avoir vécu une expérience exceptionnelle, si c'était à refaire je le referais les yeux fermés. J'ai pu vivre des moments enrichissants que ce soit sur le plan scientifique ou humain grâce aux personnes qui m'ont soutenu tout au long de cette aventure.

J'ai toujours eu des difficultés à exprimer mes sentiments, mes émotions, donc je profite de ces pages pour les exprimer du mieux que je peux, car je tiens à remercier sincèrement et exprimer ma gratitude à celles et ceux qui m'ont accompagné lors de ces quatres années, car sans vous, jamais je n'aurais pu accomplir ce travail, et j'espère que ces mots vous atteindront.

Mes premiers remerciements vont à mon directeur de thèse, Jean-Luc GAÏARSA, jamais je n'aurais imaginé avoir la chance de faire une thèse avec une personne aussi exceptionnelle que toi. Merci infiniment pour ta gentillesse, ta patience, ta bonne humeur perpétuelle, ta disponibilité en tout temps qui m'a permis d'aimer plus passionnément la science et la recherche et de m'amuser pendant cette thèse. Nos discussions scientifiques, ta passion pour la science, ta bienveillance en toute situation (que ce soit lors de bonnes nouvelles ou durant les galères) m'ont permis de grandir scientifiquement et m'ont toujours motivé à m'améliorer, et pour cela je te remercie infiniment.

Merci de m'avoir fait confiance une première fois pendant le stage de M2 mais aussi durant cette thèse, merci pour tes encouragements et ton aide.

Je n'oublierais pas les conversations et tous les bons moments que l'on a pu avoir que ce soit dans le bureau ou bien pendant le patch.

Je suis extrêmement fière d'avoir eu le privilège d'avoir pu faire cette thèse avec toi, du fond de mon cœur, je t'en serais toujours reconnaissante de m'avoir accordé ta confiance sur ce projet.

Un énorme merci à Yasmine, tout d'abord pour m'avoir accompagné lors de mon stage de M2, de m'avoir partagé ta passion, ta force, ta bonne humeur et ton humour. Le jour de ta soutenance, j'étais si heureuse et fière pour toi, j'espère que tu le seras quand je serai devant le pupitre.

Ce fut un vrai plaisir d'avoir pu travailler avec toi, de discuter de science ou de sujets de tous les jours ! Si un jour tu montes un laboratoire de recherche, je sais que les autres labos

trembleront devant toi. Je te souhaite de réussir tous tes projets et surtout de ne jamais oublier que le gras (et surtout la leptine) c'est la vie !

Un autre grand merci pour Diabé ! Merci pour les moments que l'on a partagés, pour ce que tu m'as appris, nos discussions que ce soit dans le bureau ou en electrophy. Merci pour ta gentillesse, ton aide, ta relation amour-haine pour la climatisation ! Jamais je n'oublierais cette image de toi bonnet et moufles en patch et nos petits concours de qui aura le plus de cellules en iso.

Jean-Luc, Yasmine, Diabé, je vous remercie du fond du cœur de m'avoir accueilli dans l'équipe, de m'avoir accompagné, d'avoir rigolé avec vous. Grâce à vous, j'ai passé une thèse géniale et c'est une chance énorme que j'ai eu.

Je remercie aussi les personnes dont j'ai eu la chance d'encadrer: Aline et Domitille. J'espère avoir réussi à vous faire aimer l'électrophysiologie et le gras ! Je vous souhaite de réussir et de faire des thèses qui vous plaisent et d'être aussi bien entourées que je l'ai été.

Un remerciement spécial pour ma stagiaire préférée, Cloé. Ces 6 mois passés ensemble furent intenses en émotions et en rebondissements mais j'en garderai toujours un excellent souvenir. Ta détermination, ta force, ton humour, ton envie de bagarre perpétuel m'ont aidé à avancer dans la thèse et m'ont poussé à m'améliorer. C'était vraiment trop bien de t'encadrer, de passer du temps avec toi et les souris et de te voir découvrir toutes les joies de l'electrophy.

J'aimerais remercier toute l'équipe de m'avoir accueilli, pour leurs conseils, et leurs remarques pertinentes qui m'ont permis d'avancer le long de ma thèse et pour tous les pains au chocolat (chocolatine chez moi) partagés lors des labmeetings, merci Françoise Muscatelli, Clément Menuet, Christian Gestreau.

Merci à Valery Matarazzo et Christophe Porcher qui ont été mes professeurs ici à Marseille et qui m'ont motivé à vouloir faire de l'enseignement, j'ai énormément apprécié cette expérience, ce fut très enrichissant.

Un merci très spécial pour Igor Medyna, pour ta gentillesse, toujours présent pour m'aider quand mon poste de patch avait des soucis inconnus. Merci énormément pour tes gentils mots d'encouragement, tes conseils et ta bonne humeur si communicative et contagieuse !

Un autre merci à Fabienne Schaller, une personne exceptionnelle, une danseuse hors-pair et si drôle. J'ai passé de très bons moments à discuter avec toi !

Comment ne pas remercier les doctorants de l'équipe qui m'ont soutenu, conseillé, patiemment supporter de m'entendre râler inlassablement sur les problèmes de souris, le patch ou juste m'écouter dire des bêtises en permanence. Un énorme merci à Felix, Marie-Sophie, Ambre, Ugo, Masha, Mira d'avoir été là pour moi à n'importe quel moment de ma thèse.

Merci pour tous les moments de fous rires que l'on a pu avoir, les moments de soutien et d'écoute, je suis très heureuse de vous connaître, vous êtes des personnes et des scientifiques géniaux.

J'aimerais ajouter un merci très spécial à Masha et Ugo: Tout d'abord, Masha, si tu savais comme je suis si heureuse d'avoir pu partager le bureau avec toi. J'ai adoré venir tôt le matin et te voir être déjà là, toujours là que ce soit pour discuter de sujets intelligents comme très débiles. Merci pour tous les fous rires qu'on a eu que ce soit dans ta pièce, dans la casquette, en patch, dans le bureau ou n'importe où dans le labo. Tu es une personne exceptionnelle, adorable et avec l'accent le plus chantant de tout le labo. J'ai réellement passé de super moments avec toi et je sais que je ne les oublierais pas (surtout le Limoncello de ta grand-mère !). Merci pour toutes les fois où tu m'as aidé, fais rire, écouter.

L'autre merci va à Ugo (à lire UGOOOOOOOOO) ! J'ai eu un réel plaisir à apprendre à te connaître pendant ces années. Merci pour tous les énormes fous rires qu'on a pu avoir ensemble, s'il y a bien quelqu'un au labo capable de me faire rire et me remonter le moral en un rien de temps c'est bien toi. J'ai eu d'excellentes discussions avec toi que ce soit en relation avec le travail ou juste des sujets randoms. Tes superbes imitations et jeux de mots légendaires vont me manquer !

Toi aussi tu es une personne exceptionnelle et je n'oublierais pas les moments que l'on a partagés.

Sache que je retiens nos idées de startup de génie, donc si nos projets ne déroulent pas comme prévu, on pourra monter de grands projets !

Grâce à vous Masha et Ugo, j'ai tellement ri pendant ces dernières années de thèse, je vous adore tous les deux et ça va me manquer de ne plus travailler avec vous. J'espère que vous n'oublierez pas votre tata mélanie préférée.

J'aimerais maintenant remercier un groupe de personnes pour qui j'ai une gratitude et un amour infini, ma safe place, toujours présente pour moi. Un merci du fond de mon cœur pour Maud, Lucie, Cloé, Olivier, Zelda, Marie-Sophie, Félix, Emma.

J'ai énormément ri, partagé beaucoup de très bons moments avec vous ma petite mauvaise troupe. Grâce à vous, je sais ce que c'est que d'avoir des enfants en bas âge (par rapport au mien évidemment), vous êtes mes bébous ! Vous êtes des supers personnes et je vous adore.

Maud, Lucie, Cloé sachez que même si je ne l'ai jamais vraiment exprimé de manière franche, je vous aime sincèrement. Je n'ai pas les mots pour réellement exprimer ma gratitude éternelle envers vous. Vous m'avez soutenu inconditionnellement pendant cette thèse que ce soit dans les très bons et mauvais moments. Merci pour toutes les soirées que l'on a pu faire, les fous rires, les moments papotage au labo. Vous m'avez toujours acceptées telle que je suis, écoutées quand j'en avais besoin, suivie (ou presque) dans mes idées de génie absolument farfelues (ou presque). Vous me faites toujours rire, j'adore discuter avec vous trois de science, et je sais que vous allez faire une superbe thèse. Vous faites parties de celles qui me comprennent réellement, mon cocon safe et reposant. Sans vous je ne sais pas ce que je serais devenue, et c'est aussi un vrai bonheur de partager avec vous une amitié féline entre l'enfant divin qui est Horus et votre bébé Luffy, ce duo légendaire. Sachez que je vous aime d'amour mes vies.

Comment ne pas remercier les doctorants et ancian doctorants qui m'ont gentiment acceptés parmis eux au labo, que ce soit pour gamer comme des geeks puants ou boire des coups ou juste discuter. Un énorme merci à Célanie, Alex, Louison, Vinca, Léa, Thomas, Kenza. J'ai passé d'excellents moments avec vous, entre les discussions farfelues, les fous rires, les partages de moments de galères. Merci de m'avoir accepté parmis vous la troubadoure que je suis. Vous avez tous une petite place dans mon cœur.

Je voudrais aussi remercier tous le doctorants avec qui j'ai pu partager quelques moments au labo que ce soit dans le patio ou dans les couloirs.

J'aimerais particulièrement remercier Francesca, Hélène, Céline, Emilie, Aurélie et Emmanuelle de m'avoir fait confiance pour les ateliers de vulgarisation grâce à vous j'ai pu faire découvrir l'électrophy déguisée en souris à des enfants de 10 ans. Vous êtes toutes des personnes adorables et je vous adore !
Merci de m'avoir aidé dans mon projet mais aussi de m'avoir fait beaucoup rire au labo.
Un autre merci à Quénol, Elodie et Victor, d'avoir géré mes souris et d'êtres de superbes personnes.

J'aimerais aussi remercier mes amis en dehors du labo, Alexis, Agathe, Marie et Thomas du master, déjà de m'avoir soutenu pendant nos années de master et la thèse. Je vous adore tous et jamais je n'oublierais tous les moments passés ensembles, en vacances, à la plage, au bar.

Un merci très spécial pour moi envers toi Ana, ma sœur dans la neurodivergence. Tu es l'amie la plus précieuse que j'ai et je t'aime très fort. Tu m'as toujours soutenue quelque soit les épreuves que j'ai pu passé, toujours présente quand j'en avais besoin pour juste papoter de la vie, de nos intérêts spécifiques ou de rire. Tu as toujours su me réconforter, me comprendre dans mes joies et peines et dans nos neurodivergences.

Cette dernière section est pour ma famille, plus particulièrement mes parents et mes frères et sœurs. Cette thèse vous est dédiée car sans vous je n'aurais jamais pu arriver jusque là.
Un merci infini à vous maman et papa, vous m'avez toujours soutenu dans mes projets, je vous aime du fond de mon cœur.Vous m'avez toujours poussé à ne pas perdre espoir et toujours y croire, et je vous en suis redevable. J'espère que vous êtes fiers de moi

Merci à toi mon petit frère d'amour préféré Kiki, de m'avoir aussi soutenu, pour ta curiosité sur ce que j'ai fait pendant ma thèse, de m'avoir écouté me plaindre, et d'être toujours là pour moi. Je sais parfaitement que tu feras une thèse de zinzin en maths et que tu deviendras un enseignant chercheur de fou. Merci à Céline, tu es de la famille pour moi et sache que je t'adore et j'aimerais aussi te remercier de m'avoir soutenu pendant ces années. Je vous aime très fort tous les deux.

Merci aussi à mes autres frères et sœurs : Jeanine, Paméla et Philippe ainsi que les membres de vos familles. Merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années, et d'être présent pour ce moment important de ma vie.

Ces derniers remerciements s'adresse aux stars de ce projet de thèse : les souris. On dirait pas comme ça mais je partage beaucoup de points communs avec mes souris : le gras (malheureusement), la préférence pour l'obscurité, la sensibilité aux sons et odeurs et évidemment quelques connections défectueuses dans nos cerveaux. J'ai adoré voir mes souris grandir, les regarder devenir obèses et même si elles m'ont mis des croquettes dans les roues, je les remercie.

"Once the right path is followed, discoveries in limitless number will rise from the growing stock of human knowledge" Francis Bacon

Table des matières

Affidavit 2
Affidavit 3
Liste de publications et/ou brevets et participation aux conférences 4
Résumé 5
Abstract 6
Remerciements 7
Table des matières 12
Table des figures 14
Introduction 23
1. L'empreinte périnatale 24
2. L'obésité 26
2.1. Définition 26
2.2. Prévalence de l'obésité et du surpoids 27
2.2.1. Dans le monde 27
2.2.2. En France 29
2.3. Etiologie de l'obésité 31
2.3.1. Le tissu adipeux 32
2.4. Les complications liées à l'obésité 35
2.4.1. Les troubles métaboliques 36
2.4.2. Troubles mentaux 36
2.4.3. Autres troubles 37
3. L'obésité maternelle 38
3.1. Prévalence 38
3.2. Complications de l'obésité maternelle 39
3.3. Impact de l'obésité maternelle sur la descendance 42
3.3.1. Obésité infantile 43
3.3.2. Développement de maladies développementales 44
3.4. Les modèles animaux d'obésité maternelle 47
3.4.1. Les régimes obésogéniques 47
3.4.2. Conséquences de l'obésité sur les modèles murins 51
4. La leptine 59
4.1. Histoire de la leptine 59
4.2. Le gène de la leptine 60
4.3. Structure protéique de la leptine 61
4.4. La synthèse de la leptine 62
4.4.1. Régulation de la synthèse de la leptine 62

4.4.2. Sécrétion rythmique 63
4.4.3. La prise alimentaire 64
4.4.4. Autres facteurs de régulation 65
4.5. Les récepteurs de la leptine 66
4.5.1. Le gène *db* 66
4.5.2. Les voies de signalisation 68
4.6. La leptine dans le système nerveux central 70
4.6.1. Transport de la leptine 70
4.6.2. Leptine et hypothalamus 72
4.6.3. Leptine et Hippocampe 75
4.6.4. Leptine et Tronc cérébral 77
4.6.5. Leptine et le système nerveux sympathique 77
4.6.6. Leptine et reproduction 78
4.7. Les pathologies associées à la leptine 79
4.7.1. Résistance à la leptine 79
4.7.2. Le diabète 80
4.7.3. Les maladies cardio-vasculaires 81
4.7.4. Troubles neurologiques 81
4.8. Fonctions développementales 83
4.8.1. Production de la leptine pendant le développement 83
4.8.2. Régulation développementale des récepteurs de la leptine 88
4.8.3. Fonction neurotrophique de la leptine 89
4.9. Troubles neurodéveloppementaux 93
4.9.1. Les troubles du spectre autistique 93
Objectifs de la thèse **95**
RESULTATS **96**
DISCUSSION **160**
Références **174**

Table des figures

Figure 1 : *Image aux rayons-X de la répartition de la masse graisseuse chez une femme saine et une femme obèse* 27

Figure 2 : Estimation de la prévalence de l'obésité dans le monde en 2022 28

Figure 3 : Prévalence de l'obésité infantile chez des individus âgés de 5 à 19 ans dans le monde en 2022 29

Figure 4 : Évolution de la prévalence de l'obésité par groupes d'âge en France, Obépi- Roche (Fontbonne, 2020). 30

Figure 5 : Distribution des tissus adipeux chez l'homme et la souris (Torres Irizarry, 2022). 34

Figure 6 : Dérégulations du tissu adipeux et développement de comorbidités (Adapté de Upudhyay, 2018) 35

Figure 7 : Prévalence des femmes enceintes obèses dans le monde en 2014 (Strauss, 2021. 38

Figure 8 : Prise de poids gestationnelle optimale selon l'IMC des femmes souhaitant procréer (Langley-Evans, 2022) 39

Figure 9 : Complications liées à l'obésité maternelle pendant la grossesse (Langley-Evans, 2022) 41

Figure 10 : Dysfonctionnement placentaire lié à l'obésité maternelle (Louwen, 2024) .. 43

Figure 11 : Représentation schématique des mécanismes potentiels impliqués dans les effets de l'obésité maternelle sur le développement de troubles neurodéveloppementaux (Rivera, 2015) 46

Figure 12 : Mécanismes liés à l'obésité maternelle pouvant induire des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant (Edlow, 2016). 47

Figure 13 : Différents régimes obésogéniques permettant d'étudier les effets de l'obésité (Bastias-Pérez, 2020) 51

Figure 14 : Conséquences de l'obésité maternelle murine sur la programmation foetale et les changements placentaires (Rodrigo, 2022) 53

Figure 15 : Modifications cellulaires trouvées dans le cerveau de la descendance nées de mères obèses (Urbonaite, 2021). 57

Figure 16 : Représentation schématique du gène d'expression de la leptine jusqu'à sa synthèse protéique (De Prolo, 1998) 60

Figure 17 : Structure tridimensionnelle de la leptine (Zhang, 1997) 61

Figure 18 : Relation de proportionnalité entre les taux de leptine sérique et le pourcentage de graisse corporelle. Mesure de la concentration des taux de leptine en fonction de la graisse corporelle chez 136 sujets de poids normal et 139 sujets obèses. (Considine 1996) 63

Figure 19 : Profil de sécrétion de la leptine chez des hommes et femmes sains et obèses sur 24 heures (Saad, 1998) 64

Figure 20 : Les différentes formes du récepteur de la leptine (Friedmand & Halaas, 1998)... 66

Figure 21 : Voies de signalisation activées par la leptine (Münzberg, 2024) 70

Figure 22 : Mécanismes de transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique au niveau de l'éminence médiane (Münzberg, 2024). 72

Figure 23 : Expression des récepteurs de la leptine dans l'hypothalamus et tronc cérébral (Münzberg, 2024)..... 73

Figure 24 : Contrôle de la satiété dans le noyau arqué de l'hypothalamus (Valassi, 2008)..... 74

Figure 25 : Circuits neuronaux impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique (Münzberg, 2024)...... 75

Figure 26 : Expression de l'ARNm du récepteur de la leptine dans l'hippocampe et le cortex piriforme. (Huang, 1996) Photomicrographie de coupes transversales de 50 micromètres de cerveau de souris C57BL/6J...... 76

Figure 27 : *Concentration de la leptine chez des femmes enceintes selon le trimestre de grossesse (Adapté de Hardie, 1997).*..... 84

Figure 28 : Evolution de la concentration de la leptine au cours de la vie chez l'Homme (Kim, 2020).. 85

Figure 29 : Concentration de la leptine plasmatique chez différentes espèces animales pendant la gestation, la parturition et la lactation. (Adapté de Bonnet, 2002)...... 85

Figure 30 : Concentration de la leptine plasmatique en fonction du poids chez les souriceaux après la naissance (Okere & Chuma, 2019)...... 87

Figure 31 : Expression de l'ARNm du récepteur de la leptine dans un embryon de souris par hybridation in situ (Hoggard, 2000)..... 88

Figure 32 : Séquence développementale du GABA (Nardou, 2013..... 92

Figure 33 : Expression des ARNm de BDNF et TRKB dans l'hippocampe de souris mâles et femelle ND et DIO (résultats préliminaires).....163

Figure 34 : Voies de signalisation du BDNF dans la synaptogénèse (Park & Poo, 2013).....164

Figure 35 : Test d'acquisition des réflexes sensori-moteurs (surface righting, walking pattern, eye opening) chez des souriceaux nés de mères ND et GL. Les résultats sont exprimés en pourcentage de souriceaux présentant le réflexe sensori-moteur mature. (Résultats préliminaires). 169

Liste des abréviations

A

AKT : Protéine kinase B
AMPAR : Récepteur AMPA
AMPK : AMP-activated Protein Kinase
ARC : Noyau Arqué
ARNm : Acide Ribonucléique Messager
AgRP : Agouti-Related Peptide

B

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BAT : Tissu Adipeux Brun

C

CA1 / CA3 : Cornes d'Ammon
CCK : Cholécystokinine
CHR1 / CHR2 : Cytokine Receptor Homology Domain 1 / 2
CRO : Corticotropine
CVO : Organes Circumventriculaires

D

DIO : Diet-Induced Obesity
DIV : Days In Vitro
DMH : Noyau Dorsomédian de l'Hypothalamus
DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5e édition
DoHaD : Developmental Origins of Health and Disease
Db/db: modèle murin déficien en récepteurs de la leptine

E

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase
Egaba : Potentiel d'inversion du GABAa

F

FN III : Domaine de type Fibronectine III
FOXO1 : Forkhead box protein O1

G

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique
GABAA-PSC : Courant post-synaptique inhibiteur médié par GABAa
GABAa : Récepteur GABA de type A
GluN2A / GluN2B : Sous-unités du récepteur NMDA
Glut-PSC : Courant post-synaptique excitateur glutamatergique
GWAS: Genome-Wide Association Study

H

HPC : Hippocampe
HFD : High Fat Diet
HSD: High Sugar Diet
HFHS: High Fructose High Sugar Diet

I

IKK : IκB Kinase
IL-6 / IL-12 / IL-15 : Interleukines 6, 12, 15
IMC : Indice de Masse Corporelle

IRS : Insulin Receptor Substrate

J

JAK2 : Janus Kinase 2
JNK : c-Jun N-terminal Kinase

K

KCC2 : K+-Cl- Cotransporter 2

L

LEP : Gène de la leptine
LEPRb : Récepteur de la leptine (isoforme longue)
LHA : Aire Hypothalamique Latérale
LIF : Leukemia Inhibitory Factor
LTP : Long-Term Potentiation
LTD : Long-Term Depression

M

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MCH : Melanin-Concentrating Hormone
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

N

ND : Normal Diet
NEFA : Non-Esterified Fatty Acids
NKCC1 : Na+ K+ Cl- Cotransporter 1
NL2 : Neuroligin-2
NMDA / NMDAR : Récepteur N-Methyl-D-Aspartate
NPY : Neuropeptide Y

NTD : N-Terminal Domain
NTS : Noyau du Tractus Solitaire

O

Ob : Gène de la leptine
ObRb : Récepteur de la leptine (isoforme longue)
ObRa / ObRc / ObRd / Obrf : Récepteur de la leptine (isoforme courte)
ObRe : Récepteur de la leptine (isoforme soluble)
OSR1 : Oxidative-Stress Responsive Kinase 1
OM : Obésité Maternelle
OXT : Ocytocine

P

PB : Noyau Parabrachial
PFA : Région périfornicale
PFC : Cortex Préfrontal
PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase
POA : Aire Préoptique
POMC : Proopiomélanocortine
PP1 / PP2 : Protéines Phosphatases 1 et 2
PTP1B : Protéine Tyrosine Phosphatase 1B
PVN : Noyau Paraventriculaire

R

RPa : Noyau du Raphé Pallidus
RTH : Ratio Taille/Hanche

S

S6K : Ribosomal Protein S6 Kinase
SC : Collatérales de Schaffer

SHB1 : Src Homology 2 B Adaptor Protein 1
SHP2 : Src Homology Phosphatase 2
SNC : Système Nerveux Central
SOCS3 : Suppressor of Cytokine Signaling 3
SPAK : SPS1-related proline/alanine-rich kinase
STAT3 / STAT5 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3 / 5

T

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRH : Thyrotropin-Releasing Hormone
TRKB : Tropomyosin Receptor Kinase B
TSA : Troubles du Spectre Autistique

V

VMN : Noyau Ventromédian de l'Hypothalamus
VTA : Aire Tegmentale Ventrale

W

WNK : With No K (lysine) Kinase
WT : Wild Type

Introduction

1. L’empreinte périnatale

Pendant des années, il a été couramment admis que le patrimoine génétique détermine inéluctablement la santé ou la prédisposition aux maladies d’un individu. Le paradigme selon lequel les maladies non transmissibles (telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2) résultent de l'interaction entre les gènes et le mode de vie d’un individu a connu une évolution significative depuis les années 1990. Il est désormais largement admis qu'une approche prenant en compte le parcours de vie constitue une perspective plus pertinente pour comprendre la santé. Ainsi, le risque de développer une pathologie à tout moment de la vie est déterminé par l'interaction complexe entre les facteurs génétiques et les expositions cumulées aux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement tout au long de l’existence.

Le concept selon lequel les expositions précoces influencent le risque de maladies à long terme est désigné sous le terme de programmation développementale ou empreinte périnatale. Parmi les facteurs environnementaux impliqués, on retrouve la sur-nutrition maternelle, le tabagisme, les polluants, les drogues, le stress maternel, ainsi que les infections.

Les travaux du docteur Barker et de ses collaborateurs ont établi les premières bases de l’empreinte périnatale. En 1986, une étude géographique en Angleterre et au Pays de Galles met en lumière une corrélation positive entre les taux de mortalité infantile pendant les années 1921-1925 et le taux de mortalité par cardiopathies ischémiques chez les adultes entre les années 1968-1978 qui est particulièrement fréquente dans les zones pauvres en Angleterre et au Pays de Galles. Ainsi, Barker suggère que des mauvaises conditions de vie et une nutrition infantile inadéquate augmentent le risque de développer des maladies cardiovasculaires à l’âge adulte (Barker & Osmond, 1986). Plus tard, des études rétrospectives, menées dans le Hertfordshire, révèlent que les hommes ayant un faible poids à la naissance et à l'âge d'un an présentent un risque plus élevé de décès par cardiopathie ischémique (Barker, 1989). Parallèlement, des analyses de cohortes nationales ont mis en évidence une relation inverse entre le poids de naissance et la pression artérielle chez les enfants de 10 ans et les adultes de 36 ans, suggérant que l'environnement intra-utérin a un impact durable sur la régulation de la pression artérielle (Barker & Osmond, 1989). L'étude de la cohorte d'Helsinki permet d’approfondir ces découvertes en associant un faible poids de naissance à un risque accru de cardiopathie ischémique, de diabète de type 2 et d'hypertension. Elle souligne que la croissance infantile et la prise de poids pendant l'enfance modulent ces associations (Barker & Osmond, 2002). Une synthèse de ces travaux confirme la robustesse de ces liens et a exploré les mécanismes biologiques sous-jacents, tels que la plasticité développementale (Barker, 2004).

L'ensemble de ces études souligne l'importance primordiale de l'environnement précoce, y compris la période fœtale et la petite enfance, dans la détermination de la santé à l'âge adulte et du risque de développer des maladies chroniques.

Le concept d'origine fœtale des maladies fut confirmé dans d'autres travaux : l'étude menée par Roseboom et ses collaborateurs s'intéresse aux effets à long terme d'une exposition prénatale à la famine néerlandaise de 1944 à 1945 sur la santé des adultes. L'étude suggère que la sous-nutrition maternelle à différents stades de la grossesse est associée à une tolérance au glucose réduite et à des niveaux accrus d'insuline à l'âge adulte. Notamment, une exposition à la famine durant les premiers mois de la gestation semble être liée à une altération de la sécrétion d'insuline. Bien que les résultats ne révèlent pas d'effets globaux de l'exposition à la famine sur la pression artérielle, une petite taille à la naissance est corrélée à une pression artérielle plus élevée à l'âge adulte. De plus, le rapport protéines/glucides dans l'alimentation maternelle durant le troisième trimestre de grossesse présente une corrélation inverse avec la pression artérielle de la progéniture. Par ailleurs, une exposition à la famine au milieu de la gestation est associée à une prévalence accrue de maladies obstructives des voies respiratoires, suggérant des altérations dans le développement des voies respiratoires pendant les périodes de croissance rapide (Roseboom, 2006).

En 2003 le concept d'origine fœtale des maladies évolue pour devenir l'Origine Développementale de la Santé et des Maladies (Developmental Origins of Health and Disease, DoHaD en anglais) dont le postulat est que l'exposition à un environnement néfaste pendant les phases de développement précoces allant de la préconception à la petite enfance peut altérer la santé d'un individu à l'âge adulte et induire le développement de maladies chroniques. Durant ces dernières années, le nombre de maladies associées aux DoHaD a augmenté, incluant différentes maladies non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires, diabète, maladies pulmonaires chroniques, certaines formes de cancer, et des troubles mentaux.

L'hypothèse des origines développementales de la santé et de la maladie (DOHaD) s'est d'abord concentrée sur les conséquences négatives de l'exposition à un apport nutritionnel sous-optimal et a fourni des preuves irréfutables que la sous-alimentation maternelle, le retard de croissance fœtale et le faible poids à la naissance étaient associés à un risque accru d'adiposité centrale, de résistance à l'insuline et de maladies cardiovasculaires à un âge plus avancé. Plus récemment, cependant, l'attention du domaine de la DOHaD s'est de plus en plus tournée vers l'identification de l'impact sur la progéniture de l'exposition à un apport excessif de nutriments au début de la vie.

2. L’obésité

2.1. Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé.

Pour évaluer l'accumulation de graisse corporelle, l'Indice de Masse Corporel (IMC) est calculé en divisant le poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres), exprimé en kg/m^2. Ainsi, l'OMS a défini des catégories de corpulences basées sur les valeurs d’IMC. Un IMC en dessous de 18.5 kg/m^2 correspond à un sujet maigre ou en insuffisance pondérale. Un IMC compris entre 18,5 et 25,0 kg/m^2 correspond à une corpulence normale. Pour un IMC situé entre 25 et 30 kg/m^2, un individu est considéré en surpoids, tandis qu'un IMC supérieur à 30 kg/m^2 indique une obésité.

L'obésité peut être classifiée en trois catégories : modérée (IMC 30-35 kg/m^2), sévère (35-40 kg/m^2) et morbide (>40,0 kg/m^2). Cependant, l'IMC est un marqueur de substitution de l'adiposité ; afin d'avoir un diagnostic plus précis, la mesure du tour de taille peut être prise.

Pour plus de précision, le ratio tour de taille et tour de hanche (RTH) peut être calculé car il permet de prendre en compte la répartition de la masse adipeuse entre les hommes et les femmes. Ce ratio doit être inférieur à 0.85 pour la femme et à 1 pour l'homme. En effet les hommes et les femmes ne développent pas la même forme d’obésité : les femmes ont ce que l'on appelle une obésité de type gynoïde (en forme de poire) avec une accumulation de graisse au niveau des hanches, tandis que les hommes développent une obésité androïde (en forme de pomme) caractéristique d'une accumulation de graisse au niveau de la région abdominale.

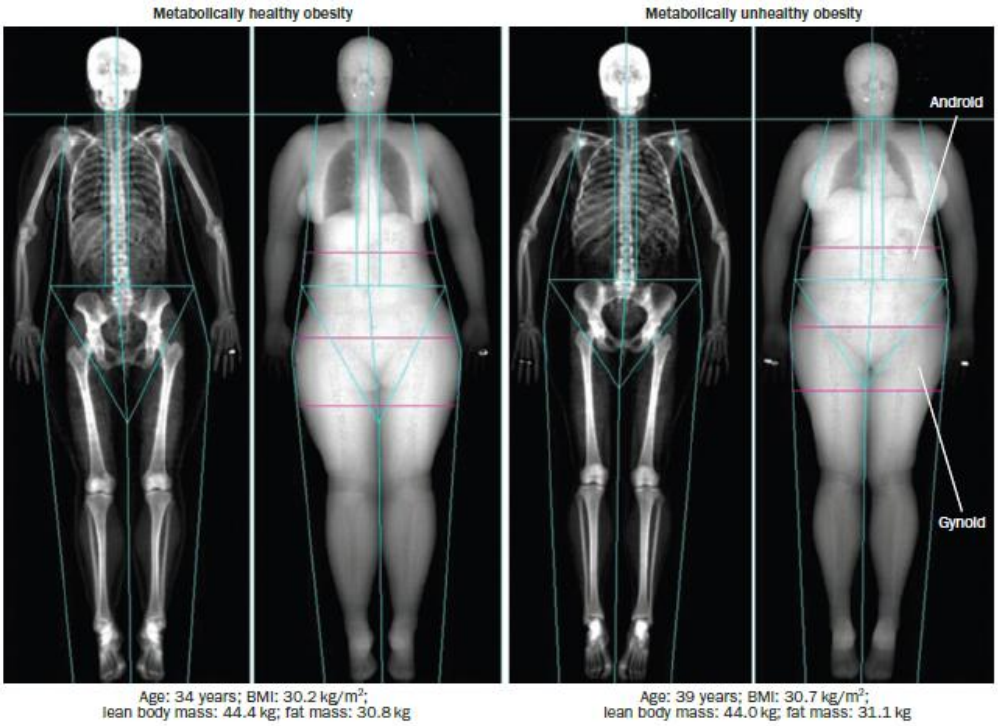


Figure 1 : *Image aux rayons-X de la répartition de la masse graisseuse chez une femme saine et une femme obèse. Une répartition gynoïde de la graisse (accumulation préférentielle au niveau des hanches et des cuisses) est nettement visible chez la femme métaboliquement saine, tandis qu'une répartition androïde (accumulation prédominante au niveau abdominal) est observée chez la femme métaboliquement non saine (niveaux élevés d'insuline). (Karpe, 2015)*

2.2. Prévalence de l'obésité et du surpoids

2.2.1. Dans le monde

En 1998, le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé est le premier document à décrire l'obésité comme une épidémie touchant les pays développés et les pays émergents. Cette épidémie se répand de manière progressive, avec une augmentation constante de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) des populations au cours des cinq dernières décennies. Depuis 1975, la prévalence de l'obésité a presque triplé à l'échelle mondiale. En 2015, 39 % de la population mondiale était obèse, soit près de 1,9 milliard de personnes. Les projections pour l'avenir suggèrent que la prévalence de l'obésité pourrait atteindre 50 % de la population mondiale, ou bien se stabiliser. Cette problématique affecte des individus de tous âges et de tous sexes, sans distinction.

Selon les données de la *NCD Risk Factor Collaboration (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC))*, la prévalence mondiale standardisée par âge de l'obésité chez les adultes montre une augmentation significative entre 1990 et 2022, tant chez les femmes que chez les hommes.

Chez les femmes, cette prévalence est passée de 8,8 % en 1990 à 18,5 % en 2022 et chez les hommes, elle a connu une hausse de 4,8 % en 1990 à 14,0 %. L'étude révèle que cette tendance à la hausse est effective dans la majorité des pays avec, en 2022, environ 504 millions de femmes et 374 millions d'hommes obèses dans le monde. En 2019, les prévalences les plus élevées étaient observées dans les régions d'Amérique et de l'Europe. Toutefois, la France affiche une prévalence d'obésité inférieure à la moyenne européenne. Dans certaines régions en développement, cette tendance à l'augmentation de l'obésité est particulièrement marquée.

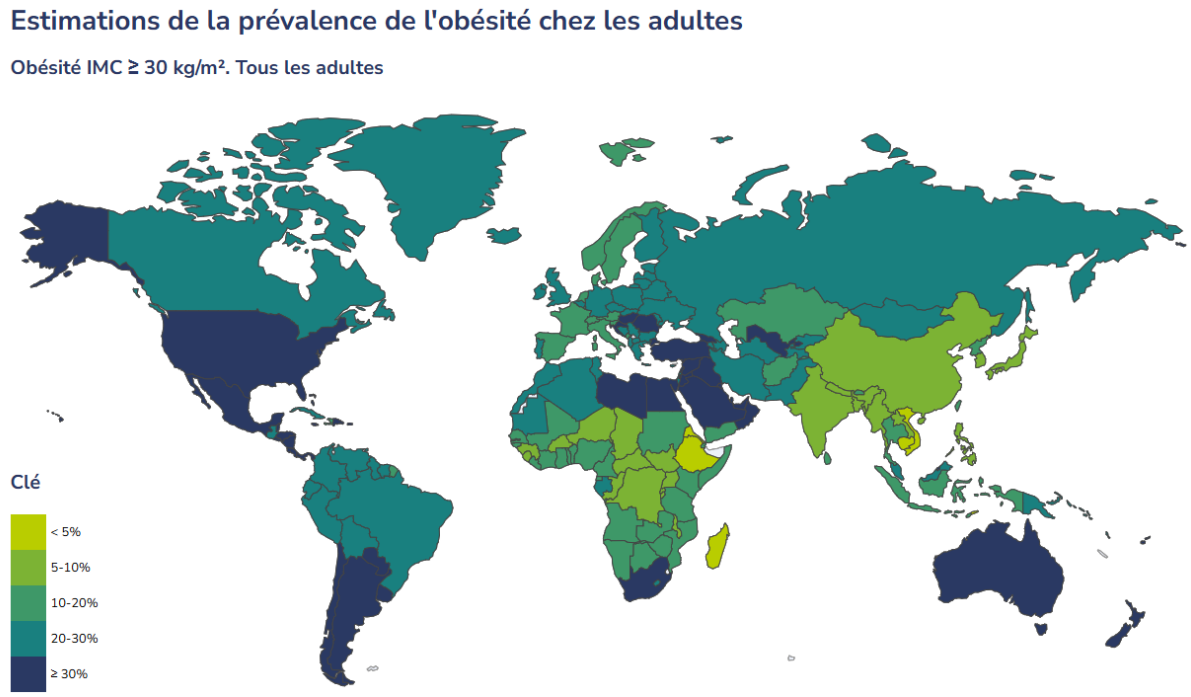


Figure 2 : Estimation de la prévalence de l'obésité dans le monde en 2022. (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC))

En 2023, l'OMS présente un rapport sur les niveaux et tendance de la malnutrition infantile chez les enfants âgés de 5 ans et moins. Ce rapport montre l'évolution du nombre d'enfants en surpoids entre 2012 et 2022. L'OMS indique que le nombre d'enfants en surpoids est identique dans différentes régions du monde durant cette période

La répartition du nombre d'enfants en surpoids varie également au sein d'un même continent en fonction du niveau de revenu des pays. Ceux classés à revenus faibles et/ou moyens présentent un pourcentage plus élevé d'enfants de moins de 5 ans en surpoids que les pays à revenus élevés. L'OMS vise à réduire ce pourcentage à moins de 5%.

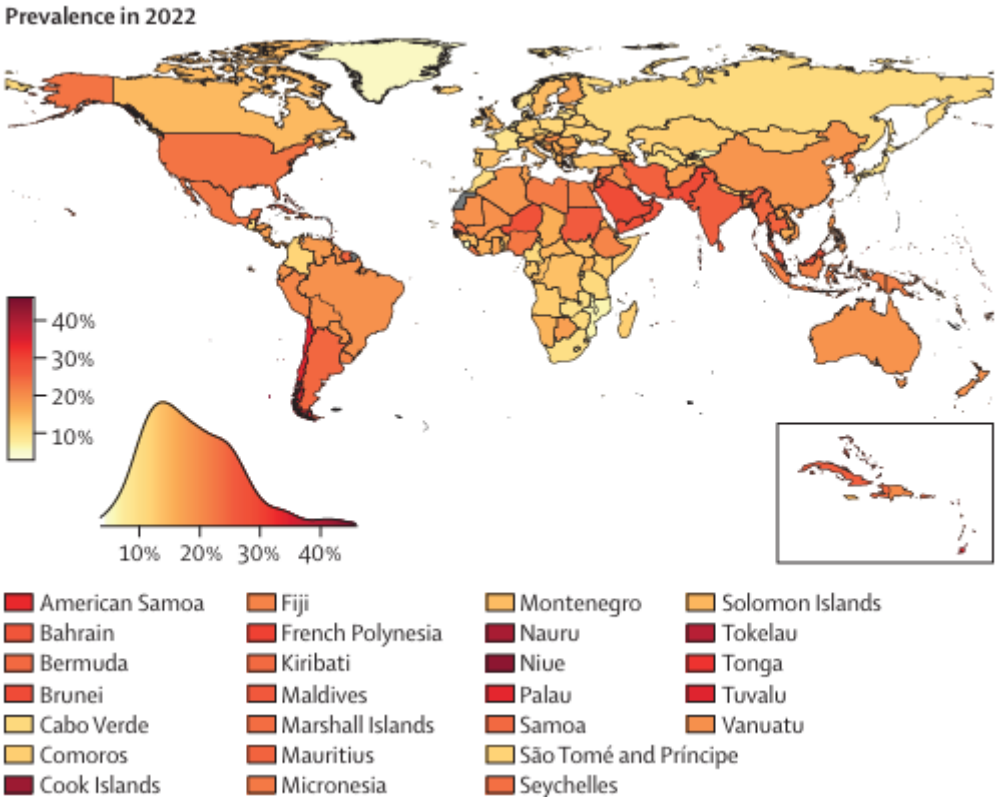


Figure 3 : Prévalence de l'obésité infantile chez des individus âgés de 5 à 19 ans dans le monde en 2022 (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC))

2.2.2. En France

Des études épidémiologiques nationales longitudinales Obépi-Roche (ObépiRoche, 2020), transversales Esteban (2015) et ENNS (2006) (Verdot, 2017) sont réalisées pour déterminer l'évolution de l'obésité et du surpoids dans la population française adulte et enfant sur de larges périodes.

Les études longitudinales ont démontré que la prévalence de surpoids avait rapidement augmenté entre les années 1997 (29.8%) et 2009 (31.6%). Suivi par l'apparition d'un plateau entre les années 2012 (32.3%) et 2020 (30.3%) (ObépiRoche, 2020).

Les études transversales démontrent une stabilité de la prévalence de surpoids entre les années 2006 (49% pour les deux sexes) et 2015 (54% pour les hommes et 44% pour les femmes) (Esteban, 2015; ENNS,2006)

La prévalence de l'obésité contrairement au surpoids a globalement et rapidement doublé entre les années 1997 et années 2020 passant de 8.5% à 17%. Cette augmentation rapide est principalement retrouvée chez les jeunes adultes âgés entre 18 et 24 ans. Elle fluctue de 5.4% en 2012 à 9.2% en 2020. Cette prévalence augmente dans toutes les tranches d'âge à l'exception de

la catégorie des 55-64 ans qui montre une diminution de 0.6% depuis 2009. En 2020, la prévalence de l'obésité, tout âge confondu, était de 16,7% pour les hommes et de 17.4% pour les femmes. (Obépi-Roche, 2020).

La prévalence de l'obésité chez les enfants âgés de 6 à 17 en France est en 2006 de 3.3% et de 3.6% en 2015. Globalement, l'obésité chez les enfants serait stable quel que soit le sexe (Verdot, 2017).

Ainsi, sur une période de 9 ans, en France, la prévalence du surpoids et de l'obésité s'est globalement stabilisée tant chez les adultes que chez les enfants. A contrario, une étude sur le plus long terme montre plutôt une augmentation de l'obésité notamment chez les plus jeunes même si une stabilisation du surpoids est observée.

Que ce soit au niveau mondial ou à l'échelle nationale, l'obésité affecte tous les sexes et toutes les générations. (Figure 4)

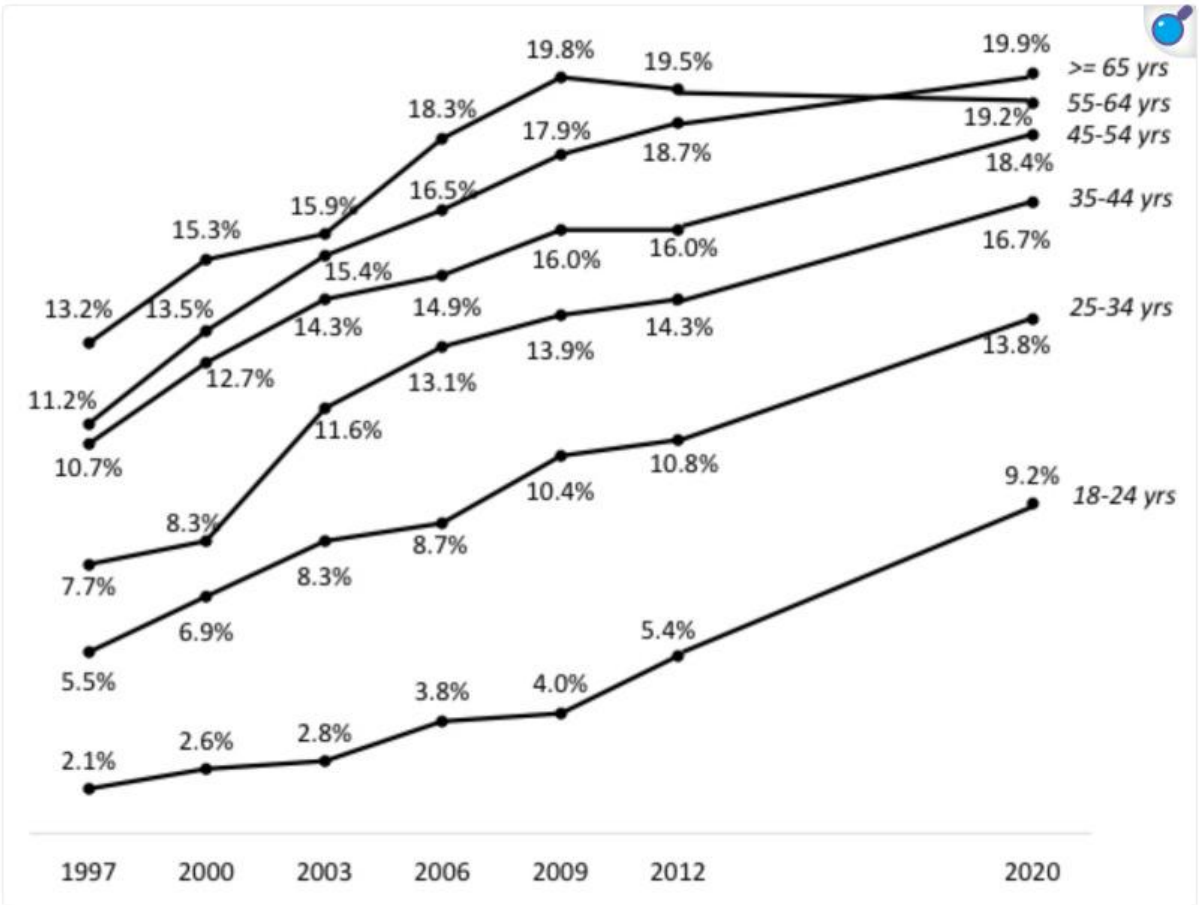


Figure 4 : Évolution de la prévalence de l'obésité par groupes d'âge en France, Obépi- Roche (Fontbonne, 2020).

2.3. Etiologie de l'obésité

Les facteurs qui conduisent à une prise de poids excessive ou à de l'obésité chez un individus sont multiples. Ces facteurs dits obésogènes sont d'origines différentes et sont classés en deux catégories distinctes : les causes modifiables et non modifiables.

La première cause de l'obésité est historiquement définie par l'association entre une prise alimentaire trop importante et une activité physique plus faible. L'organisme a besoin d'énergie afin de remplir toutes ses fonctions physiologiques, cette énergie est apportée par la consommation d'aliments. Ainsi, il existe une balance entre l'énergie apportée par la prise alimentaire et les dépenses énergétiques. Selon l'âge, le sexe et le niveau d'activité d'un individu, l'organisme a besoin d'un apport de calories moyen journalier afin de conserver cette balance. En moyenne, un enfant de 6 ans doit consommer entre 1000 et 1800 calories par jour, tandis qu'une personne adulte âgée de 19 à 60 ans a besoin d'environ 3000 calories.

Dans le cadre de l'obésité, cette balance énergétique est altérée à cause d'un stockage trop important d'énergie au niveau des graisses et d'une dépense insuffisante en énergie. Ce stockage excessif de réserve est généralement lié à une consommation trop importante de nourriture à haut indice calorique, riche en glucides simples et lipides saturés, et à un accès plus difficile à des aliments de qualité, notamment par une facilité d'accès à des aliments ultra-transformés (Zhang & Giovannuci, 2023). Une des premières conséquences de l'inactivité physique et des mauvaises habitudes alimentaires est le manque de sommeil. En effet, le sommeil a pour rôle de réguler le métabolisme du glucose et les fonctions neuroendocrines, le manque de sommeil induit une réduction de l'intolérance au glucose, réduction de la sensibilité à l'insuline, et une augmentation des niveaux de leptine, cortisol et ghréline (Grimaldi, 2014).

D'autres facteurs sont également pris en compte dans le développement de l'obésité comme la prise de médicament (antidépresseurs, antipsychotiques) (Dayabandara, 2017), certains perturbateurs endocriniens, un déséquilibre du microbiome intestinal, le statut socio-économique, l'ethnicité, le statut psycho-social (Masood & Moortht, 2023).

Ces facteurs obésogéniques individuellement ne sont pas les uniques causes de l'obésité, du fait de la complexité de cette pathologie, des facteurs génétiques et épigénétiques vont s'y ajouter.

Différents gènes ont été identifiés et jouent un rôle dans la prédisposition à l'obésité. Différents types d'obésité ont été déterminés selon les types de mutations : monogéniques,

polygéniques et syndromiques. Les mutations monogéniques résultent de la mutation d'un seul gène notamment impliqué dans la voie leptine-mélanocortine. Les caractéristiques de ce type d'obésité sont une hyperphagie et une obésité infantile. L'obésité polygénique résulte de la présence simultanée de plusieurs variants génétiques, qui ont un effet cumulatif. Plusieurs gènes sont associés à ce type d'obésité génétique tels que le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), l'insuline et FTO (Fat-Mass & Associated Gene). Le troisième type d'obésité est l'obésité syndromique, qui est associée à des troubles du développement et peut ou non s'accompagner d'un syndrome de malformation congénitale comme dans le cas du Syndrome de Prader-Willi (Dubern, 2022).

Les études d'association pangénomiques (GWAS, Genome-Wide Association Study) ont permis de mettre en valeur la présence d'au moins 10 loci prédisposant les individus à une obésité monogénique ou polygénique (Goodarzi, 2018). Les modifications épigénétiques peuvent aussi augmenter le risque de développer une obésité, affectant l'expression génétique sans modifier la séquence de l'ADN. Elles sont acquises par l'interaction avec l'environnement et peuvent être transmises à la descendance (Speliotes, 2010).

2.3.1. Le tissu adipeux

L'obésité et le surpoids se manifestent par une augmentation anormale ou excessive de masse graisseuse dans le corps qui survient principalement au niveau du tissu adipeux blanc (TAB).
Il existe deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux brun (BAT) et le tissu adipeux blanc, chacun ayant un développement, des localisations et fonctions différentes dans l'organisme. Le tissu adipeux blanc est un organe endocrine à fonction métabolique (Ahima & Flier, 2000; Frayn, 2003), il représente en moyenne 15 à 20% du poids corporel chez l'Homme et constitue l'un des tissus les plus abondants de l'organisme.
L'émergence de ces tissus est effective pendant le développement fœtal entre la 14 et la 16ème semaine de gestation sous forme d'un tissu conjonctif lâche indifférencié où les cellules vont se différencier en pré-adipocytes puis en adipocytes. À la 28ème semaine de grossesse, le tissu adipeux est dit mature et composé de cellules adipocytaires, de cellules de types fibroblastiques, pré-adipocytes, de cellules immunitaires et endothéliales (Berry, 2013).

Le rôle majeur du tissu adipeux brun est la régulation de la thermogenèse et des dépenses énergétiques. Ce tissu présente la capacité de générer de la chaleur via la phosphorylation oxydative non couplée qui permet aux nouveau-nés, mais aussi aux petits mammifères, de produire de la chaleur sans la génération de frissons (Trayurn, 2017; Aherne & Hull, 1966). Il a été longtemps admis que ce tissu n'était présent que chez le nouveau-né et qu'il disparaissait

chez l'adulte par la mise en place de la thermorégulation par le frisson, mais il a été démontré que des individus vivants dans des conditions de froid extrêmes possédaient encore du tissu adipeux brun (Blondin, 2014).
Que ce soit chez l'homme ou le rongeur, le tissu adipeux brun est majoritairement localisé dans la région interscapulaire. Les adipocytes qui composent ce tissu adipeux sont des cellules qui possèdent des petites gouttelettes lipidiques multiloculaires et un grand nombre de mitochondries. À noter que, chez le rongeur, le tissu adipeux brun permet d'améliorer le métabolisme lipidique (Carpentier, 2023).

À la différence d'autres organes, le tissu adipeux blanc est divisé en dépôts distincts chez l'Homme et le rongeur. Les adipocytes qui le composent possèdent une gouttelette lipidique unique et peu de mitochondries.
Les dépôts du tissu adipeux blanc sont classés en fonction de leurs localisations : sous-cutané (sous la peau) ou viscéral (autour des organes internes). Il peut aussi être retrouvé au niveau de la moelle osseuse, dans les régions orbitaires ou articulaires et dans certains tissus comme le tissu musculaire.

Le tissu adipeux sous-cutané (TASC ou SCAT) se situe dans les régions abdominales superficielles ou profondes de l'abdomen et dans la région glutéo fémorale chez l'Homme. Chez la souris, ce tissu est principalement localisé dans la zone inguinale postérieure et au niveau de la région axillaire supérieure (Torres Irizarry, 2022). (Figure 5)
Chez une personne de corpulence normale, environ 80% du tissu adipeux total est sous-cutané. Il est considéré comme le tissu adipeux physiologique dont le rôle est le stockage des lipides, la protection contre les dommages et pressions mécaniques et la protection contre les pertes de chaleur corporelles (Porter, 2009).

Le tissu adipeux viscéral (TAV ou VAT) se développe principalement autour des organes et se subdivise en sous-catégories selon les organes qu'il enveloppe, tels que : le tissu adipeux omental, mésentérique, rétropéritonéal, gonadique et péricardique. Ce tissu régule des fonctions métaboliques comme le métabolisme du glucose ou encore la lipolyse (Perrini, 2008 ; Schoettl, 2018).
Le tissu adipeux mammaire entoure les canaux épithéliaux producteurs de lait dans la glande mammaire. Pendant la lactation, ce tissu produit des lipides pour la synthèse du lait et influence l'invasion du cancer du sein (Zwick, 2019).

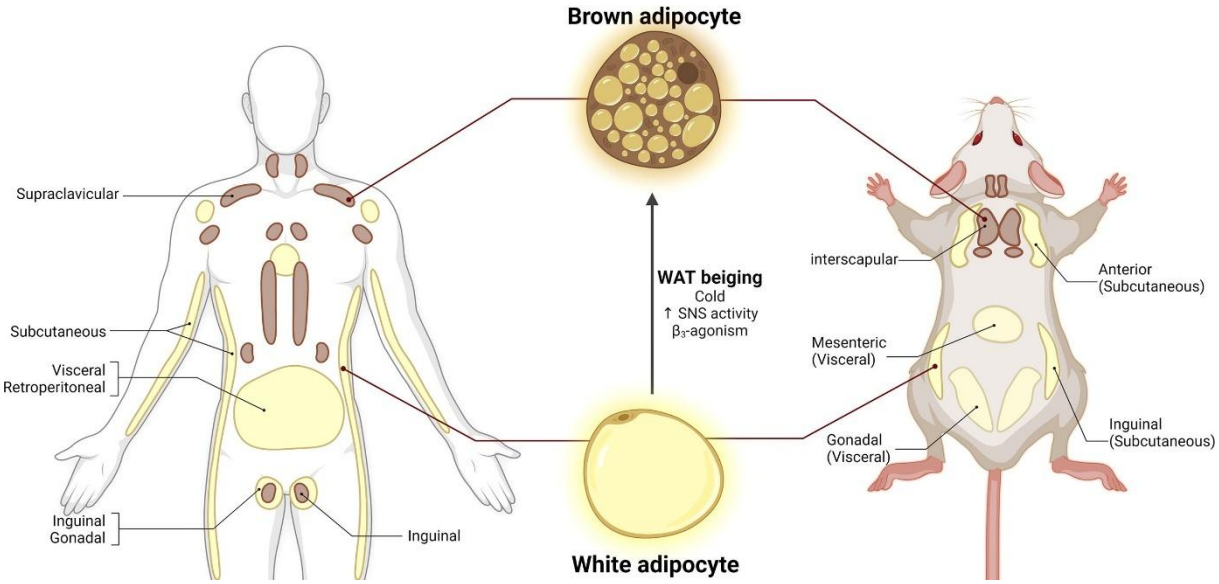


Figure 5 : Distribution des tissus adipeux chez l'homme et la souris (Torres Irizarry, 2022).

Le développement du tissu adipeux se fait par une hypertrophie ou une hyperplasie des cellules. Cela se traduit respectivement par une augmentation du volume des adipocytes par une augmentation de la vacuole lipidique ou une augmentation du nombre d'adipocytes. Dans le contexte de l'obésité, le tissu adipeux se distingue par une hyperplasie et hypertrophie plus importante des adipocytes qui sont accompagnées d'une infiltration de macrophages. La fonction des macrophages, initialement anti-inflammatoire, se transforme en réponse pro-inflammatoire, accompagnée d'une accumulation de sécrétion d'adipokines. Ce dysfonctionnement du tissu adipeux, appelé adiposopathie joue un rôle central dans l'apparition de maladies métaboliques liées à l'obésité comme la dyslipidémie (Bays, 2014, Upadhyay, 2018). (Figure 6)

La dyslipidémie se caractérise par une augmentation de la lipolyse (dégradation des lipides), et par la libération d'acides gras libres (AGL) dans la circulation. Vont suivre une lipotoxicité, accompagnée d'une forte concentration en triglycérides (TG) et d'une diminution de la concentration du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C).

Le tissu adipeux blanc joue un rôle important dans le stockage des réserves énergétiques mais sa fonction endocrine est primordiale dans la synthèse et libération de cytokines et adipokines qui permettent la régulation de la balance énergétique par le système nerveux central (SNC).

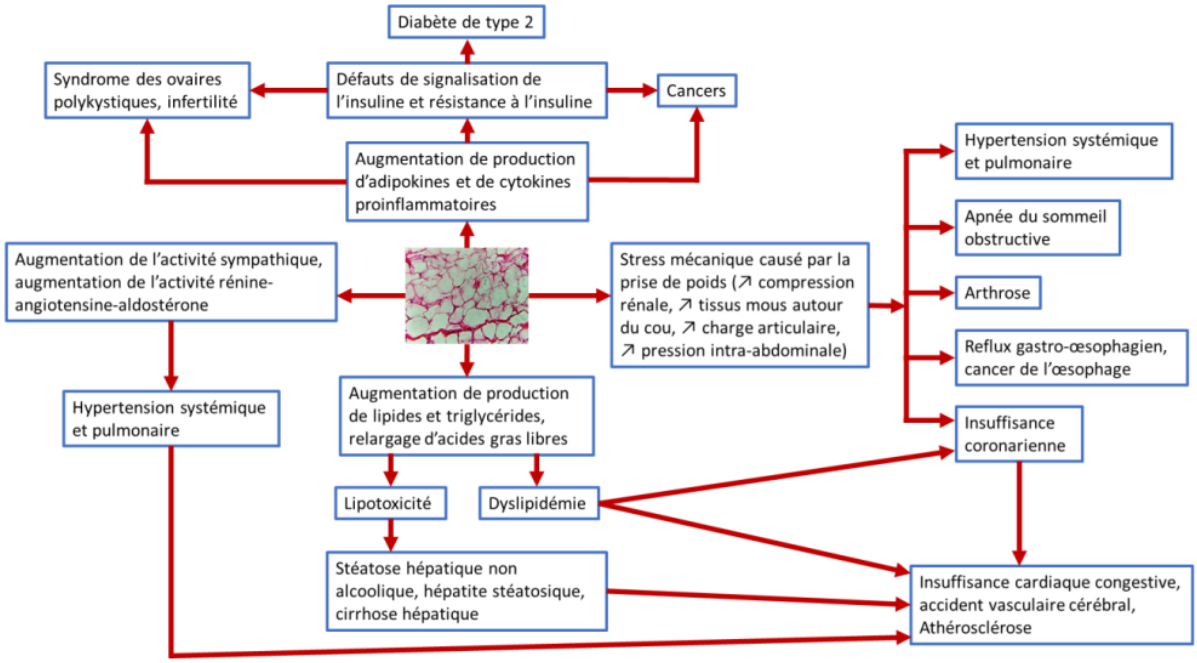


Figure 6 : Dérégulations du tissu adipeux et développement de comorbidités (Adapté de Upudhyay, 2018)

2.4. Les complications liées à l'obésité

L'obésité est un facteur de risque associé à un large éventail de comorbidités avec, par exemple, des maladies chroniques non-communicables telles que les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde). S'ajoutent également le diabète de type 2, les dyslipidémies (pathologies caractérisées par une perte sélective de tissu adipeux associées ou non à une insulinorésistance). On rencontre aussi des troubles respiratoires (apnée du sommeil, asthme), les troubles de la reproduction (syndrome des ovaires polykystiques, hypogonadisme), des troubles hépatiques, des troubles musculosquelettiques (l'arthrose) et certains cancers (sein, côlon, foie) (Figure 7) (Fruh, 2017 ; Upadhyay, 2018). Sont aussi associés des troubles psychologiques (dépression, troubles alimentaires, anxiété).

2.4.1. Les troubles métaboliques

L'obésité est associée à une augmentation de la mortalité, une augmentation de 5 kg/m² de l'IMC au-delà de 25 kg/m² est associée à une hausse d'environ 30 % de la mortalité globale (Hu, 2007). Une obésité modérée, avec un IMC compris entre 30 et 35 kg/m², réduit l'espérance de vie médiane de 2 à 4 ans, tandis qu'une obésité sévère (IMC entre 40 et 45 kg/m²) entraîne une diminution de 8 à 10 ans. Ce lien entre obésité et mortalité s'explique en grande partie par la résistance à l'insuline et les déséquilibres métaboliques.

L'obésité constitue un facteur clé dans le développement de la résistance à l'insuline (IR). Il s'agit d'un phénomène étroitement lié à l'accumulation de masse grasse viscérale. L'IR présente une forte corrélation avec la quantité de tissu adipeux viscéral, la masse grasse totale, l'IMC et le tour de taille (Zhang, 2015). Le tissu adipeux joue un rôle central dans la régulation métabolique, il libère divers médiateurs tels que les acides gras non estérifiés (NEFA), le glycérol, des cytokines pro-inflammatoires et des hormones comme la leptine et l'adiponectine. En situation d'obésité, l'augmentation excessive de ces molécules entraîne des perturbations de la sensibilité à l'insuline via plusieurs mécanismes (Kahn, 2006).

L'inflammation chronique, caractéristique de l'obésité, aggrave cette résistance à l'insuline. La libération de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF-α, l'IL-6 et la protéine chimio-attractante des monocytes-1 (MCP-1), active des voies inflammatoires dans le tissu adipeux, le foie et les muscles. Cette activation repose en grande partie sur l'activation des kinases JNK et IKK, qui vont favoriser la phosphorylation des IRS et stimuler l'expression de gènes pro-inflammatoires (Osborn & Olefsky, 2012).

L'obésité constitue un facteur de risque majeur dans l'émergence du diabète de type 2, par l'altération de la sensibilité à l'insuline qui touche principalement le foie, les muscles et le tissu adipeux. Pour compenser cette résistance à l'insuline, les cellules β pancréatiques augmentent leur sécrétion d'insuline afin de maintenir une glycémie stable. Chez les sujets en bonne santé, ces cellules possèdent une capacité d'adaptation qui leur permet d'augmenter leur volume et leur activité fonctionnelle en réponse aux besoins accrus. L'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), du tour de taille et du rapport taille-hanche est fortement corrélée au risque de développer un diabète (Power & Thomas, 2011).

2.4.2. Troubles mentaux

L'obésité et le surpoids sont considérés comme des facteurs à haut risques dans le développement de troubles mentaux et troubles neurodégénératifs comme les troubles de

l'humeur, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité, l'hyperphagie boulimique, les troubles liés au traumatisme (PTSD), le trouble bipolaire et la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Mazon, 2017; Curtis & Davis et al., 2014). La relation entre les troubles mentaux et l'obésité est complexe et bi-directionnelle, par exemple des changements d'habitude alimentaires peuvent influer la symptomatologie des troubles mentaux : par une modification de l'humeur et de même le développement de troubles neurologiques peut changer les habitudes alimentaires. Les personnes atteintes d'obésité ont un risque accru de 55% de développer un trouble dépressif dans le temps et les personnes dépressives ont un risque accru de 58% de devenir obèses (Rajan & Menon, 2017). La nourriture riche en graisse diminue la synthèse de la sérotonine, une hormone clé impliquée dans le développement de la dépression (Markowitz, 2008).

2.4.3. Autres troubles

L'obésité est associée à un risque accru de 44 % de maladies coronariennes et un risque accru de 69 % du risque d'AVC chez les personnes obèses. En outre, d'autres symptômes associés tels qu'une altération de la fonction endothéliale, une rigidification des vaisseaux sanguins, un stress oxydatif exacerbé et un état inflammatoire chronique de bas grade peuvent contribuer au développement de l'hypertension artérielle chez les personnes en surpoids (Kim, 2006).

L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est une affection fréquemment observée chez les personnes en situation d'obésité, sa prévalence est près de deux fois plus élevée chez les individus obèses que chez ceux ayant un poids normal. L'obésité est considérée comme un facteur clé dans le développement de l'AOS, notamment en raison du dépôt de tissu adipeux autour des voies respiratoires supérieures, du thorax et du tronc, ce qui entraîne une réduction de la capacité pulmonaire fonctionnelle (Zammit, 2010).

3. L'obésité maternelle

3.1. Prévalence

Entre les années 2010 et 2019, la prévalence mondiale de l'obésité maternelle est estimée à 16.3% : cela implique qu'une grossesse sur 6 est concernée par de l'obésité. Sur chaque continent, une augmentation de la prévalence de l'obésité chez les femmes enceintes a été observée. L'Amérique du Nord présente la prévalence la plus élevée (18% d'obésité et 47% d'obésité et surpoids) tandis que l'Asie présente la prévalence la plus faible (10.8% d'obésité et 28.5% d'obésité et surpoids).

Annuellement, cette prévalence a augmenté de 0.34% chez les femmes enceintes, l'estimation pour 2030 serait de 23.3% (Kent, 2024) (Figure 7)

En France, différentes études ont montré qu'en , la prévalence des femmes enceintes obèses était de 7.5% et de 9.9% en 2010 (Fuchs, 2017).

Globalement, la prévalence de l'obésité chez les femmes en âge de procréer ou enceintes augmente chaque année. Pour freiner cette montée que ce soit au niveau mondial ou national, des plans d'amélioration de la santé ont été mis en place.

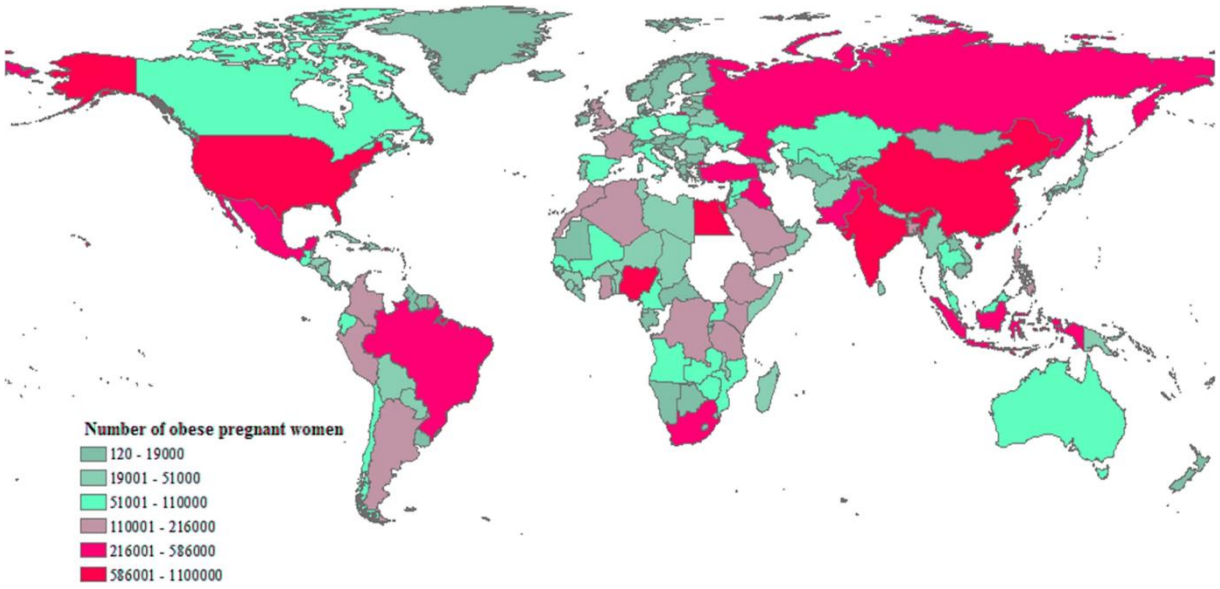


Figure 7 : Prévalence des femmes enceintes obèses dans le monde en 2014 (Strauss, 2021). Les chiffres indiqués dans la légende sont en million.

3.2. Complications de l'obésité maternelle

Le surpoids et l'obésité ont de multiples conséquences chez les femmes enceintes ; différentes altérations peuvent être observées pendant la période pré-grossesse, pendant la période de grossesse et lors de l'allaitement. Ces altérations peuvent entraîner des conséquences sur l'enfant à naître et son développement précoce (Figure 9).

L'obésité et le surpoids sont associés à différents risques ; les femmes en âge de procréer peuvent développer un diabète de type 2, de l'hypertension artérielle, des troubles métaboliques avant leurs grossesses. Tous ces risques s'associent avec une prise de poids excessive pendant la grossesse.

La prise de poids des femmes enceintes pendant la grossesse, appelée gain de poids gestationnel (GWG), correspond à une augmentation de l'eau corporelle, du volume sanguin et de la masse du tissu adipeux des glandes mammaires afin de de soutenir la perfusion du placenta, l'expansion de l'utérus, le stockage des graisses et de préparer à l'allaitement. Physiologiquement, cette prise de poids gestationnelle est importante car elle permet de mener à terme la grossesse et elle est dépendante de l'IMC de la mère. En effet, selon le poids corporel d'une femme, une prise de poids gestationnelle optimale a été défini (Figure 8).

Une femme en insuffisance pondérale aura un poids gestationnel plus important qu'une femme ayant un IMC normal et, au contraire, une femme obèse aura une prise de poids gestationnel plus faible (Langley-Evans, 2022). La prise de poids excessive et les risques associés à l'obésité et le surpoids vont avoir un impact sur la santé globale de la femme et sur le déroulement de la grossesse.

Body mass index at conception (kg m^{-2})	**Optimal weight gain (kg) for singleton pregnancy**	**Optimal weight gain (kg) for twin pregnancy**
Underweight < 18.5	13–18	23–28
Normal weight 18.5–24.9	11–16	18–25
Overweight 25–29.9	7–11	17–21
Obese > 30	5–9	13–17

Figure 8 : Prise de poids gestationnelle optimale selon l'IMC des femmes souhaitant procréer (Langley-Evans, 2022)

L'obésité et le surpoids induisent des altérations des fonctions reproductives chez les femmes, dont des troubles du cycle menstruel tels que l'aménorrhée, anovulation et oligorrhée, dont

l'origine serait un déséquilibre dans la libération des hormones gonadotropiques et lutéinisante au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Gambireni, 2019). De ce fait des dysfonctionnements ovulatoires sont observés indépendamment de l'âge et du statut de parité de la femme, qu'elle soit nullipare ou multipare.
Parmi les femmes sans troubles du cycle menstruel qui essayent de faire un enfant, l'obésité et le surpoids retardent la conception (Gesink Law, 2007) et réduisent l'efficacité des traitements de fertilité assisté (Sermonade, 2019). Cependant, les traitements de l'obésité comme les chirurgies bariatriques permettent d'améliorer la fertilité et les résultats de grossesse (Maslin, 2020).
L'obésité et le surpoids sont des facteurs déterminants dans le risque de fausse couche spontanée au premier trimestre de grossesse. Dans les régions d'Asie, le risque de fausse couche chez les femmes augmente de 8% avec le surpoids et de 26% avec l'obésité. Dans le cadre des fécondations médicalement assistées, le taux de fausses couches après transfert du blastocyste est plus élevé chez les femmes obèses (Cozzolino, 2021).
Le risque de mortinatalité est accru chez les femmes obèses, et il a été démontré qu'une augmentation de l'IMC de 5 kg/m^2 au-dessus du seuil limite, majore le pourcentage de mortinatalité de 24% (Aune, 2014).
De plus, l'obésité augmente considérablement la période de grossesse ; les femmes obèses ont une période de grossesse qui va dépasser les 39 semaines pouvant arriver jusqu'à 42 semaines alors, que chez une femme à corpulence normale, cette période est d'environ 32 semaines. Cependant, il n'a pas été démontré que l'obésité aggrave le risque d'accouchement prématuré (Denison, 2008).

Pendant la grossesse, d'autres complications vont s'ajouter notamment le diabète gestationnel (DG) et l'hypertension gravidique (HG). Le diabète gestationnel est défini comme une altération de la tolérance au glucose conduisant à une hyperglycémie. Au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse, un insulinorésistance dite physiologique s'installe dû à cause d'une augmentation des taux d'hormones placentaire (Plows, 2018). En 2021, la prévalence du diabète gestationnel était 16.5% dans le monde (Magliano, 2021) et en France elle était de 16.4% contre 10.8% en 2016 (Le Ray, 2022). Le diabète gestationnel majore le risque d'hypertension et de prééclampsie, deux conditions extrêmement néfastes pour la vie de la mère et de l'enfant si elles ne sont pas monitorées.

Dans un contexte physiologique habituel, la pression artérielle augmente chez la femme enceinte à caude d'une augmentation du volume sanguin pour alimenter le placenta pendant le dernier trimestre de grossesse. Cette adaptation disparaît dans les 3 mois qui suivent l'accouchement. Or, dans le cadre de l'obésité, les femmes enceintes présentent une

hypertension préexistante qui précède l'hypertension gestationnelle et devient alors dangereuse pour la vie de la mère et de l'enfant. Cet état conduit au développement de prééclampsie (PE)et à un risque d'hémorragie accrue (Lewandowska,2020). La prééclampie se caractérise par une hypertension et une excrétion protéique urinaire importante (>300 mg/24h) induite par un dysfonctionnement placentaire. Cela entraîne une réponse inflammatoire généralisée, un décollement placentaire et un dysfonctionnement rénal (Roberts, 2005).

Des complications peuvent survenir lors de l'initiation et le déroulement de la délivrance. Le diabète gestationnel, l'hypertension gestationnelle et la prééclampsie augmentent le risque d'accouchement sous césarienne (Marchi, 2015). Les femmes en obésité ou en surpoids sont moins susceptibles de déclencher une délivrance spontanée et vont donc nécessiter une induction du travail par injection de prostaglandines ou d'ocytocine (O'Dwyer, 2013). Cependant, les femmes obèses sont plus susceptibles d'avoir recours à la césarienne après induction du travail (Lauth, 2021; Kerbage, 2020).
Le risque d'hémorragie pendant la délivrance ou pendant la période post-partum est 5% plus élevé chez les femmes obèses (Dalbye, 2021). De plus, le risque de développement d'infection est lui aussi majoré (Sebire, 2001).

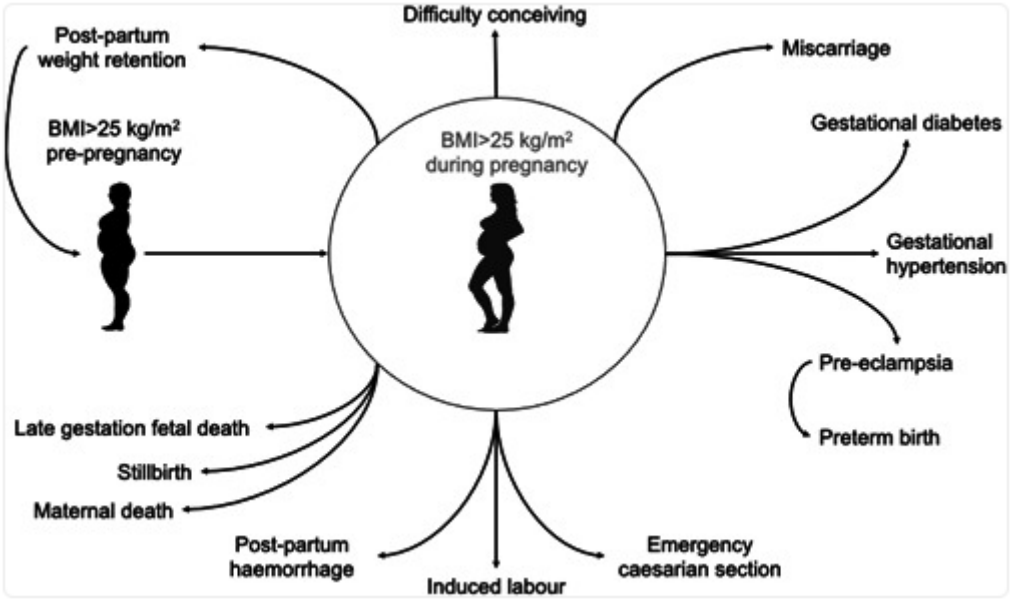


Figure 9 : Complications liées à l'obésité maternelle pendant la grossesse (Langley-Evans, 2022)

3.3. Impact de l'obésité maternelle sur la descendance

Un environnement intra-utérin et périnatale néfaste induit par l'obésité et le surpoids affecte le développement de la descendance. L'obésité maternelle altère les fonctions placentaires, le métabolisme énergétique, le développement cérébral et cognitif chez le fœtus. Elle altère le développement général du futur enfant mais aussi l'axe materno-foetal (Kovo, 2015; Desai & Ross, 2020; Sanchez, 2018).

L'obésité maternelle induit des lésions vasculaires placentaires dont les conséquences sont une mauvaise perfusion, des lésions inflammatoires qui entravent l'apport d'oxygène, de nutriments et l'élimination de déchets métaboliques qui sont essentiels au foetus. La réponse inflammatoire et immunitaire est accompagnée d'une augmentation du nombre de macrophages placentaires qui libèrent des cytokines pro-inflammatoire (IL-6, IL-8,TNF-alpha, MCP-1). L'inflammation est aussi stimulée par un stress oxydatif plus important avec une augmentation de production de ROS (Espèces Réactives de l'Oxygène) (Louwen, 2024).

Ces altérations placentaires entraînent des répercussions importantes sur le développement fœtal : l'obésité maternelle augmente le risque de macrosomie (poids à la naissance supérieure à 4000g) ou le risque de donner naissance à des enfants considérés comme grands pour leur âge gestationnel (poids de naissance 90% supérieure à celui des bébés du même âge) (Hoffman, 2020). Cependant, dans le cas de dysfonctionnement placentaire sévère, un retard de croissance peut survenir. Des anomalies congénitales chez le fœtus sont plus susceptibles d'apparaître, notamment pendant le premier trimestre lors de la formation du tube neural tels qu'une spina bifida, une anencéphalie ou encore hydrocéphalie (Stothard, 2009, Moore, 2000).

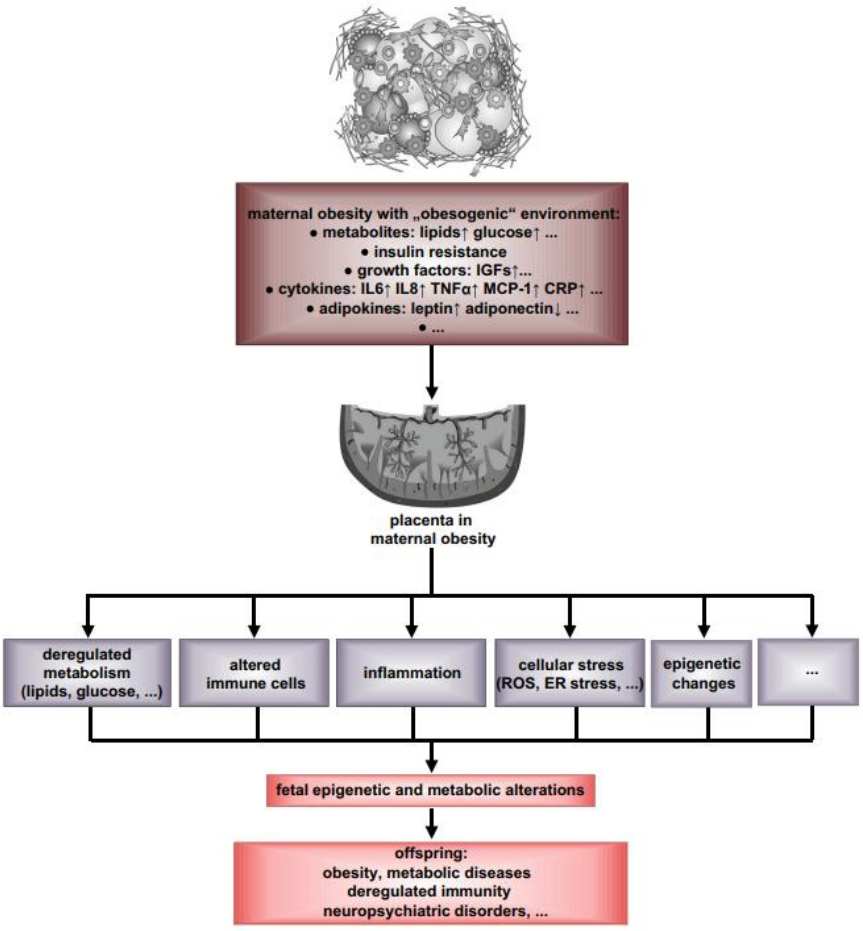


Figure 10 : Dysfonctionnement placentaire lié à l'obésité maternelle (Louwen, 2024)

3.3.1. Obésité infantile

Les bébés grands pour l'âge gestationnel présentent un risque plus de deux fois plus élevé de développer de l'obésité à l'âge préscolaire et un syndrome métabolique à l'âge adulte (Kaul, 2019). De plus, les enfants de mères obèses ayant subi une chirurgie bariatrique ont trois fois moins de risques de devenir gravement obèses par rapport à leurs frères et sœurs nés avant l'intervention chirurgicale (Smith, 2009).

La période infantile est également déterminante car une prise de poids rapide au cours des premiers mois de vie est fortement corrélée à l'obésité infantile. En effet, même un gain de poids modéré pendant l'enfance augmente significativement le risque d'obésité ultérieure. Des études ont montré que les enfants avec une prise de poids rapide entre la naissance et l'âge de 5 mois étaient deux fois plus susceptibles de devenir obèses à l'âge de 5 ans (Dennison, 2006 ; Bitcheler & Gershoff, 2018).

De nombreuses études transversales et longitudinales ont mis en évidence une corrélation positive entre l'obésité ou le surpoids maternel avant la conception ou en début de grossesse et

le risque de surpoids ou d'obésité chez l'enfant dans les régions d'Europe, d'Amérique du Nord et Australie (Mitanchez & Chavatte-Palmer, 2018 ; Adane, 2018 ; Voerman, 2019).

3.3.2. Développement de maladies développementales

3.3.2.1. Maladies non transmissibles

L'obésité maternelle favorise le développement de troubles cardio-métaboliques à l'âge adulte, notamment l'obésité et le diabète (Godfrey, 2017). De plus, elle est associée à un risque accru de stéatose hépatique non alcoolique chez la descendance, dès l'adolescence ou à l'âge adulte (Lynch, 2017).

L'exposition à l'obésité maternelle pourrait également entraîner des répercussions sur le système musculo-squelettique, en favorisant le développement de pathologies telles que l'arthrose ou l'ostéoporose (Antoniades, 2003). Par ailleurs, des effets délétères sur les fonctions respiratoires ont été observés, avec une prédisposition accrue à l'asthme et aux infections respiratoires (McGillick, 2017).

3.3.2.2. Troubles neurodéveloppementaux

L'obésité maternelle durant la grossesse est un facteur de risque majeur associé à un large éventail de conséquences sur le développement de l'enfant. Parmi celles-ci, on rencontre les altérations neurodéveloppementales, les troubles de la santé mentale et les troubles cognitifs (Wang, 2016 ; Edlow, 2016; Li, 2016; Rivera, 2015) (Figure 11).

L'obésité maternelle représente un facteur de risque croissant associé à un risque accru de troubles du spectre autistique (TSA) chez la progéniture, comme le suggèrent de multiples études épidémiologiques. Le TSA est défini comme des déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés ; accompagnés par un caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités (DSM V).

De multiples études épidémiologiques humaines ont établi un lien entre l'obésité maternelle et un risque accru de troubles du spectre autistique (TSA) chez l'enfant. Elles suggèrent que l'obésité maternelle est un facteur de risque significatif pour le développement des TSA chez la progéniture (Rivera, 2015). Des études ont montré qu'il existait une corrélation positive entre

l'IMC de la mère avant la grossesse (supérieur à 90 kg) et le risque de donner naissance à un enfant atteint de TSA (Dodd, 2011). De plus, la prise de poids pendant la gestation (supérieure à 18 kg), indépendamment du poids pré-gestationnel augmente le risque de TSA (Bilder, 2013). De la même manière, le diabète gestationnel associé à l'obésité pré-gestationnelle augmente également le risque d'avoir des enfants présentant des déficiences intellectuelles (Li, 2016).

Des études de type méta-analyses estiment que le risque d'avoir un enfant atteint de TSA est augmenté de 10% et que le risque d'avoir un enfant avec des difficultés intellectuelles est augmenté de 23% (Sanchez, 2018).

Il existe une association entre l'obésité maternelle et les Troubles Déficitaires de l'Attention Avec ou Sans Hyperactivité (TDAH). L'IMC de la mère pré-grossesse est positivement corrélé avec le risque de développement de TDAH chez des enfants de 5 ans (Rodriguez, 2010). Les études de type méta-analyses ont aussi montré que des enfants nés de mères obèses présentent un risque de 30% supérieur de développer un TDAH (Sanchez, 2018).

Plusieurs études indiquent que l'obésité maternelle est liée à une augmentation du risque de déficience intellectuelle et de retard global du développement chez l'enfant. Cette vulnérabilité semble particulièrement marquée lorsque l'obésité maternelle est associée à un diabète gestationnel ou prégestationnel. Les enfants nés de mères obèses obtiennent en moyenne des scores de quotient intellectuel (QI) plus bas et présentent un risque accru de déficits cognitifs et moteurs précoces. Un risque accru de paralysie cérébrale a été observé chez les enfants nés de mères en surpoids ou obèses, en corrélation avec l'IMC de la mère (Edlow, 2016).

Enfin, l'obésité maternelle pourrait également influencer la santé mentale de la descendance. Une augmentation des difficultés émotionnelles et des troubles de la régulation émotionnelle a été rapportée, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux troubles internalisés tels que le retrait social et la dépression chez l'enfant et l'adolescent (Rodriguez, 2010; Van Lieshout, 2013). Certaines études suggèrent également un lien potentiel entre l'obésité maternelle et un risque accru de schizophrénie à l'âge adulte, bien que les preuves restent limitées et parfois contradictoires (Schaefer, 2000 ; Kawai, 2004 ; Khandaker, 2012; Rivera, 2015).

Par ailleurs, l'obésité maternelle semble favoriser l'émergence de comportements alimentaires pathologiques chez l'enfant, comme une alimentation compulsive, des troubles des conduites alimentaires ou encore une préférence accrue pour des aliments hypercaloriques (Lamerz, 2005; Brekke, 2007; Ventura, 2021).

Bien que ces associations ne puissent être interprétées comme une relation de causalité stricte, elles suggèrent néanmoins une contribution importante de l'environnement périnatal et, notamment dans le cadre de cette thèse, met en avant l'influence de l'alimentation dans le développement cérébral et comportemental de la descendance.

Plusieurs mécanismes biologiques et environnementaux sont proposés pour expliquer les effets délétères de l'obésité maternelle sur le développement neurocognitif et comportemental de l'enfant : un dysfonctionnement placentaire, un état inflammatoire chronique, l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie et hyperleptinémie pourraient perturber la maturation neuronale fœtale (Hasebe, 2021). (Figure 12)

Un régime maternel déséquilibré, notamment riche en graisses saturées et pauvre en nutriments essentiels comme les oméga-3, pourrait impacter le développement neuronal et synaptique du fœtus (Samà, 2025)

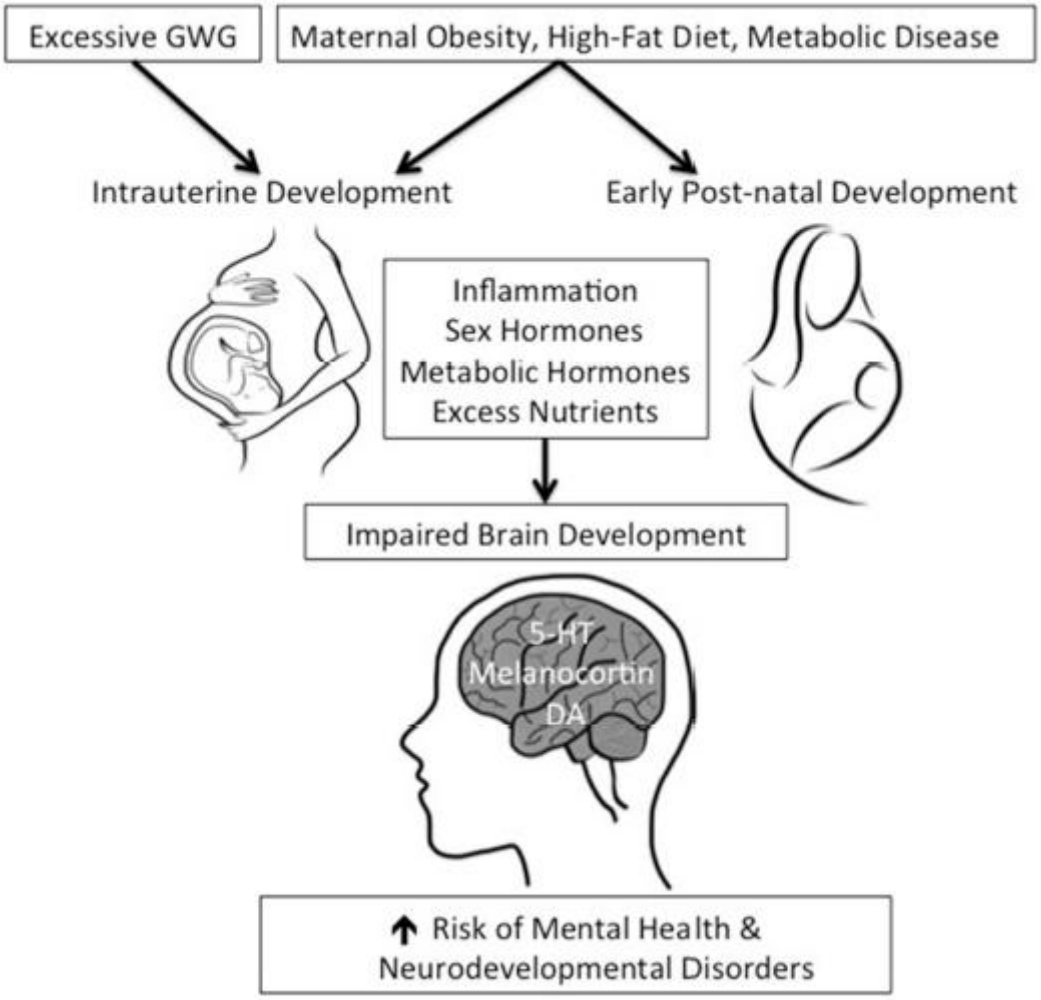


Figure 11 : Représentation schématique des mécanismes potentiels impliqués dans les effets de l'obésité maternelle sur le développement de troubles neurodéveloppementaux (Rivera, 2015)

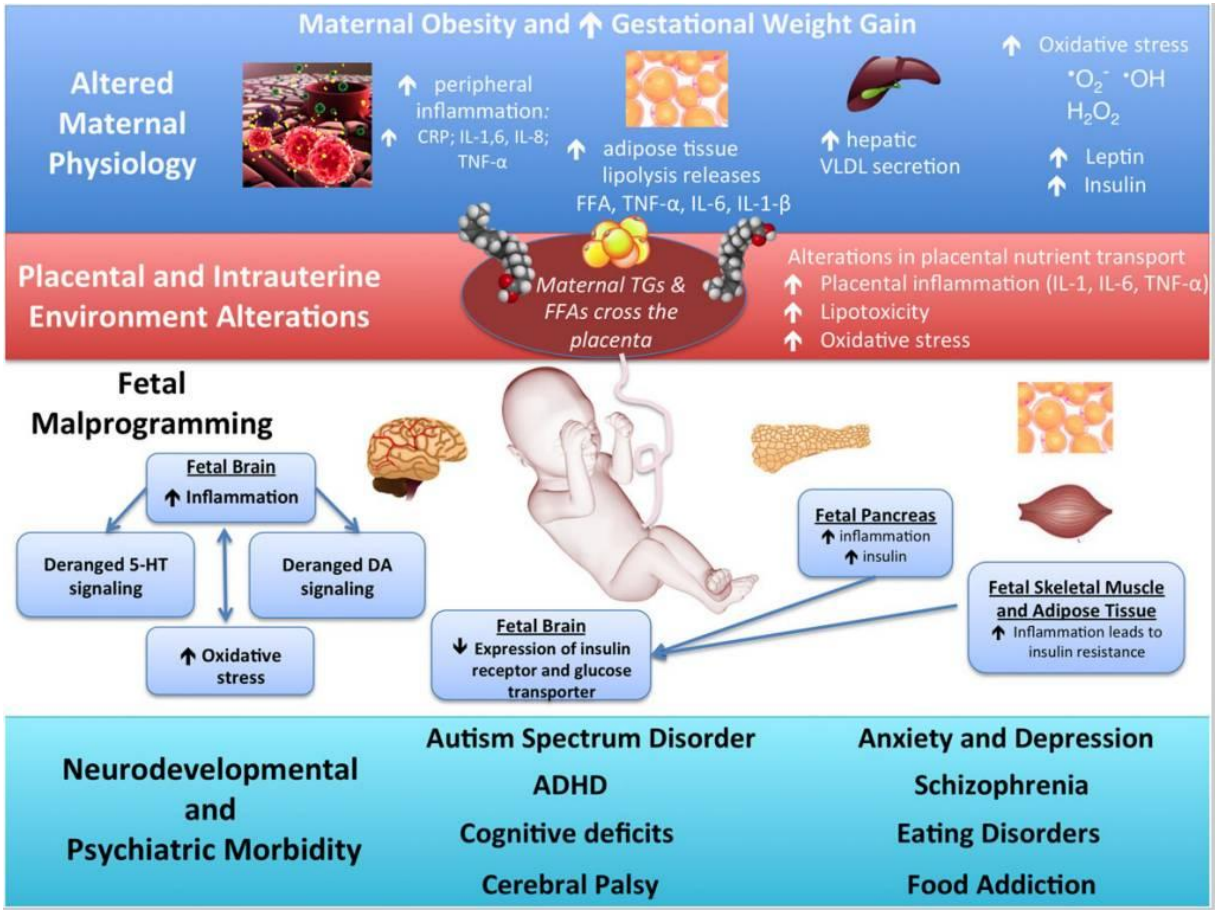


Figure 12 : Mécanismes liés à l'obésité maternelle pouvant induire des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant (Edlow, 2016).

3.4. Les modèles animaux d'obésité maternelle

3.4.1. Les régimes obésogéniques

Les études de cohortes sur les femmes obèses attendant ou ayant des enfants présentent plusieurs limitations, surtout lorsqu'elles sont menées sur de longues périodes, voire sur plusieurs générations.

En effet, ces études exigent un suivi prolongé, particulièrement dans les cas de suivis basés sur des déclarations des participantes elles-mêmes (Maukonen, 2018). De plus, des biais peuvent être introduits par des facteurs socio-culturels et génétiques. Par exemple, les habitudes alimentaires familiales et la pratique (ou l'absence de pratique) d'activités physiques ont un

impact majeur sur le développement de l'obésité chez l'enfant (Thompson & Bentley, 2013). Pour minimiser l'influence de ces facteurs externes, les recherches se tournent vers l'utilisation de modèles animaux.

Ils permettent de contrôler les conditions d'exposition *in utero* et de réduire les biais génétiques en utilisant des lignées à fond génétique homogène. De plus, ces modèles offrent la possibilité d'examiner la susceptibilité des descendants à développer certaines pathologies dès les premiers stades de la vie, tout en permettant d'explorer les mécanismes biologiques sous-jacents (Segovia, 2017; Chavatte-Palmer, 2016 ; Gabory, 2016).

La modélisation de l'obésité chez les modèles animaux se fait par la consommation de régimes dits obésogènes dont le temps d'exposition et la composition peuvent varier (Bastias-Pérez, 2020) (Figure 13)

Les rongeurs constituent le modèle animal préclinique le plus largement utilisé dans l'étude des troubles métaboliques (Rees & Alcolado, 2005 ; Herberg & Coleman, 1977). En tant que mammifères, leur physiologie est plus proche de celle des humains que celle des espèces non mammaliennes, ce qui en fait des modèles de choix en recherche biomédicale. Leur utilisation est facilitée par la disponibilité d'un large éventail d'outils moléculaires et grâce à leur cycle de vie court, ils permettent d'évaluer les effets des régimes obésogènes sur plusieurs générations (Fusco, 2019).

En outre, le phénotypage comportemental des rongeurs est bien standardisé, et de nombreux équipements permettent d'évaluer différents déficits qui peuvent être comparés aux schémas comportementaux humains. Les modèles animaux précliniques jouent un rôle clé dans l'identification des mécanismes et des causes sous-jacentes des pathologies.

Cependant, pour améliorer la transposabilité des résultats des rongeurs à l'Homme, il est essentiel de sélectionner avec soin l'espèce et la souche utilisée, mais aussi de porter une attention particulière à la composition des régimes obésogènes et à la période d'exposition.

Le choix des espèces et des souches murines dans les études sur l'obésité a été largement discuté (Buettner, 2007 ; Stott & Marino, 2020 ; De Moura & Dias, 2021).

Chez les rats, les souches Sprague Dawley et Wistar sont les plus couramment utilisées (Lauterio, 1994). En revanche, chez la souris, les souches non consanguines (comme Swiss ou CD-1) peuvent être utilisées pour modéliser l'obésité maternelle (Moazzam, 2021) en raison de leur hétérogénéité génétique, qui est plus représentative de la diversité génétique humaine (Kebede & Attie, 2014).

Les souches consanguines sont les souches privilégiées dans les études d'obésité induites par l'alimentation en raison de leur homogénéité génétique. La souche C57BL/6J est la plus couramment utilisée car elle est particulièrement sensible à l'accumulation de graisses, à la prise

de poids et à des perturbations du métabolisme du glucose lorsqu'elles sont nourries avec un régime obésogène (The Jackson Laboratory© ; West, 1992 ; Rossmeisl, 2003 ; Siersbæk., 2020).

Ainsi, la plupart des études étudiant les effets de l'obésité maternelle sur le neurodéveloppement de la descendance sont réalisées sur la souche C57BL/6J. Cette souche présente des réponses métaboliques similaires à celles observées chez l'humain sous régimes obésogènes, incluant l'obésité, l'hyperinsulinémie, l'hyperglycémie et l'hypertension, tandis que les souris sous régime dit contrôle restent minces et en bonne santé (Gregoire, 2002 ; Collins, 2004 ; Calligaris, 2013).

Chez l'humain, il est recommandé d'obtenir environ 20 à 35 % de l'énergie à partir des lipides (Manore, 2005).

Pour modéliser l'obésité humaine chez les rongeurs, ces derniers sont nourris avec des régimes riches en graisses (High Fat Diet/ HFD) fournissant 40 à 60 % de leur énergie à partir des lipides. Ces régimes contiennent respectivement 45 % ou 60 % de lipides induisent l'obésité chez les rongeurs.

En termes de contenu lipidique absolu, un régime à 45 % de lipides est le régime le plus représentatif du régime humain et reflète mieux la physiologie humaine (Speakman, 2019). Mais pour un gain de poids plus rapide et plus marqué, le régime à 60 % de lipides est également largement utilisé (Speakman, 2019).

L'origine et le type de lipides consommés peuvent varier selon les régimes alimentaires, ainsi, il est essentiel de considérer le ratio entre les acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés. En effet la plupart des régimes HFD destinés aux rongeurs contiennent une proportion plus élevée de lipides saturés (saindoux, beurre, huile de coco hydrogénée, huile de maïs, acides palmitique et stéarique) par rapport aux lipides insaturés qui sont considérés de "bons gras" (huile de soja, d'olive ou de poisson) (Buettner, 2007 ; Stott & Marino, 2020).

Il est important de noter que les régimes à 45 % et 60 % de lipides ne sont pas équivalents et peuvent induire des réponses métaboliques différentes. Par exemple, chez la souris, un régime à 60 % de lipides entraîne un gain de poids plus important, perturbe l'homéostasie du glucose et augmente davantage la résistance à l'insuline qu'un régime à 45 % de lipides (Takahashi, 1999 ; Hu, 2018).

Un régime maternel riche en lipides saturés est généralement pauvre en acides gras polyinsaturés (PUFA), tels que les oméga-3. Cette carence en PUFA peut altérer la morphologie et la fonction des neurones hippocampiques, favoriser la phagocytose excessive des éléments synaptiques par la microglie et perturber la formation des réseaux neuronaux hippocampiques

chez la descendance (Madore, 2020). Elle peut également induire une réduction de la taille de l'hippocampe chez la descendance murine (Niculescu & Lupu, 2009).

De même, un régime maternel riche en oméga-6 et pauvre en oméga-3, pendant la grossesse et l'allaitement a été associée à une augmentation de l'anxiété et une réduction de la sociabilité chez la descendance murine (Jones., 2013). Chez le rat, une carence en oméga-3 dans le régime maternel entraîne des modifications irréversibles de la composition en acides gras de l'hippocampe, une diminution de l'expression des facteurs de croissance neuronale (Ikemoto, 2000) et une altération de la production de dopamine (Kodas, 2002).

Les régimes riches en graisses ne sont pas les uniques régimes utilisés dans les modèles animaux. Des régimes riches en sucres (High Sugar Diet/HS) sont aussi des modèles d'induction de l'obésité. Chez l'homme, les glucides alimentaires sont essentiels à la nutrition et se retrouvent dans une grande variété d'aliments naturels et transformés. Cependant, une augmentation de la teneur en sucre est de plus en plus prépondérante dans les boissons et les aliments transformés. Les sucres principalement ajoutés sont le fructose qui contient un pouvoir sucrant important (Zargaraan, 2016) et le sucrose. Les régimes riches en sucres destinés aux rongeurs sont une combinaison de ces deux sucres appelés régimes High Fructose-High Sucrose (HFHS). Chez l'Homme et chez le rongeur, les régimes riches en sucres conduisent au développement de l'obésité et au diabète (Macdonald, 2016).

Les régimes riches en sucres (HSD) pendant la grossesse et l'allaitement sont susceptibles de favoriser le surpoids et l'obésité maternelle. Ils augmentent les risques de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle et de troubles du développement fœtal (Toop, 2017 ; Ornellas, 2020). Par ailleurs, les déséquilibres métaboliques induits par une alimentation riche en sucres pendant la grossesse et l'allaitement peuvent entraîner des répercussions à long terme sur la descendance, par l'apparition de troubles métaboliques ou neurologiques (Witek, 2022). Ces observations sont corroborées par des études animales, où l'exposition à un HSD maternel entraîne non seulement un syndrome métabolique (prise de poids, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperleptinémie, hyperglycémie et hyperinsulinémie), mais aussi une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (Panchal, 2011), et de troubles métaboliques et comportementaux similaires à ceux de la mère (Toop, 2017 ; Tobar-Bernal, 2021; Wang, 2021).

Un dernier type de régime appelé régime cafétéria ou régime occidental (Western-Diet) constitue une alternative aux régimes HFD. Ce modèle alimentaire repose sur le libre choix des aliments par l'animal, qui a accès à une nourriture hautement palatable et facilement disponible. Il se compose principalement de produits alimentaires issus des supermarchés, riches en sodium, lipides et sucres, tels que biscuits, sucreries, fromages et charcuteries. Cependant, le principal inconvénient du régime cafétéria réside dans l'absence de composition standardisée, l'animal pouvant modifier quotidiennement son apport alimentaire en fonction de ses

préférences. Cette variabilité individuelle entraîne un manque d'uniformité dans la consommation alimentaire, ce qui réduit la précision et la fiabilité de ce modèle pour les études sur l'obésité (Clemente-Suarez, 2023).

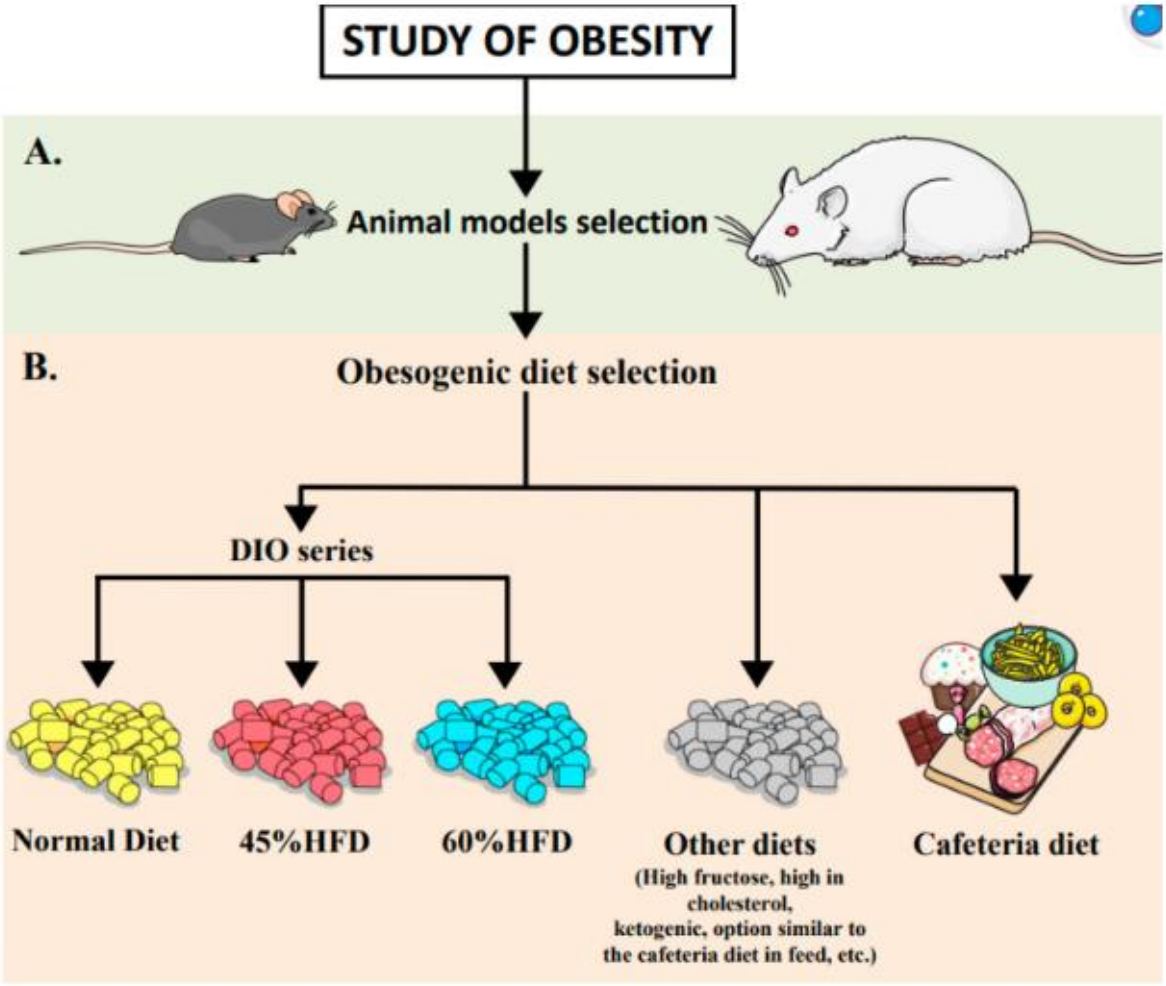


Figure 13 : Différents régimes obésogéniques permettant d'étudier les effets de l'obésité (Bastias-Pérez, 2020)

3.4.2. Conséquences de l'obésité sur les modèles murins

3.4.2.1. Comportement maternel murin

Les régimes obésogéniques ont des conséquences délétères sur la santé des femelles. De la même manière que chez la femme, l'obésité maternelle (OM) est associée à une augmentation de la masse corporelle. Des souris soumises à un régime riche en graisse et en sucre pendant 14

semaines présentent une augmentation du poids de 65%, une insulino-résistance et du diabète (Rautureau, 2021).

Bien que les souris C57BL/6J soient un modèle largement utilisé, cette souche présente des taux accrus de mortalité infantile (Brown, 1999). Des femelles soumises à un régime d'obésité peuvent compliquer les recherches en donnant naissances à des petites portées ou des portées inexistantes par avortement et/ou cannibalisme.

Cependant, peu d'études abordent les complications de reproduction rencontrées lors de l'exposition à un régime riche en graisses ou en glucides chez les souris C57BL/6J (Bellisario, 2015 ; Chin, 2017 ; Saben, 2016). Saben et ses collaborateurs ont rapporté des preuves de pertes fœtales lorsque les mères étaient exposées à un régime riche en fructose. Mais, les portées viables n'ont pas été analysées et l'objectif n'était pas d'examiner une stratégie de reproduction alternative. Deux études ont abordé des stratégies de reproduction dans leurs méthodes pour surmonter la perte de petits induite par le régime, soit par un changement de régime avant la naissance (Bellisario, 2015), soit en utilisant une stratégie de reproduction avec une mère expérimentée (Chin, 2017). Toutefois, aucune étude n'a comparé les types de régimes, la durée d'exposition au régime, la stratégie de reproduction, ainsi que l'effet physiologique sur les mères et les petits.

Plus récemment, une étude a montré une réduction de la taille de portée dès le troisième jour de lactation dû soit à une altération de l'initiation ou du maintien du soin maternel (Brown, 2023). De plus, en fin de grossesse, moins de temps consacré à la nidification a été associé à des taux plus élevés d'abandon des petits et de mortalité des portées (Ladyman, 2018 ; Weber, 2016). Peu après la naissance, les mères obèses passaient moins de temps dans le nid avec leurs petits, réduisant la prise alimentaire et les rendant plus vulnérables à l'hypothermie. Le fait que les mères passent moins de temps à s'occuper de leurs petits a également été associé à un risque accru de perte de la portée (Weber, 2016).

Afin d'évaluer le comportement maternel chez les souris, un test couramment utilisé est la tâche de récupération des petits par la mère (Kuroda,2011). Selon les études, les résultats diffèrent. Par exemple Bellisario et ses collaborateurs ont rapporté qu'au jour de la naissance, les mères sauvages et obèses ne montraient aucune différence dans la tâche de récupération des petits (Bellisario, 2015). Cependant, d'autres études ont observé que les mères mettent moins de temps à récupérer les souriceaux dès le deuxième jour du test, ce qui suggère qu'à mesure que la lactation progresse chez les mères obèses, celles-ci parviennent à s'occuper de leur progéniture (Moazzam, 2021). Contradictoirement, dans une autre étude, les souris mettent un temps plus long à récupérer les souriceaux entre le cinquième et huitième jour de lactation (Buonfiglio, 2016).

Des altérations placentaires sont observées dans les modèles murins d'obésité maternel, notamment des altérations au niveau de la vascularisation placentaire. Des souris sous régime obésogénique présentent un remodelage artériel et un développement du réseau vasculaire fœtal réduits, ce qui altère la perfusion placentaire, entraînant une réduction du transport des nutriments et de l'oxygène vers le fœtus (Adamson, 2002, Baltayeva, 2020). Des différences sexuelles ont aussi été observées ; un placenta femelle a une plus petite taille qu'un placenta mâle (Ishikawa, 2003 ; de Barros Mucci, 2020). Cependant d'autres études ont montré, une augmentation du transport placentaire des nutriments (Rosario, 2015). Une inflammation accrue est aussi détectée dans le placenta des femelles obèses (Kretschmer, 2019 ; Ingvorsen 2014). (Figure 14)

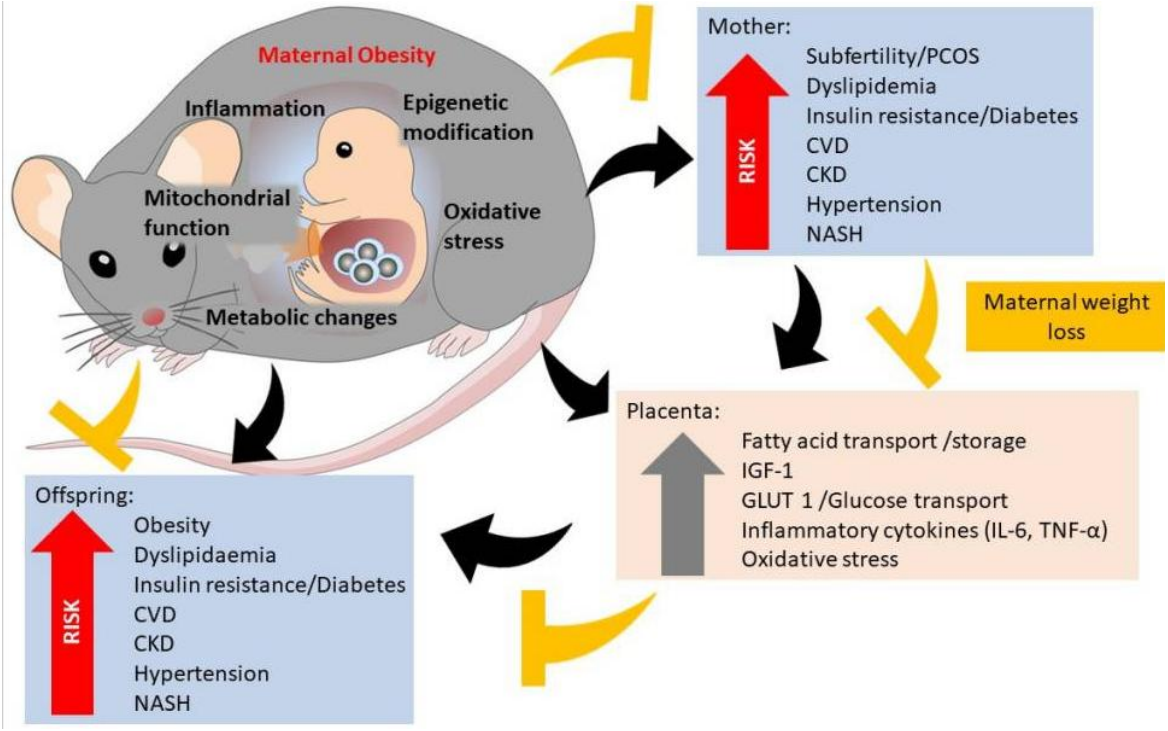


Figure 14 : Conséquences de l'obésité maternelle murine sur la programmation foetale et les changements placentaires (Rodrigo, 2022)

3.4.2.2. Altérations du développement chez la descendance

La diversité des modèles d'obésité maternelle tant au niveau de la composition qu'au niveau du temps d'exposition, induit des altérations développementales différentes.

Il est donc difficile de déterminer avec précision les conséquences globales de l'obésité maternelle sur la descendance. Cependant, les études mettent en évidence que les régimes obésogéniques induisent le développement de troubles du neurodéveloppement au niveau

postnatal (Rivera, 2015). Afin de comprendre l'émergence de ces troubles, d'autres études ont mis en lumière des altérations dans le cerveau des progénitures à différents stades du développement (foetal, juvénile et adulte). De plus, l'ampleur des effets observés sont différents entre les mâles et les femelles (Martin, 2008).

- **<u>Troubles neurodéveloppementaux</u>**

Les altérations morphologiques cérébrales pendant le développement induit par un régime maternel riche en graisses pourraient être responsables de l'apparition de troubles neurodéveloppementaux chez la descendance.
Dès les deux premières semaines de vie postnatale, les souris nées de mères obèses présentent une diminution du nombre et de la durée des vocalisations du 7ème jour de vie au 13ème jour chez les souris nées de mères obèses (Abuaish, 2019). Les vocalisations, qui permettent aux souriceaux de communiquer avec leur mère, seraient le reflet de leur état affectif (Wöhr & Schwarting, 2008 ; Knutson, 2002). Le profil des vocalisations évolue pendant le développement : à la naissance, le nombre de vocalisations est faible et atteint un pic aux alentours de P7 pour ensuite totalement disparaître au sevrage (Brudunsky, 1999). D'autres paramètres évoluent pendant le développement comme la durée, la fréquence et l'amplitude des vocalisations (Tonkiss, 2003). Le fait que les souris nées de mères obèses émettent moins de vocalisation suggère une transition développementale vers une maturation plus précoce, ce qui impacte la communication mère-enfant (Abuaish, 2019).

Le développement moteur et sensoriels chez les rongeurs suit une séquence hiérarchique bien décrite appelée "milestones" ou croissance somatique (Fox, 1965 ; Roubertoux, 2018). Chez l'Homme, des échelles psycho-motrices standardisées "tests pour bébés" ont été développées (Bayley, 1965) pour suivre le développement des nouveau-nés. Le principe est de faire passer aux nouveau-nés différents tests moteurs ou sensoriels du premier jour de vie jusqu'au sevrage. Des rats nés de mères soumises à un régime riche en graisse pendant la gestation ou la lactation présentent un poids corporel inférieur à celui des rats contrôles, et un retard d'acquisition des réflexes sensori-moteur (Mendes Da Silva, 2014). Ce décalage d'acquisition des réflexes sensori-moteur pourrait être le reflet d'altérations au niveau structurel et fonctionnel du cerveau chez la descendance.

Les animaux nés de mères soumises à un régime obésogénique développent des troubles du comportement, similaires aux TSA chez l'humain, notamment des déficits du comportement social (Kang, 2014 ; Buffington, 2016 ; Liu, 2021) et des troubles cognitifs (Bilbo & Tsang, 2010 ; Tozuka, 2010 ; Graf, 2016 ; Fusco, 2019 ; Liu, 2021).

Les Troubles Déficitaires de l'Attention Avec/Sans Hyperactivité (TDAH) sont retrouvés dans les modèles murins, comme une augmentation de l'activité locomotrice (Tozuka, 2010 ; Kang, 2014; Balsevich, 2016 ; Lippert, 2020) et un comportement compulsif répétitif plus marqué (Buffington, 2016 ; Bordeleau, 2022).
L'obésité maternelle favorise un comportement anxieux chez la descendance (Peleg-Raibstein, 2012 ; Kang, 2014 ; Buffington, 2016 ; Glendining, 2018). Des caractéristiques de la schizophrénie sont retrouvés phénotypiquement dans certains modèles soumis à un régime riche en graisse : déficits cognitifs, sociabilité, anxiété, activité locomotrice et filtrage sensorimoteur (Peleg-Raibstein, 2019 ; Zieba, 2019 ; Bordeleau, 2021).
Il a été démontré qu'une supplémentation en choline durant la gestation et l'allaitement semble améliorer les déficits d'interaction sociale et réduire l'anxiété (Langley, 2014). À noter qu'une sensibilisation des circuits de la récompense dopaminergiques favorise une préférence accrue pour les aliments riches en graisses et en sucres chez les rats (Bayol, 2010), ce qui augmente la susceptibilité aux comportements addictifs (Rivera, 2015 ; Edlow, 2016).

- **Altérations cellulaires**

L'apparition de troubles du développement chez la descendance née de mère obèse reflète des altérations développementales au niveau central et périphérique (Figure 15). Plusieurs études montrent que l'obésité maternelle induit des altérations neuronales et comportementales différentes selon le sexe. Un dimorphisme sexuel apparent suggère l'implication de mécanismes moléculaires différents selon le sexe, traduisant une variabilité de l'expression génique, épigénétique, neuroinflammatoires etc... (Alves, 2020 ; Kelly, 2023 ; Aiken & Ozanne, 2013).

Des souris femelles soumises à un régime riche en graisse (60%) pendant 10 semaines donnent naissance à des portées dont le développement cérébral est altéré dès le jour embryonnaire 17 (E17). Le développement hippocampal et cortical chez la descendance mâle et la prolifération cellulaire sont réduits dans le gyrus denté (DG) mais la prolifération cellulaire au niveau de la zone ventriculaire et sous-ventriculaire est augmentée. Les marqueurs apoptotiques sont réduits d'environ 80% uniquement dans les cornes d'Ammon et la fimbria de l'hippocampe. La maturation cellulaire précoce est aussi diminuée dans l'hippocampe (Niculescu, 2010). D'autres études ont montré que chez la descendance mâle et femelle née de mère ayant eu un régime riche en graisse (60%) pendant 6 semaines avant gestation montre une diminution de la prolifération au niveau du gyrus denté de P21 jusqu'à P70 (Tozuka, 2009). De plus, l'exposition à un régime maternel riche en graisses a été associée à une augmentation du volume cérébral

total, ainsi qu'à un élargissement spécifique de l'amygdale médiane et du cerveau basal chez la descendance en étant plus marquées chez les mâles que chez les femelles (Fernandes, 2021). L'accroissement du volume cérébral pourrait s'expliquer par une prolifération accrue et une diminution de l'apoptose des cellules progénitrices neurales (NPCs) probablement en raison d'un stress oxydatif accru induit par l'obésité maternelle (Tozuka, 2010). Ce stress oxydatif pourrait être impliqué dans la réduction de l'expression du brain-derived neurotrophic factor (BDNF), une protéine essentielle à la neurogenèse (Tozuka, 2010). Or, le BDNF joue également un rôle clé dans la plasticité synaptique (Park & Poo, 2013), qui est perturbée dans les modèles HFD (Tozuka, 2010). Par exemple, dans le cortex somatosensoriel primaire, l'obésité maternelle entraîne une instabilité des épines dendritiques et des filopodes, ainsi qu'une altération du processus de maturation synaptique (Hatanaka., 2016). On observe aussi une altération de l'arborisation dendritique des neurones différenciés postnataux dans l'hippocampe des jeunes mâles, qui se traduit par une réduction du nombre de ramifications et une diminution de la longueur dendritique (Tozuka, 2010).

La formation, le raffinement et la maturation des neurones mélanocortiniques dans l'hypothalamus (Vogt., 2014) ainsi que du circuit dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale et la substance noire sont aussi altérés (Buffington, 2016 ; Lippert, 2020).

La diminution de la densité des projections dopaminergiques entraîne une réduction de l'activité neuronale correspondante et une baisse de la libération de dopamine dans le mésencéphale dopaminergique des descendants à l'âge adulte (Lippert, 2020). Il est intéressant de noter que, bien que les altérations du circuit dopaminergique touchent les deux sexes, les phénotypes comportementaux observés diffèrent nettement entre les mâles et les femelles. Cette variabilité serait liée à des différences d'expression génique dans le cerveau des descendants mâles et femelles, conduisant à des phénotypes comportementaux distincts (Lippert, 2020).

La fonction des cellules gliales, notamment les oligodendrocytes, les astrocytes et la microglie est altérée (Graf, 2016 ; Kim, 2016 ; Bordeleau., 2021). Il a été démontré que seule la descendance mâle nées de mères soumises à un régime riche en graisse, présentent un nombre réduit d'oligodendrocytes ainsi qu'une maturation altérée, ce qui pourrait être à l'origine d'une hypomyélinisation dans le cortex médial (Graf, 2016). En tant que cellules immunitaires résidentes du cerveau, la microglie réagit aux cytokines pro-inflammatoires et aux métabolites bactériens circulants. Cela contribue à un environnement inflammatoire qui médie les effets neurodéveloppementaux induits par l'inflammation et la dysbiose associées au HFD (Dias, 2020 ; Talukdar, 2020 ; Davoli-Ferreira, 2021). Par ailleurs, l'élévation des cytokines pro-inflammatoires induite par les régimes obésogéniques favorise la prolifération des astrocytes, qui favorise ainsi indirectement les altérations de la formation et de la fonction synaptiques (Kim, 2016).

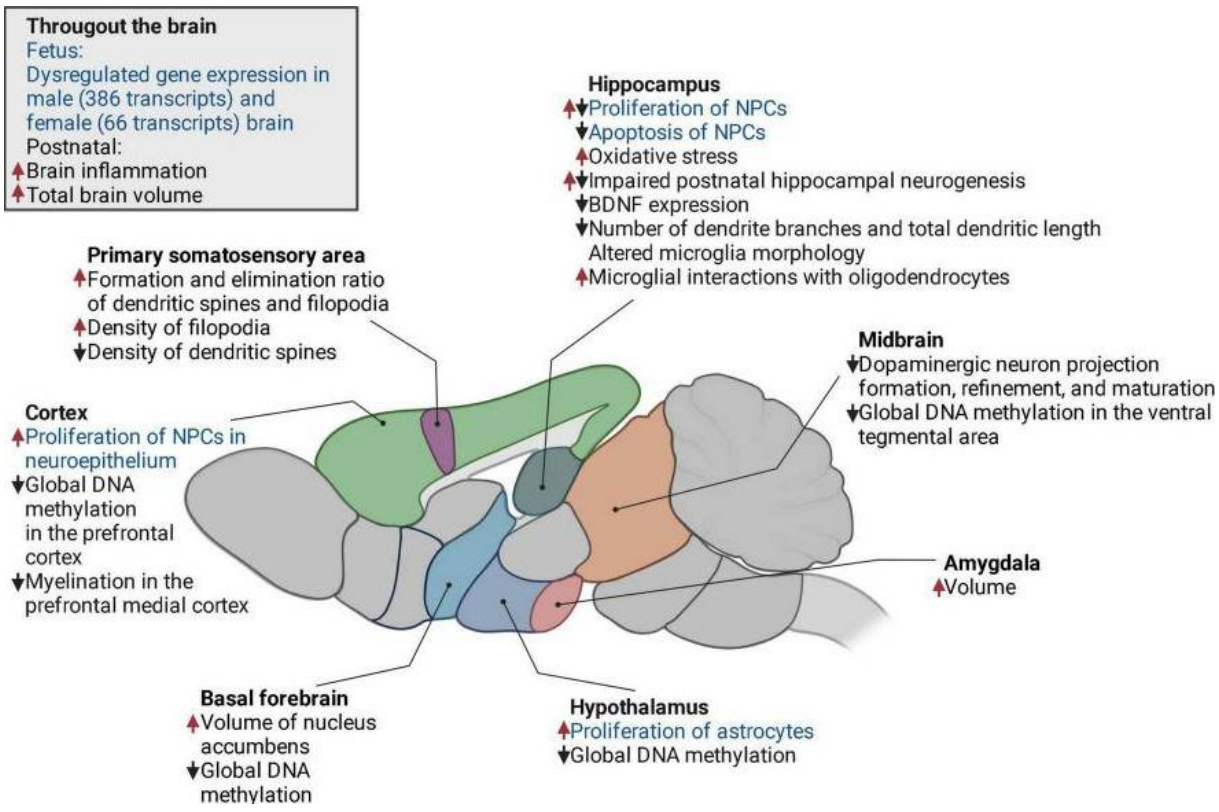


Figure 15 : Modifications cellulaires trouvées dans le cerveau de la descendance nées de mères obèses (Urbonaite, 2021).

On retrouve dans les modèles murins d'obésité maternelle, une augmentation du statut inflammatoire chez les mères et la descendance (Duan et al., 2018). Cette inflammation se traduit par une production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1β, l'IL-2, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-13, l'IL-17, l'IFN-γ et le TNF-α qui sont impliquées dans la réponse immunitaire et la réparation des tissus. Cette élévation des cytokines pro-inflammatoires, non seulement dans la circulation sanguine maternelle, mais aussi dans le cerveau de la descendance et le lait maternel, pourrait directement affecter le développement cérébral (Bilbo et Tsang, 2010 ; Kang., 2014 ; Graf, 2016 ; Dias, 2020). Ces effets seraient en partie médiés par des modifications épigénétiques, telles que des altérations de la méthylation de l'ADN et des modifications des histones, qui influencent l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme énergétique, la neurotransmission et la plasticité synaptique (Dalgaard, 2016).

Une élévation des cytokines inflammatoires modifie le microbiote chez la mère et la descendance (Babu, 2018). En effet, les régimes obésogéniques changent la composition des bactéries du microbiote chez l'Homme (Ley, 2006) et le rongeur (Turnbaugh,2008). Le microbiote maternel est transmis à la descendance par les voies reproductives, gastro-

intestinales mais également par l'allaitement (Makino, 2013 ; Collado, 2010). De plus, es déficits sociaux induits par un régime obésogénique chez la souris peuvent être reversés par un traitement probiotique (Buffington, 2017).

L'obésité maternelle peut moduler le neurodéveloppement prénatal et postnatal par des régulations épigénétiques (Glendining & Jasoni, 2019) à travers des modifications des histones et de la méthylation de l'ADN (Neri & Edlow, 2016). Une augmentation des transcrits d'OXTR dans l'hippocampe des mâles à E17,5 pourrait résulter d'une augmentation de l'acétylation dans la région promotrice de ce gène (Glendining & Jasoni, 2019). Il est intéressant de noter que l'expression d'oxtr chez les femelles n'a pas été modifiée malgré une réduction de la méthylation du promoteur, ce qui suggère que les effets des changements épigénétiques pourraient varier selon le sexe (Glendining & Jasoni, 2019).

4. La leptine

4.1. Histoire de la leptine

La découverte de leptine s'est faite de manière fortuite en 1949 dans le laboratoire Jackson (Ingalls, 1950). C'est dans ce laboratoire que fut mise en évidence la première lignée de souris porteuse d'une mutation monogénique récessive naturelle. Ces souris présentaient un phénotype facilement reconnaissable, caractérisé par l'apparition précoce d'une obésité sévère accompagnée de diabète. Le locus du gène responsable de cette mutation fut nommé *obese* (*ob*), ainsi les souris portant la mutation homozygote furent nommées (*ob/ob*). En 1966, une deuxième lignée de souris porteuse une autre mutation monogénique récessive fut découverte. Ces souris présentaient un phénotype similaire à celui des ob/ob mais avec un diabète plus prononcé. Le locus du gène fut appelé *diabetes* (*db/db*) (Coleman, 1978 ; Hummel, 1966).

La découverte de ces deux lignées de souris montre l'existence de deux gènes distincts dont les produits interviendraient dans une voie métabolique commune.

C'est grâce à ses expériences de parabiose que Douglas Coleman suggéra l'existence d'un facteur circulant, absent chez les souris *ob* mais présent chez les souris *db*. Ce facteur aurait comme fonction de provoquer une perte de poids, de supprimer l'appétit mais aussi la mort par inanition chez les souris contrôle et *ob*. Une vingtaine d'années plus tard, les hypothèses de Coleman furent confirmées ; Friedman réussit à cloner le gène *ob* dont le produit fut appelé leptine, du grec leptos (mince). Un an après, le récepteur de la leptine fut identifié par technique de clonage (Tartaglia, 1995). Il permit la confirmation que la mutation *db/db* se trouvait bien sur le gène codant pour le récepteur de la leptine (Chen, 1996). Après l'identification du gène de la leptine, des orthologues de la leptine *furent* identifiés dans d'autres espèces mammifères (Doyon, 2001) et non mammifères (Kurokawa,2005) démontrant une haute conservation des gènes associés à la leptine.

Ainsi une protéine recombinante de la leptine fut produite afin de traiter l'obésité chez l'homme. Des injections de leptine recombinant chez des modèles murins n'eurent pas d'effet sur la faim mais permirent de réduire les stocks de tissu adipeux. De la même manière, des injections journalières de leptine n'eurent pas d'effets sur la prise de poids chez les personnes obèses dû au développement d'une résistance à la leptine. Cependant, le rôle de la leptine dans le maintien de l'homéostasie énergétique est totalement admis.

4.2. Le gène de la leptine

Le gène *LEP* chez l'Homme est localisé sur le chromosome 7 sur le locus q31.3. Ce gène d'une taille totale de 16.5 kb est composé de trois introns séparés de deux exons (Zhang, 1994). Les régions codantes du gène sont situées sur les exons 2 et 3 qui sont transcrits en un ARN messager d'une taille de 3.5 kb (Cohen, 1996).

Chez la souris, la leptine est codée par le gène *ob* (20 kb) qui se situe sur le chromosome 6 et qui est également composé de trois introns séparés de deux exons, codant pour un ARN messager de 4.5 kb (Zhang, 1994)

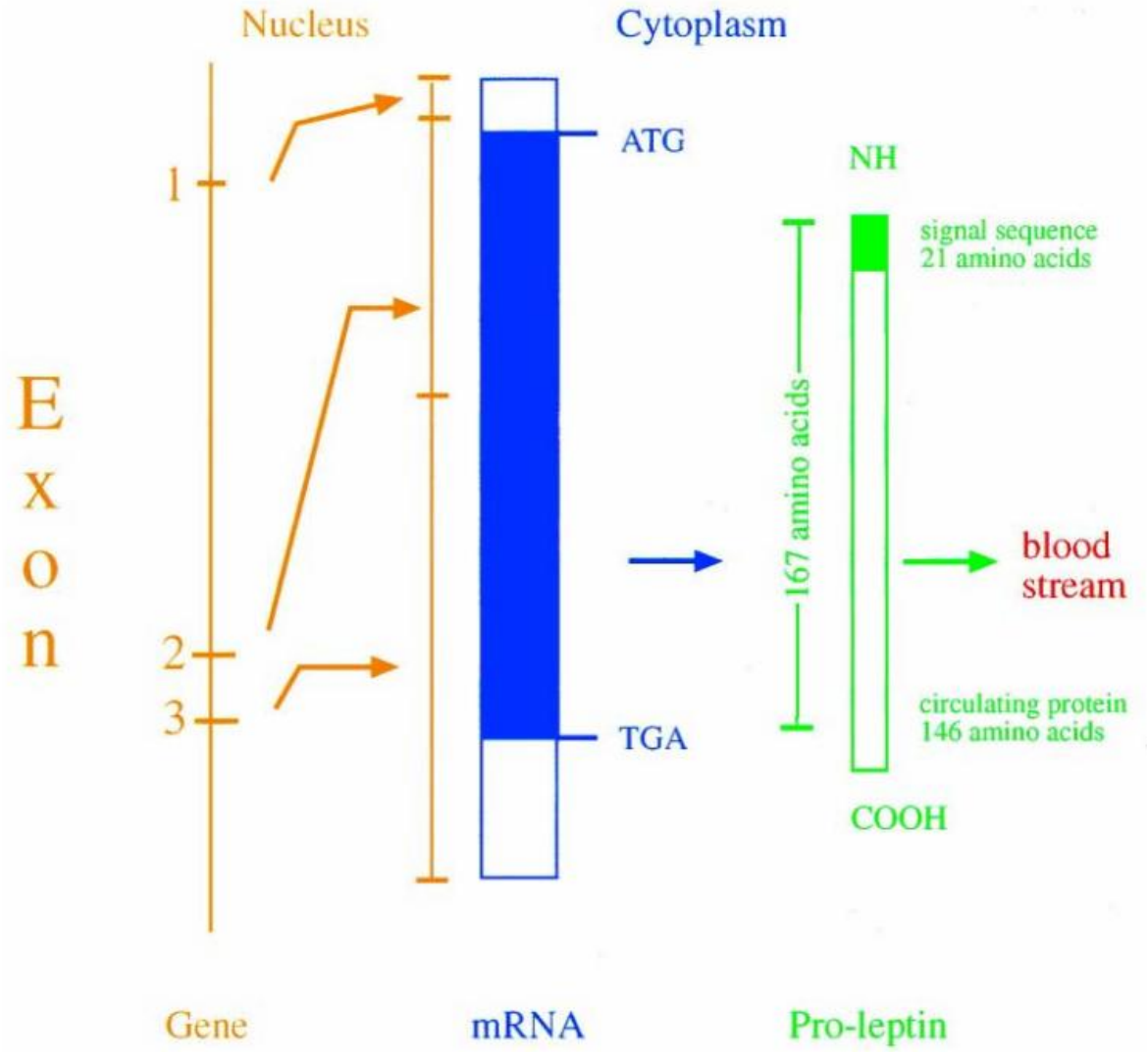


Figure 16 : Représentation schématique du gène d'expression de la leptine jusqu'à sa synthèse protéique (De Prolo, 1998). Le gène codant pour la leptine produit un ARNm qui, après épissage alternatif donne une protéine de 146 acides aminés qui sera libérée dans la circulation sanguine

4.3. Structure protéique de la leptine

La traduction de l'ARN messager codé par le gène de la leptine forme une protéine sous forme de précurseur composée de 167 acides aminés, d'une taille de 18 kDA. Le clivage du peptide signal d'une taille de 21 acides aminés permet la libération de la forme circulante de la protéine d'une taille de 146 acides aminés de 16 kDa (Prolo, 1998). Du fait de la haute conservation de la région codante de la leptine dans l'évolution entre l'Homme et différentes espèces, la forme humaine de la leptine présente 84% d'homologie avec celle de la souris.

L'étude de la structure cristalline de la leptine révèle une structuration en 4 hélices antiparallèles alpha (A, B, C, D) connectées par deux liaisons qui se croisent (AB et CD) et une courte boucle (BC), disposée en faisceau hélicoïdale gauche. Un pont disulfure entre deux résidus cystéine (Cys96 et Cys146) permet de relier la région C-terminale avec la boucle CD. Ce pont jouerait un rôle important dans le repliement de la protéine et la liaison à son récepteur. (Zhang, 1997 ; Frühbeck, 2006). (Figure 17)

La protéine présente des similitudes structurales avec des protéines de la famille des cytokines, telles que les interleukines (Il-6, Il-12, IL-15), les interférons alpha et gamma, le leukemia inhibitory factor (LIF), des facteurs de croissance (hormone de croissance), facteur de nécrose tumorale (TNF) (Kline, 1995, Cava & Matarese, 2004 ; Otero, 2006)

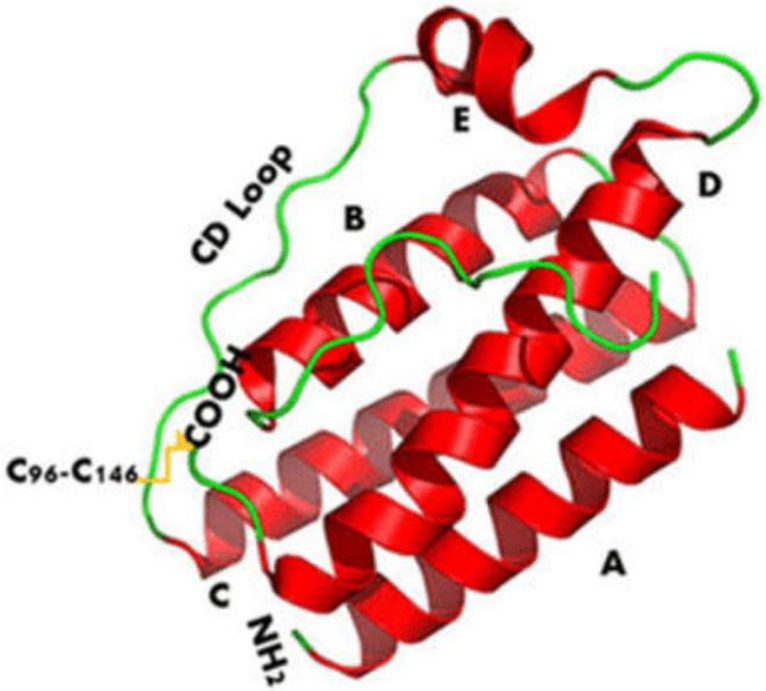


Figure 17 : Structure tridimensionnelle de la leptine (Zhang, 1997). La structure protéique de la leptine est composée de 4 hélices alpha (en rouge) reliées entre elles par des boucles (en vert).

4.4. La synthèse de la leptine

L'organe principal de la synthèse de la leptine chez l'Homme et la souris est le tissu adipeux. Les taux circulants de leptine sont positivement corrélés avec la masse adipeuse qui est catégorisée en différentes régions. La synthèse de la leptine diffère selon le tissu adipeux, la taille des adipocytes, et le sexe (Zhang, 2002).

Les femmes expriment des taux d'ARNm de leptine plus importants au niveau du tissu adipeux sous-cutané que dans le tissu adipeux omental par rapport aux hommes (Montague, 1997). Les adipocytes dans le tissu adipeux sous-cutané sont de taille plus importante que ceux localisés dans le tissu omental, pouvant expliquer la différence d'expression des ARNm de la leptine (Hube, 1996).

Chez les rongeurs, les taux d'ARNm de la leptine sont plus importants au niveau du tissu adipeux gonadique, inguinal et rétropéritonéal et sont aussi positivement corrélés avec la taille des adipocytes. (Zhang, 2002).

Cependant, le tissu adipeux n'est pas l'unique source de synthèse de la leptine, de nombreuses études ont démontré qu'il existe d'autres sources de la leptine tel que le placenta dont l'expression serait régulée par l'estradiol dans les cellules trophoblastiques (Maymo, 2011). L'estomac est aussi une source de leptine, dont les taux sont plus importants chez la femme que l'homme (Kasacka, 2019) et dont l'expression est régulée par la prise alimentaire. L'épithélium mammaire, les reins, le muscle squelettique, les ovaires, les poumons sont également des organes qui produisent de la leptine (Maymo, 2011 ; Chul Kim, 2023 ; Collins, 2022 ; Karlsson, 1997 ; Jutant, 2021).

4.4.1. Régulation de la synthèse de la leptine

Les taux de leptine circulants sont positivement corrélés à la masse adipeuse. Une personne en obésité exprimera une concentration de leptine plus importante qu'une personne non obèse (Considine, 1996). Sur le long terme, les taux circulants de leptine informent l'état du stockage de l'énergie au niveau du cerveau (Frederich, 1995). (Figure 18)

Cependant, l'expression de la leptine est influencée par d'autres facteurs en réponse à des variations physiologiques rapides qui n'induisent pas de variations immédiates du poids corporel.

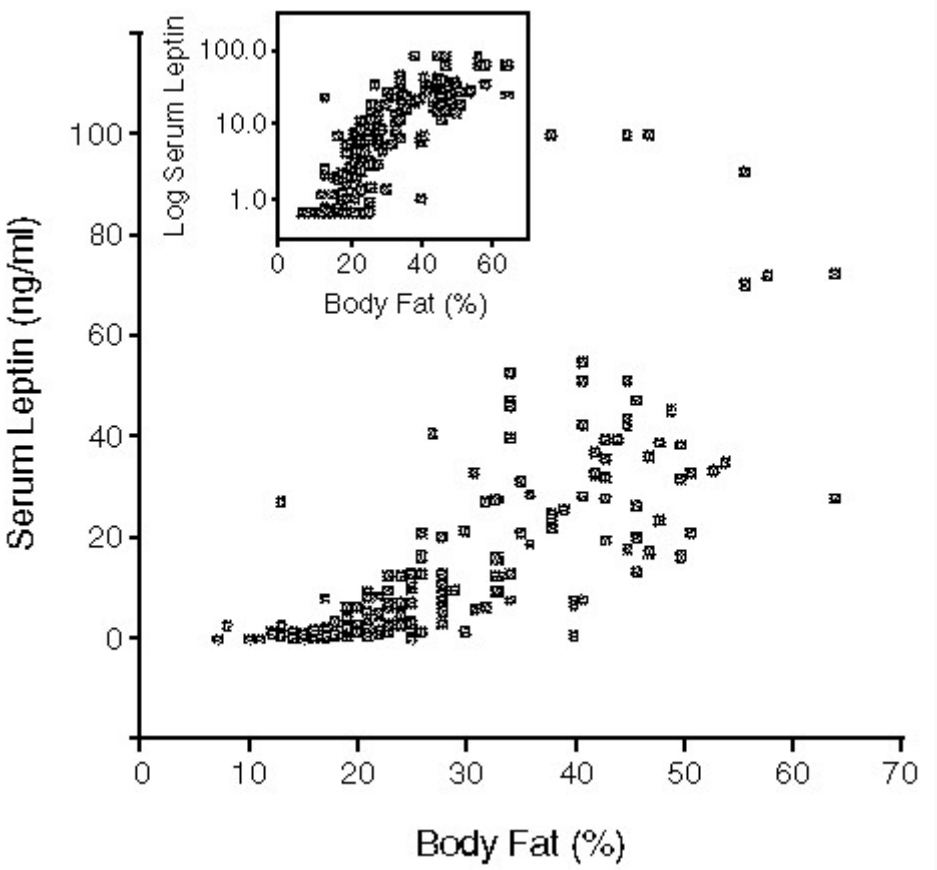


Figure 18 : Relation de proportionnalité entre les taux de leptine sérique et le pourcentage de graisse corporelle. Mesure de la concentration des taux de leptine en fonction de la graisse corporelle chez 136 sujets de poids normal et 139 sujets obèses. (Considine 1996)

4.4.2. Sécrétion rythmique

La sécrétion de leptine suit un rythme précis ultradien chez l'Homme et le rongeur. Les taux de leptine sont élevés durant la période nocturne et sont faibles pendant la période diurne. Cette rythmicité ne semble pas être contrôlée par l'horloge circadienne interne (Schoeller, 1996). La sécrétion de la leptine est pulsatile sur une durée de 24 heures : elle est libérée 33 fois et la durée de chaque pic de libération est de 33 minutes (Licinio, 1997).

Les concentrations de leptine durant ce cycle ultradien sont plus importantes chez les femmes que chez les hommes indépendamment de la masse graisseuse (Saad, 1998) (Figure 19).

Chez les personnes atteintes d'obésité, la rythmicité reste inchangée, seuls les taux de leptine aux pics de sécrétion sont plus importants.

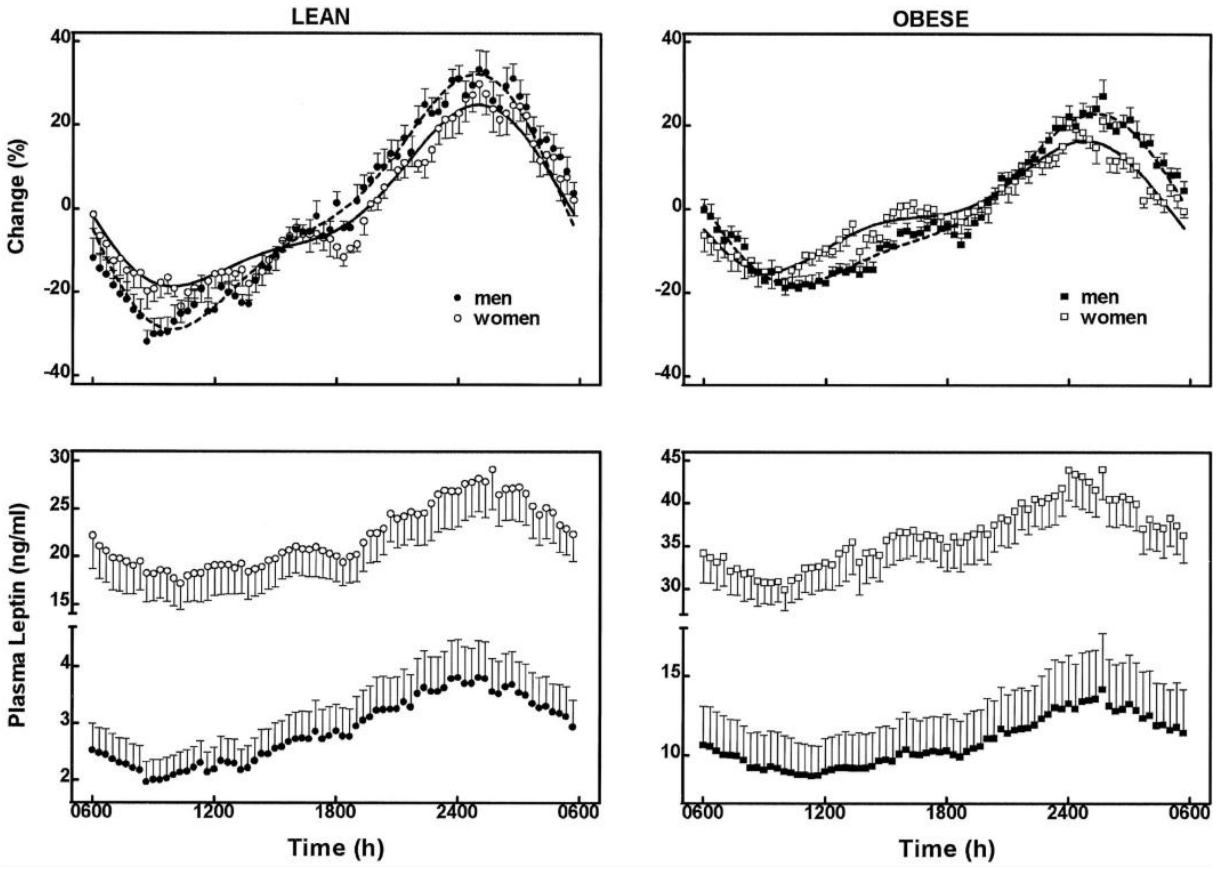


Figure 19 : Profil de sécrétion de la leptine chez des hommes et femmes sains et obèses sur 24 heures (Saad, 1998). Les figures supérieures représentent les valeurs normalisées (pourcentage de changement). Les figures inférieures représentent les valeurs brutes

4.4.3. La prise alimentaire

La rythmicité de la leptine serait donc contrôlée par l'heure à laquelle sont pris les repas plutôt que par le rythme circadien. La leptine est sensible à l'état nutritionnel et varie rapidement face aux états de restriction ou d'excès des apports alimentaires (Lee & Fried, 2009).

Un jeûne de 24 heures sur des souris maigres induit une diminution de l'expression de l'ARNm de la leptine d'environ 28% dans le tissu adipeux gonadique et une réalimentation de ces souris pendant 6 heures induit une augmentation rapide des transcrits de 68% (Trayhurn, 1995, Ahima, 1995).

Différents facteurs permettent la régulation de l'expression de la leptine lors d'une prise alimentaire. L'insuline, hormone régulatrice de la glycémie, induit une augmentation rapide d'environ 4 heures de l'expression des transcrits et des niveaux circulants de la leptine (Saladin, 1995). Les glucocorticoïdes tel que l'hydrocortisone permettent aussi de réguler l'expression des taux circulants de leptine selon le statut nutritionnel. Lors d'une prise alimentaire, l'injection de

glucocorticoïdes induit un pic d'expression de leptine. Cependant, dans un protocole de jeûne, l'effet est inverse ; une inhibition de la libération de leptine est observée (Dagogo-Jack, 2003).

Au niveau de l'estomac, la cholécystokinine (CCK) permettrait une libération de la leptine gastrique que ce soit lors du jeûne ou pendant la période postprandiale (Bado, 1998).

4.4.4. Autres facteurs de régulation

La concentration en leptine est plus élevée chez la femme que chez l'homme. Ce dimorphisme résulte d'une régulation hormonale de la production de leptine différente entre les deux sexes (Casabiell, 1998). Celle-ci étant stimulée par les œstrogènes et inhibée par la testostérone (Castracane, 1998 ; Jockenhövel, 1998).

D'autres hormones et facteurs régulent négativement ou positivement l'expression de la leptine et sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Facteurs régulant la sécrétion de leptine (Adapté de Ahima, 2004)

Augmentation de leptine	Diminution de leptine
Suralimentation	Jeun
Obésité (excepté ob/ob)	Exposition au froid
Insuline	Agonistes β-adrénergiques
Glucocorticoïdes	Testostérone
Cytokines pro inflammatoires (TNF-α, IL-1, endotoxines)	Cigarette
Hypoxie-Prééclampsie	Hormones thyroïdiennes
Œstrogènes	Hormones de croissance
Ocytocine	Catécholamines
Alcool	
Glucose	
Lipides	

4.5. Les récepteurs de la leptine

4.5.1. Le gène *db*

Le récepteur de la leptine est codé par le gène *db* chez la souris, positionné sur le chromosome 4 et le gène *LEPR* chez l'Homme est positionné sur le chromosome 1p31.3 (Tartaglia, 1995). Ce gène est composé de 18 exons pour la souris, de 20 exons pour l'Homme et code une protéine de 884 acides aminés. (Chung,1997).

La séquence nucléotidique du gène codant pour le récepteur de la leptine est hautement conservée entre les espèces et présente une homologie de 78% entre la souris et l'Homme. Les différences observables sont au niveau du domaine intracellulaire, celle de l'humain étant plus longue de 5 acides aminés (Chen, 1995).

L'épissage alternatif de l'ARNm du récepteur de la leptine produit six isoformes différents, qui diffèrent par leur extrémité C-terminale et qui peuvent être catégorisés en 3 classes : les isoformes courts (ObRa, ObRc, ObRd, ObRf), un isoforme long (ObRb) et un isoforme secrété (ObRe) (Chua, 1997)

Les souris *db/db* présentent une mutation sur le gène du récepteur *db* induisant un épissage alternatif anormal qui conduit à l'expression d'un récepteur ObRb tronqué.

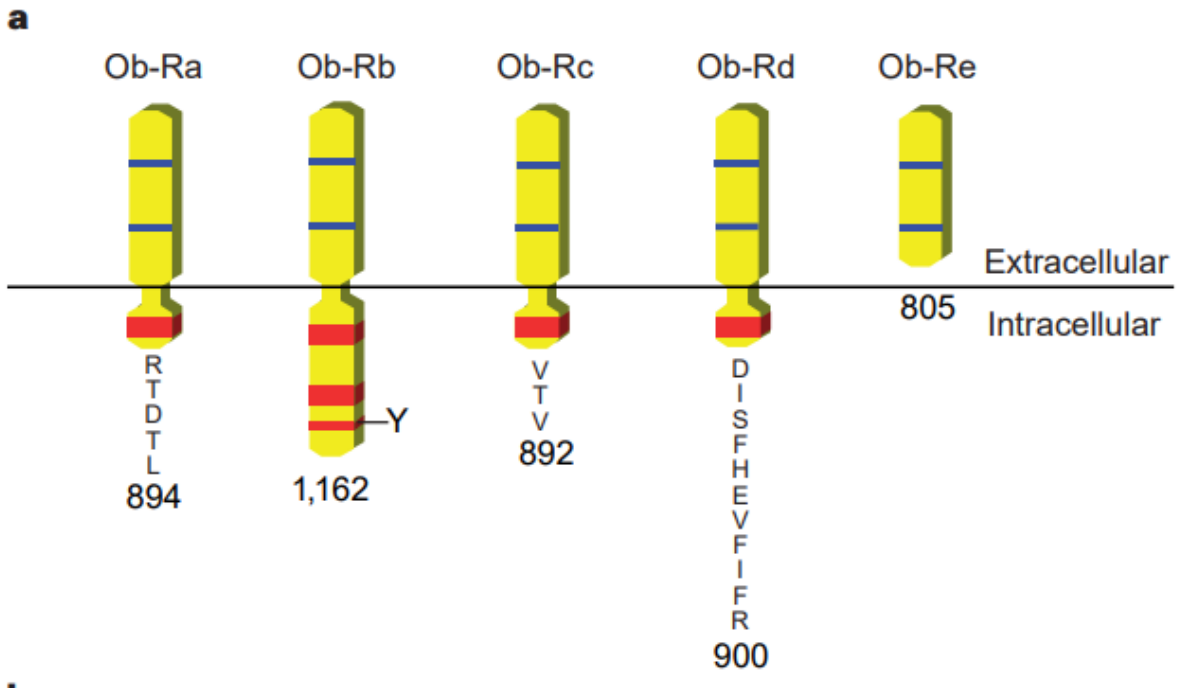


Figure 20 : Les différentes formes du récepteur de la leptine (Friedmand & Halaas, 1998).

Le récepteur de la leptine appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe 1, du fait de la forte homologie entre sa séquence du domaine extra-cellulaire et le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6), et du LIF.
Tous les isoformes du récepteur de la leptine possèdent un domaine extracellulaire qui est composé de 6 domaines distincts : un domaine N-terminal (NTD), deux domaines CRH (CHR1 et CHR2) qui sont déterminant pour la liaison à la leptine, un domaine de type immunoglobuline (IGD) indispensable à l'activation du récepteur, deux domaines de type Fibronectine III (FN III) qui jouent le même rôle que le domaine IGD et un domaine transmembranaire qui permet d'ancrer le récepteur à la membrane. Le domaine intracellulaire, qui permet de transmettre le signal de transduction est le domaine qui diffère entre les isoformes.

Les isoformes courts diffèrent par la longueur de leurs chaînes intracellulaires et leur rôle n'est pas totalement élucidé. Cependant, il est admis que l'isoforme ObRa, dont l'expression est la plus importante est retrouvée dans différents tissus tel que les microvaisseaux cérébraux et tissu rénal dont le rôle serait le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et dans la clairance rénal (Wauman, 2017 ; Hileman, 2012). Différentes études ont également mis en évidence que ces isoformes sont présentes dans divers tissus périphériques, tels que les reins, la rate, les intestins, les testicules, le cœur et les muscles squelettiques (Hoggard, 1997 ; Serradeil-Le Gal, 1997).

L'isoforme ObRe du récepteur de la leptine constitue la forme soluble du récepteur. Il aurait pour fonction de réguler les taux de leptine circulant en modulant sa disponibilité dans la circulation sanguine et permettrait aussi de réguler sa clairance. La régulation de cet isoforme dépend de différents paramètres : de l'âge, les adultes ayant des concentrations plus faibles que les enfants, mais également du sexe, les femmes exprimant des concentrations plus faibles que celles des hommes (Schaab, 2015). On retrouve une expression importante de cet isoforme pendant la dernière semaine de gestation chez les rongeurs (Gavrilova, 1997 ; Huang, 2001). Mettant en lumière un rôle possible dans le développement. Dans le cadre de l'obésité, une diminution de l'expression de l'isoforme soluble est observée mais une intervention de type chirurgical ou alimentaire permet de restaurer les taux d'expression de l'isoforme soluble. Cet isoforme serait donc impliqué dans les phénomènes de résistance de la leptine (Schaab & Kratzsch, 2015).

L'isoforme long du récepteur de la leptine, ObRb est le principal médiateur des différentes fonctions de la leptine. Cet isoforme est le seul à posséder les motifs qui puissent activer les voies de signalisation de la leptine (Baumann, 1996). Son expression est localisée dans différentes

structures : au niveau hypothalamique dans le noyau arqué (ARC), le noyau dorsomédian (DMN), le noyau ventromédian (VMN), l'aire préoptique (POA), et le noyau paraventriculaire (PVN) qui permet à la leptine de réguler la prise alimentaire. On retrouve également cet isoforme dans le tronc cérébral au niveau des noyaux du tractus solitaire (NTS), parabrachial (PB), Raphe Pallidus (RPa) mais aussi dans l'hippocampe, le cortex, l'amygdale et le cervelet (Biddinger, 2020 ; Pinto, 2004 ; Enriori, 2011 ; Yu, 2016 ; Skibicka & Grill, 2009 ; Rogers, 2011). Au niveau périphérique, le récepteur de la leptine est exprimé au niveau placentaire, musculaire, rénal, du foie, du pancréas et du tissu adipeux (Zhang, 2005).

4.5.2. Les voies de signalisation

Le récepteur de la leptine (ObRb, LEPRb) est un récepteur de cytokines sans activité kinase intrinsèque.

La liaison de la leptine sur son récepteur induit le recrutement et l'activation par phosphorylation d'une protéine JAK2 qui possède une activité kinase. JAK2 va phosphoryler 3 résidus tyrosines spécifiques sur le récepteur : Y985, Y1077 et Y1138. Chacun de ces sites de phosphorylation induit une voie de signalisation distincte, associée à des fonctions physiologiques spécifiques de la leptine (Tartaglia, 1995, Munzberg,2024).

- **Voie de signalisation MAPK/ERK :**

La phosphorylation de la tyrosine Y985 sur le récepteur de la leptine par JAK2 active la protéine SHP2 qui contient un domaine src-homology-2 et déclenche la voie de signalisation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et la voie de signalisation ERK (Extracellular Signal Regulated Kinase). Une mutation au niveau des neurones de SHP2 ou une inhibition au niveau de l'hypothalamus de ERK induit une inhibition de l'effet anorexigène de la leptine (Rahmouni, 2009). Les souris porteuses d'une mutation pour la tyrosine 985 ont une prise alimentaire réduite et une augmentation de l'expression de STAT3 qui met en lumière le rôle de la tyrosine 985 dans l'activation d'une boucle de rétrocontrôle négative de la leptine (Björnholm, 2007).

- **Voie de signalisation JAK/STAT :**

La phosphorylation de la tyrosine Y1077 par JAK2 permet la phosphorylation et l'activation de STAT5 (Signal Transducer and Activator of Transcription 5). Des souris femelles mutées

pour la tyrosine 1077 présentent un allongement du cycle entre deux œstrus et une délétion de STAT5 dans les neurones induit une obésité modérée (Patterson, 2012). Cependant, l'activation de la voie JAK/STAT5 présente des effets moindres en comparaison à la voie la plus étudiée : la voie JAK/STAT3. Cette voie est médiée par la phosphorylation de la tyrosine 1138. Celle-ci va induire l'activation et la phosphorylation de STAT3 (pSTAT3) et ainsi permettre sa translocation dans le noyau afi rôle est la régulation de l'expression de différents gènes dont SOC3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3). SOC3 est un régulateur négatif en exerçant une boucle de rétrocontrôle négative sur la phosphorylation de JAK2. Des souris avec une mutation pour la tyrosine 1138 présentent une hyperphagie, un retard dans l'apparition de l'œstrus mais les fonctions reproductrices restent fonctionnelles (Bates, 2003).

L'activation du récepteur de la leptine permet l'activation d'autres voies de signalisation indépendantes de la phosphorylation des tyrosines comme la voie IRS/PI3K/AKT, la voie AMPK et mTOR. En effet, la leptine par le biais de son récepteur va permettre le recrutement des protéines IRS (Insulin Receptor Substrate) par l'activation de la protéine SHB1 (Src homology 2 B adaptor protein 1). Par la liaison des IRS à PI3K (Phosphatidylinositol 3-OH kinase) s'en suit une activation séquentielle de cette dernière puis celle d'AKT qui va inhiber le facteur de transcription FOX1 (Forkhead Box 1) dont le rôle est d'activer l'expression des gènes NPY (NeuroPeptide Y) et AgRP (Agouti Related Peptide) et d'inhiber l'expression de POMC (Propiomélanocortine) dans l'hypothalamus, et donc de réguler la prise alimentaire. Une inhibition pharmacologique de PI3K bloque l'effet anorexigène de la leptine (Morton, 2005 ; Niswender, 2001).

L'activation de la voie mTOR (mammalian Target Of Rapamycine) permet l'activation de la kinase S6 (S6K) au niveau des neurones NPY, AgRP et POMC (Cota, 2006). Il a été démontré qu'une inhibition S6K augmente la prise alimentaire (Blouet, 2008) mettant en lumière son rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique.

De la même manière, la leptine est capable d'inhiber la voie AMPK dans différents noyaux de l'hypothalamus (ARH et PVH) et permet une diminution de la prise alimentaire. Cependant les mécanismes d'activation ne sont pas encore élucidés (Minokoshi, 2004).

Les voies de signalisation et la sensibilité du récepteur de la leptine sont contrôlées par deux protéines régulatrices : SOCS3 et PTP1B (Phosphotyrosine phosphatase 1B). Ces protéines agissent comme des régulateurs négatifs par l'activation de boucles de rétrocontrôle (Bjorbaek, 1999 ; Zabolotny, 2002). Des souris résistantes à la leptine ont une augmentation de l'expression des ARNm de PTP1B et de SOC3 dans l'hypothalamus (White CL, 2009 ; Howard, 2004)

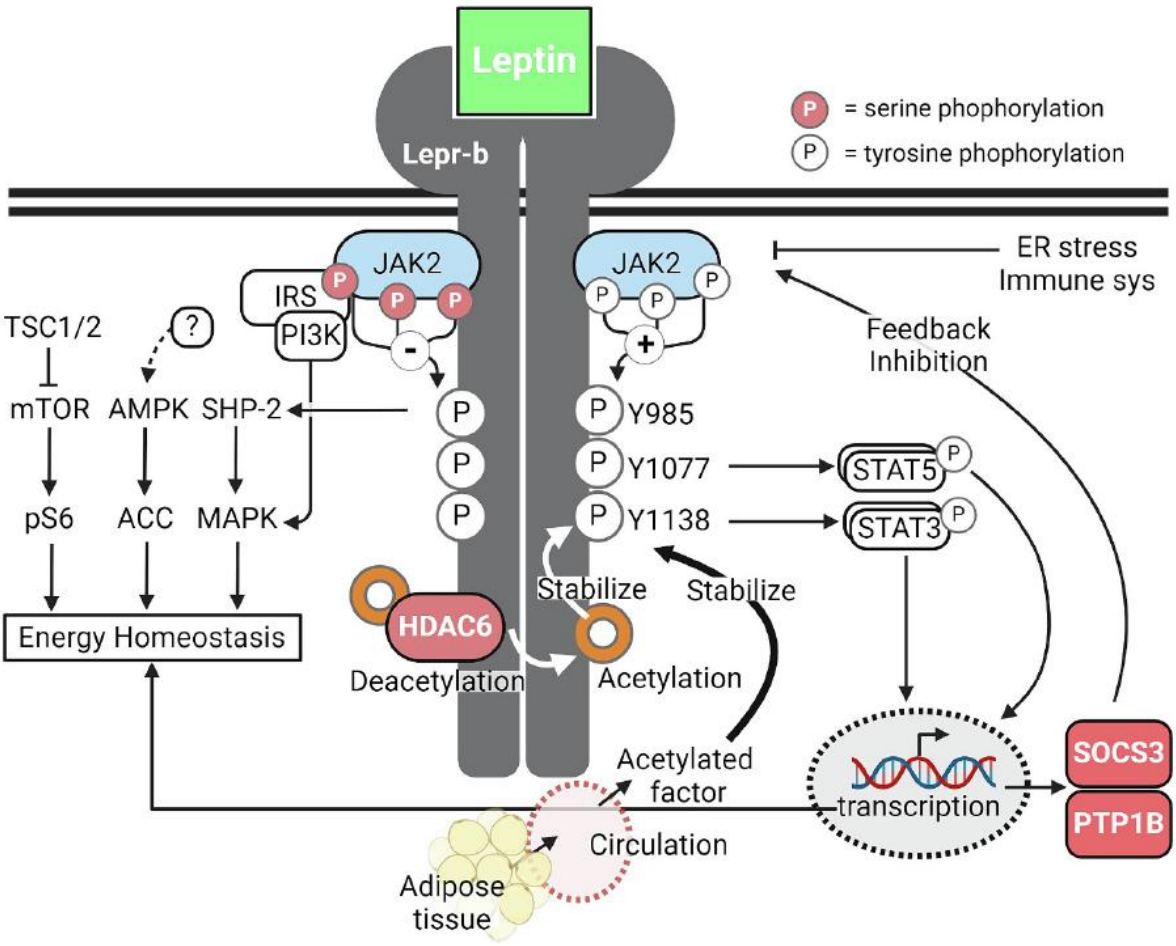


Figure 21 : Voies de signalisation activées par la leptine (Münzberg, 2024)

4.6. La leptine dans le système nerveux central

4.6.1. Transport de la leptine

À cause de sa taille, la leptine ne peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) ; son transport se fait de manière active pour atteindre le cerveau. L'imperméabilité de la BHE dans certaines régions cérébrales se caractérise par une absence de capillaires fenestrés. Ces derniers sont retrouvés dans les organes circumventriculaires (CVO) (Weindl & Sofroniew, 1981) proches des espaces ventriculaires et permettent une diffusion passive des molécules par la présence de tanycytes (Rodriguez, 2005). Ainsi, selon les régions cérébrales, une sélection très spécifique des molécules ne peut se faire que par transport actif.

La leptine est donc transportée à travers la BHE par un transport finement régulé et saturable. Son transport se fait par des voies dépendantes et indépendantes de ses récepteurs. Il a été démontré que les modèles de déficience en leptine (*ob/ob*) présentent une diminution du transport de la leptine à travers la BHE (Banks, 1999). Cependant, l'injection de leptine radiomarqué dans des souris *db/db* et *ob/ob* permet d'observer que la leptine est transportée à travers la BHE par un système saturable mais sans observer une diminution chez les souris mutantes comparées aux contrôles (Maness, 2000). Les résultats démontrent que le transport de la leptine persiste en l'absence de production du polypeptide endogène ou de son récepteur, et suggèrent que les troubles du transport observés ne sont pas directement expliqués par l'obésité ou les modifications des niveaux plasmatiques sériques uniquement (Maness, 2000 ; Harrison, 2019).

La leptine peut traverser la BHE de manière récepteur-dépendant via ObRa et ObRc, d'une part par les péricytes qui composent la BHE. En effet l'inactivation des récepteurs de la leptine spécifiquement au niveau des péricytes induit une augmentation de la prise alimentaire et de la masse graisseuse (Butiaeva, 2021). D'une autre part, les isoformes courts du récepteur de la leptine ObRa et ObRc sont exprimées au niveau des plexus choroïdes de la BHE (Hileman, 2002). (Figure 22).

Le noyau arqué de l'hypothalamus (ARC), situé à proximité de l'éminence médiane, est séparé de celle-ci par des tanycytes qui expriment le récepteur de la leptine et vont permettre son transport jusqu'au 3ème ventricule afin d'être libérée dans le liquide cérébro-spinal et rejoindre ses autres cibles (Balland, 2014). Cependant l'existence de récepteur de la leptine à la surface des tanycytes est controversée (Yoo, 2019). Il a aussi été montré que l'ARC serait composé de neurones capables de projeter des fibres vers l'éminence médiane et avoir un accès direct à la leptine circulante (Faouzi, 2007).

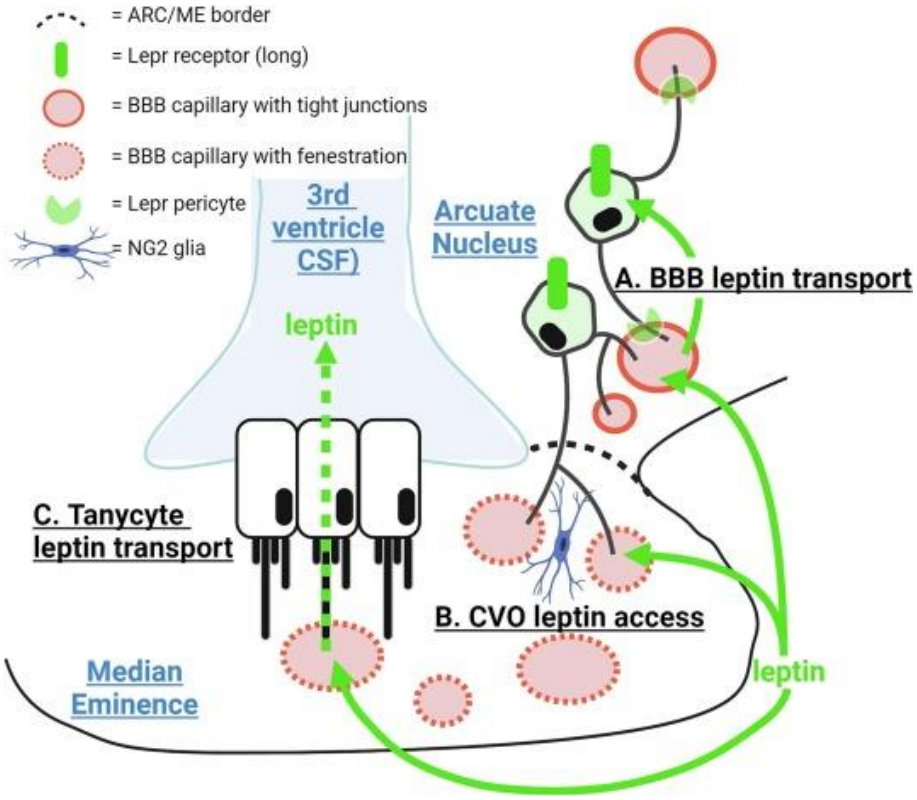


Figure 22 : Mécanismes de transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique au niveau de l'éminence médiane (Münzberg, 2024).

4.6.2. Leptine et hypothalamus

Historiquement, le rôle de la leptine est la régulation de l'homéostasie énergétique en diminuant la prise alimentaire et en augmentant les dépenses énergétiques. Cette modulation se fait principalement au niveau hypothalamique dans différents noyaux : ARC, VMH (noyau ventro-médian), DMH (noyau dorsomédian), PVH (noyau paraventriculaire), POA (aire pré-optique) et LHA (aire hypothalamique latérale) (Mercer, 1996). Or, la leptine possède d'autres fonctions et ses récepteurs sont exprimés dans des structures extra-hypothalamiques : dans le tronc cérébral au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS) et noyau parabrachial (PB), l'amygdale, l'hippocampe, l'Aire Tegmentale Ventral (VTA), Raphe Pallidus (RPa), le cortex sensoriel (Figure 23)

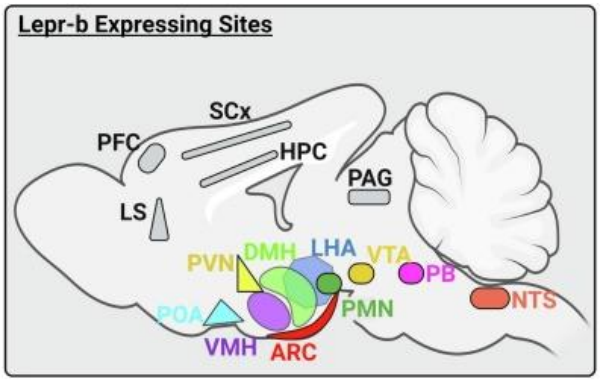


Figure 23 : Expression des récepteurs de la leptine dans l'hypothalamus et tronc cérébral (Münzberg, 2024).

PVN = Noyaux Paraventriculaire ; ARC = Noyau Arqué ; NTS = Noyaux du Tractus Solitaire ; PB = Noyau Parabrachial ; LHA = Aire Hypothalamique Latérale ; VTA = Aire Tegmentale Ventrale ; POA = Aire PréOptique ; DMH = Noyau Dorsomédian ; PAG =Susbtance Grise Périaqueducale ; PFC= Cortex PréFrontal ; Scx = Cortex Sensoriel ; HPC = Hippocampe.

De nombreux travaux se sont principalement focalisés sur le rôle de la leptine dans la satiété et donc sur l'hypothalamus, plus particulièrement sur le noyau arqué qui est la structure clé dans la régulation de la satiété où le récepteur de la leptine est le plus fortement exprimé.

Dans cette région, le récepteur de la leptine est exprimé dans les neurones dits orexigènes qui expriment le NPY et AgRP (Agouti Related Protein) et dans les neurones anorexigènes qui eux expriment POMC et le neuropeptide CART (Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript) (Schwartz, 2000). Lors du contrôle de la satiété, la leptine va stimuler les neurones anorexigènes et inhiber les neurones orexigènes (Friedman, 2019).

Les neurones orexigènes NPY/AgRP projettent vers les neurones du PVN inhibent la libération de la thyrotropine (TRH), corticotropine (CRO) et de l'ocytocine (OXT) alors que les neurones POMC/CART activent la libération de ces hormones. Ces neurones peuvent aussi projeter au niveau de l'aire latérale de l'hypothalamus et la région périfornicale (PFA), pour permettre respectivement la libération ou l'inhibition de l'hormone de concentration de la mélanocortine (MCH) et des orexines (Rodgers, 2001 ; Valassi, 2008).

De plus, le noyau du Tractus Solitaire (NTS) projette sur l'ARC et stimule les neurones POMC/CART en réponse à la fixation sur des récepteurs spécifiques du NTS de la CCK sécrétée par les cellules intestinales et GLP1 (Glucagon-Like Peptide 1) (Gutzwiller, 2001 ; Naslund, 1999). (Figure 24)

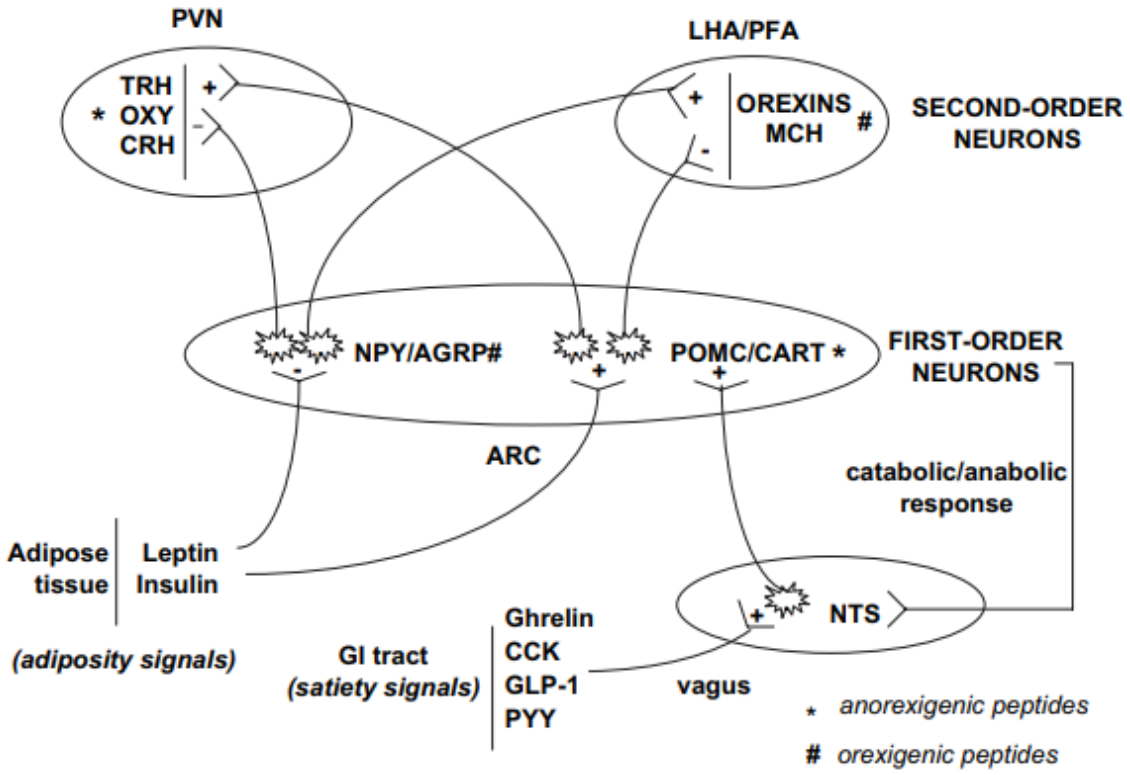


Figure 24 : Contrôle de la satiété dans le noyau arqué de l'hypothalamus (Valassi, 2008).

Le contrôle de l'alimentation hédonique repose sur l'activité des neurones dopaminergiques de la VTA qui vont libérer de la dopamine au niveau du noyau accumbens renforçant la recherche de nourriture. Or la leptine est capable d'inhiber les neurones de la VTA et ainsi, l'activation des neurones du noyau accumbens (Farooqi, 2007). De plus, la leptine via son action sur les neurones de l'hypothalamus latéral qui projettent sur la VTA inhibe l'alimentation hédonique (Leinninger, 2008).

Les dépenses énergétiques jouent un rôle crucial dans l'homéostasie énergétique en contrebalançant les effets de la prise alimentaire. La leptine contribue aux dépenses énergétiques par l'activation du Système nerveux Sympathique (SNS), stimulant la lipolyse dans le tissu adipeux blanc, la thermogénèse dans le tissu adipeux brun (Harlan & Rahmouni , 2013).

Les structures impliquées dans ces régulations sont l'hypothalamus dorso-médian (DMH), et l'aire préoptique (POA). Cette dernière agit comme un senseur de la température et intègre des informations en provenance des afférences périphériques (Tan & Knight, 2018). Les neurones de la POA qui projettent sur le DMH qui en retour module l'activité neuronale des neurones du RPa qui régule l'activité sympathique du BAT (Morrison, 2019). Ces structures expriment le récepteur de la leptine ; l'activation par chémogénétique des récepteurs dans le

DMH augmente les dépenses énergétiques tandis qu'une délétion des récepteurs augmente le poids corporel et diminue fortement les dépenses énergétiques (Rezai-Zadeh, 2014).

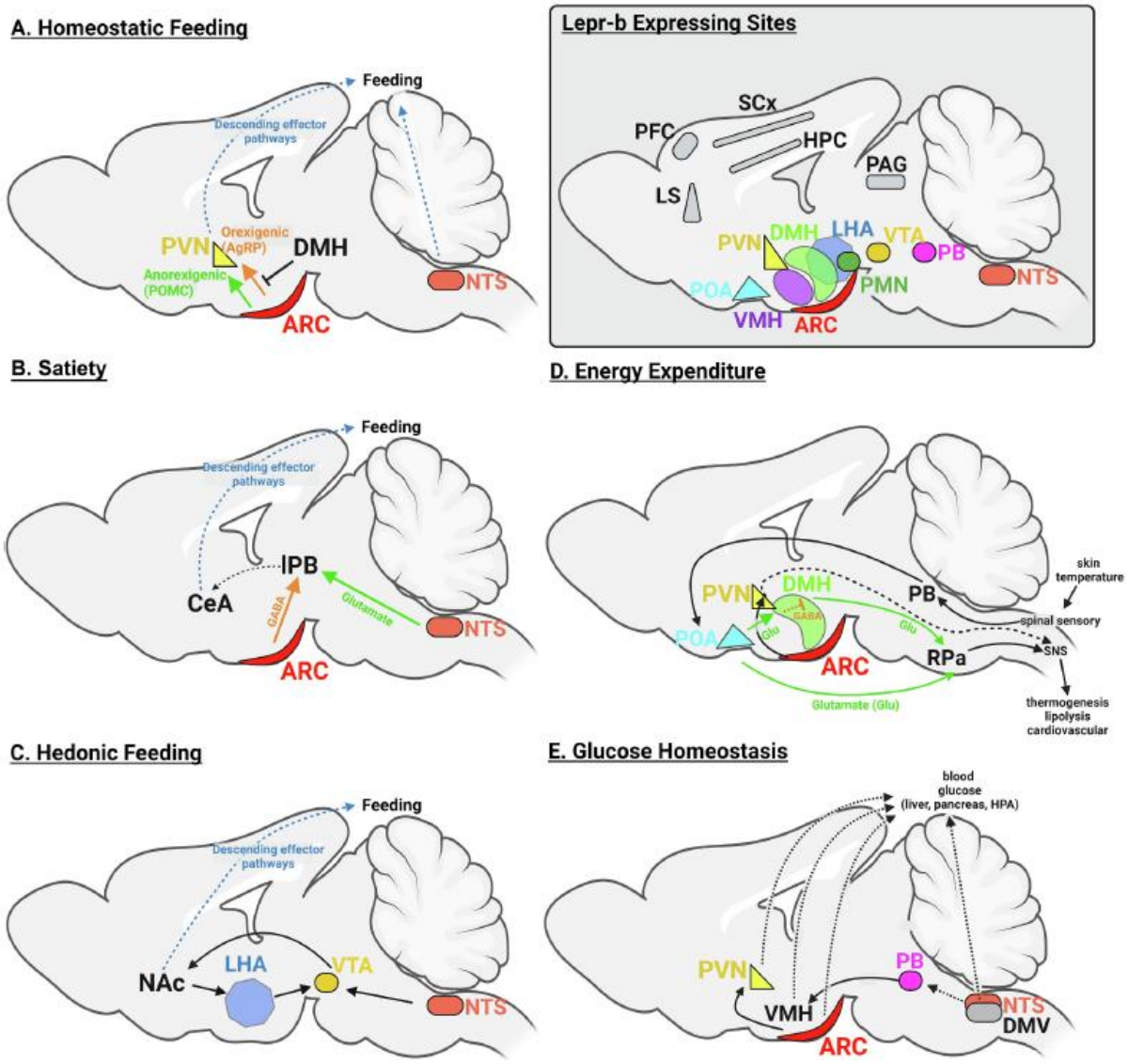


Figure 25 : Circuits neuronaux impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique (Münzberg, 2024).

4.6.3. Leptine et Hippocampe

Le récepteur de la leptine est exprimé dans l'hippocampe (Elmquist, 1998, Mercer, 1996 ; Huang, 1998), structure qui n'est pas directement impliquée dans la régulation de l'homéostasie énergétique. L'hippocampe est une structure du système nerveux central impliquée dans les

processus cognitifs ; tels que la mémoire (longue, court terme et spatiale) et l'apprentissage. Ces processus induisent des phénomènes de plasticité par un réarrangement des connectivités fonctionnelles des réseaux neuronaux dans l'hippocampe. Ces phénomènes connus sous le nom de potentialisation à long terme (LTP) et Dépression à long terme (LTD), sont induits à la suite de l'activation des récepteurs NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) et sont considérés comme les processus cellulaires clés de l'apprentissage et de la mémoire (Collingridge, 1983).

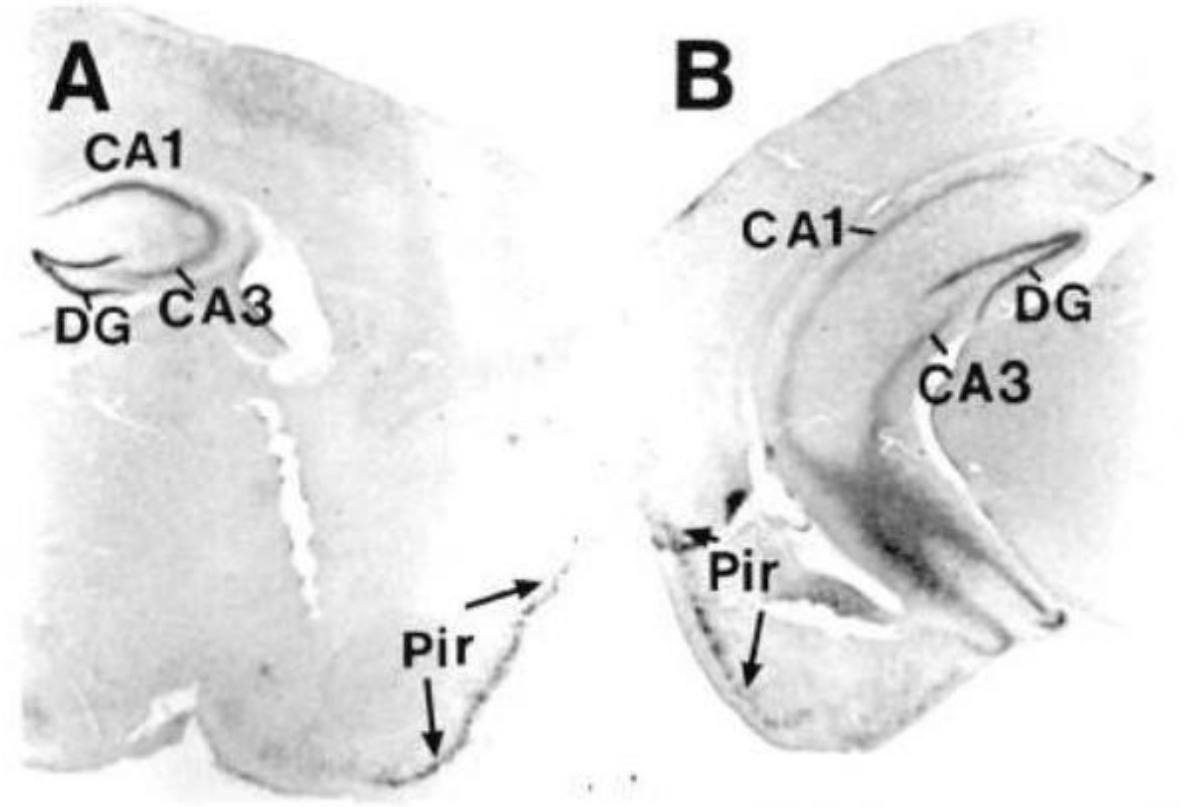


Figure 26 : Expression de l'ARNm du récepteur de la leptine dans l'hippocampe et le cortex piriforme. (Huang, 1996) Photomicrographie de coupes transversales de 50 micromètres de cerveau de souris C57BL/6J.

Il a été démontré d'une part que la leptine joue un rôle important dans la plasticité hippocampique. Des modèles murins déficients en récepteur leptine montrent des altérations de la LTP et LTD au niveau de la CA1 (Corne d'Ammon) et une mémoire spatiale altérée (Li, 2002). De plus, la leptine régule la transmission synaptique excitatrice au niveau des collatérales de Schaeffer (SC) de la CA1 (SC-CA1) par les récepteurs NMDA. Une application de leptine sur des tranches hippocampiques réduit la transmission synaptique en induisant une LTD au niveau de SC-CA1 chez des souris âgées entre 5 et 11 jours postnataux. Cet effet peut être inversé par l'action d'antagoniste des NMDA (Moult & Harvey, 2011). Cependant, à l'âge adulte, la leptine exerce des effets opposés et induit une LTP au niveau SC-CA1 (Moult & Harvey, 2011).

Ce double effet de la leptine sur la transmission AMPA dépend de l'activation de différents sous-unité de ces derniers : la LTP chez l'adulte serait médiée par la sous-unité GluN2A et la voie de signalisation PI3K alors que la LTD serait médiée par la sous-unité GluN2B et dépendrait de la voie de signalisation ERK. (Moult & Harvey, 2011).

La leptine régule aussi la transmission synaptique au niveau des projections directes du cortex entorhinal vers la CA1 aussi appelé TA-CA1 mais ses effets sont à l'opposé de ceux observés au niveau SC-CA1. En effet, l'application de leptine sur des tranches hippocampiques juvéniles murines induit une LTP médiée par la voie PI3K alors qu'à l'âge adulte, une LTD NMDA dépendante médiée par la voie JAK/STAT3 est observée (McGregor & Harvey, 2018; Luo, 2015).

4.6.4. Leptine et Tronc cérébral

Le Noyau du Tractus Solitaire (NTS), situé dans le tronc cérébral est le centre intégrateur des afférences cardio-respiratoires (Braga, 2006). Le récepteur ObRb est largement exprimé dans le NTS (Cheng, 2020). Une altération de l'expression des ObRb entraîne une diminution de la ventilation et la réponse ventilatoire hypoxique (Yuan, 2018a). Une administration de leptine permet de restaurer ces réponses, suggérant l'implication de la leptine dans la régulation de la respiration (Yuan, 2018a).

4.6.5. Leptine et le système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique (SNS) est une branche du système nerveux autonome (SNA). Le SNS joue un rôle essentiel dans la régulation de différentes fonctions viscérales et de divers processus physiologiques. L'administration centrale ou périphérique de leptine sur des rats induit une augmentation de l'activité sympathique au niveau du BAT, des reins et des glandes surrénales (Haynes, 2000). De plus, une perfusion de leptine dans l'artère intracarotidienne augmente la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque (Shek, 1998). La leptine contribue aussi au contrôle de la masse musculaire et osseuse (Hamrick, 2004). En effet, les souris déficientes en leptine (*ob/ob*) malgré leurs obésité présentent une masse musculaire plus faible (Hamrick, 2004). Les effets de la leptine sur la densité osseuse diffèrent selon les os étudiés (Hamrick, 2004).

4.6.6. Leptine et reproduction

Chez les mammifères, la fonction du système reproducteur dépend de la disponibilité en énergie de l'environnement dont la leptine jouerait un rôle important. Les souris (*ob/ob)* sont stériles, présentent une spermatogénèse altérée ainsi que des taux d'hormones gonadiques faibles (Chehab, 1996).

L'administration de leptine à des souris *ob/ob* induit une augmentation de la masse de l'utérus et des ovaires. Chez les mâles, l'administration de leptine induit une augmentation de la masse des testicules (Mounzih, 1997). De plus, la restriction calorique chez les ob/ob ne restaure pas les fonctions reproductrices, ce qui suggère que c'est la leptine et non l'obésité la cause de l'infertilité (Chehab, 1996).

Chez l'Homme, une mutation homozygote non-sens du gène codant pour la leptine induit une absence de puberté, une aménorrhée chez les femmes et de l'hypogonadisme chez les hommes (Farooqi, 1999).

Cependant, une controverse existe sur le rôle de la leptine dans la puberté. En effet, des études suggèrent que la leptine serait un facteur permissif : le passage de sa concentration au-dessus d'un certain permet le déclenchement de la puberté (Gruaz, 1998). À l'inverse, d'autres études mettent en évidence que la leptine serait un facteur déclencheur de la puberté par le biais d'une augmentation de sa concentration à un temps précis (Cheung, 1997).

Au niveau hypothalamique, la leptine agit sur les neurones du noyau prémammilaire ventral (NPV) qui stimulent les neurones à Kisspeptine (Kiss1). Ces neurones vont activer les neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) (Donato, 2009). La GnRH induit la production et la libération des gonadotropines : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) qui vont réguler la gamétogenèse (Marques, 2000).

Les récepteurs ObRb sont exprimés dans l'hypophyse humain et murin (Jin, 2000). La leptine stimule la production de LH et FSH, une délétion du récepteur ObRb spécifiquement dans l'hypophyse réduit les taux de ces hormones chez les femelles (Akther, 2014). Cette délétion de ObRb n'affecte pas l'arrivée de la puberté mais induit un temps de gestation plus long ainsi qu'un nombre de souriceaux par portée plus petit (Akhter, 2014).

4.7. Les pathologies associées à la leptine

4.7.1. Résistance à la leptine

La résistance à la leptine se définit par une sensibilité réduite ou une absence de réponse à la leptine. Cette résistance induit une diminution de la capacité à la leptine à réduire l'appétit ou à augmenter les dépenses énergétiques, ce qui entraîne une obésité, des troubles métaboliques et maladies cardiovasculaires (Lu, 2018).

La première forme de résistance à la leptine dite « physiologique » est retrouvée pendant la grossesse/gestation car transitoire. La deuxième forme de résistance dite « pathologique » retrouvée dans les maladies métaboliques (Myers, 2012 ; Liu, 2018 ; Gruzdeva, 2019).

Dans le contexte physiologique qu'est la grossesse, l'organisme accumule les réserves graisseuses pour la croissance du fœtus. L'augmentation de la masse adipeuse s'accompagne d'une augmentation progressive et transitoire de la production de la leptine. Cette résistance permet une augmentation de la prise alimentaire et du stockage des réserves (Hardie, 1997 ; Boyle & Le Foll, 2020). Dans le contexte pathologique, la résistance à la leptine associée à l'obésité peut être induite par la consommation d'une alimentation riche en graisse, des niveaux anormaux de leptine circulante ou bien par une inflammation chronique.

Les mécanismes impliqués dans cette résistance sont multiples : au niveau des récepteurs, une saturation du récepteur ObRa au niveau de la BHE réduit le transport de la leptine au niveau central (Di Spezio, 2018 ; Briffa, 2015). La biodisponibilité de la leptine est régulée par la forme soluble du récepteur de la leptine mais aussi par des molécules inflammatoires telle que la protéine réactive C (PRC). Cette dernière se lie de manière compétitive à la leptine, réduisant sa disponibilité et son transport au SNC (Elinav, 2009). Le transport de la leptine par les tanycytes au niveau de l'éminence médiane est altéré dans l'obésité ce qui peut également induire une résistance à la leptine (Balland, 2014).

La modification de l'expression des récepteurs peut aussi être la cause de la résistance à la leptine que ce soit au niveau central ou périphérique. Au niveau central, une diminution de l'expression des récepteurs ObRb est observée dans les noyaux VMH et DMH (Ladyman, 2016). L'injection de leptine au niveau ventriculaire chez des souris obèses n'induit pas une augmentation de l'expression de STAT3 phosphorylée dans les neurones du noyau arqué (Balland, 2019). Dans le cas de l'obésité, dans les neurones de l'ARH, l'augmentation de l'expression de SOC3 pourrait jouer un rôle dans la résistance à l'insuline (Bjorbaek, 1998).

Une résistance au niveau périphérique est aussi observée dans le tissu adipeux, le muscle et le foie (Peng, 2021). Cette résistance induit une diminution de la masse musculaire, de l'oxydation des acides gras, une mobilisation du glucose par inhibition des voies de signalisation

JAK2/STAT3, GLUT4 et une stimulation des voies d'inhibition SOCS3/PTB1 (Fuentes, 2010 ; Sainz, 2012).

La surnutrition pendant la période postnatale prédispose les individus au développement de troubles métaboliques (Rodriguez-Cruz, 2005). Un modèle d'expérimentation animal couramment utilisé pour étudier la prise alimentaire postnatale est la manipulation de la taille de la portée dès la naissance (Skowronski, 2022). Des souris élevées dans des petites portées présentent une prise de poids plus importante que des souris venant de portées normales, avant et après sevrage, ainsi qu'une prise alimentaire plus importante (Colldén, 2022). Ces animaux présentent aussi une masse adipeuse plus élevée, une hyperleptinémie, une hyperinsulinémie (Lopez, 2005, Collden, 2022). Cette surnutrition induit au niveau hypothalamique une résistance à la leptine (Glavas, 2010). Ainsi, une injection d'un antagoniste de la leptine pendant les deux premières semaines de vie permet de réduire cette résistance en augmentant l'expression de STAT3 phosphorylée au niveau du noyau arqué et améliore l'homéostasie du glucose.

4.7.2. Le diabète

Le diabète est l'une des premières comorbidités associées à l'obésité. Elle résulte d'une altération du métabolisme glucidique. La leptine joue un rôle primordial dans le métabolisme glucidique et aurait un effet anti-diabétique.

Une injection de leptine via perfusion intraveineuse ou intra-ventriculaire augmente l'absorption du glucose et la glycolyse dans le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux (Kamohara, 1997). Une injection de leptine à des modèles murins de diabètes de type 2 (souris MKR) permet de lever la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie (Toyoshima, 2005). L'insuline stimule la production et la synthèse de leptine dans les adipocytes (Barr, 1997). Cependant, la leptine inhibe la synthèse de l'insuline en bloquant la transcription du gène chez l'homme et la souris dans les cellules pancréatiques (Seufert, 2005) et sa libération par l'activation de canaux K+ sensibles à l'ATP qui induit une hyperpolarisation des cellules pancréatiques (Kieffer, 1997). De plus, au niveau central, la fixation de la leptine sur son récepteur sur les neurones POMC et AgRP active la voie de signalisation PI3K et la voie de la mélanocortine, permettant d'augmenter la sensibilité à l'insuline donc de jouer un rôle anti-diabétique (Hill, 2009 ; Goncalves, 2014).

4.7.3. Les maladies cardio-vasculaires

Le récepteur de la leptine ObRb est détecté dans les lésions athérosclérotiques. Chez les individus obèses la fonction endothéliale est altérée notamment dans la libération d'oxyde nitrique (NO). Il a été montré qu'il existait une relation inverse entre les taux de leptine et la vasorelaxation coronaire dépendant du NO chez des hommes obèses (Sundell, 2003). Chez la femme obèse, les taux plasmatiques de leptine sont positivement corrélés avec l'expression de facteurs d'activation de dommages endothéliaux (Porecca, 2004). Les souris *db/db* et *ob/ob* sont protégées de l'athérosclérose indiquant l'implication de la leptine dans ce trouble (Schafer, 2004). L'hyperleptinémie associée à l'obésité induit l'augmentation de la pression artérielle, tandis que l'injection d'antagoniste de la leptine dans le SNC entraîne une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (Simonds, 2014).

4.7.4. Troubles neurologiques

4.7.4.1. Epilepsie

L'épilepsie est une pathologie neurologique complexe dont les causes sont multifactorielles. Elle est caractérisée par des crises épileptiques dites spontanées. Les réseaux neuronaux en développement sont les plus susceptibles au développement des crises (Nardou, 2013 ; Thisj, 2019). La leptine joue un rôle double en ayant des effets pro et anti-épileptiques (Doherty, 2011 ; Mora-Munoz, 2018). Selon le modèle d'induction des crises d'épilepsies, l'effet de la leptine est différent : dans les modèles 4-AP (4-Aminopyridine) et PTZ (Pentylenetetrazole), la leptine diminue la susceptibilité aux crises et donc augmente le temps d'apparition des crises (Xu, 2008 ; Erbayat-Altay et al., 2008). A contrario, dans le modèle d'induction de la pénicilline, la leptine réduit le temps d'apparition des crises (Ayyildiz et al., 2006). L'administration de leptine à des souris *ob/ob* permet de réduire la susceptibilité aux crises induites par le PTZ (Erbayat-Altay, 2008).

4.7.4.2. Dépression

La dépression, une maladie complexe définie comme un trouble de l'humeur, est très répandue dans le monde et fait peser un lourd fardeau physique et psychologique sur les patients et leurs familles. De nombreux facteurs génétiques, endocriniens et

environnementaux ; peuvent influer sur l'évolution des troubles dépressifs (Hill, 2012). Différentes études ont suggéré l'effet anti-dépresseur de la leptine : une injection de leptine sur des rats pendant un test de nage forcée réduit le temps d'immobilité. La leptine permet aussi de réduire l'anxiété. En effet les souris injectées à la leptine passent plus de temps dans les bras ouverts que dans les bras fermés dans le labyrinthe en croix surélevé. Ce test est un paradigme d'anxiété qui repose sur le conflit entre la peur innée des espaces exposés, la préférence pour les bras fermés sombres et l'exploration de nouveaux environnements (Rodgers & Dalvi, 1997 ; Liu, 2014). Les personnes atteintes de dépression majeure présentent des taux de leptine élevée (Morris, 2012), et les modèles *db/db* et *ob/ob* présentent des comportements dits « depression-like » (Guo, 2014 ; Yamada, 2011).

Les mécanismes pouvant expliquer le lien entre dépression et leptine sont ceux impliqués dans les phénomènes de plasticité. La dépression induit un remodelage des dendrites, une atrophie neuronale, et des dysfonctionnements synaptiques dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal chez l'Homme et l'animal (Liu, 2017). L'injection de leptine directement dans l'hippocampe permet d'induire une LTP et d'améliorer l'apprentissage et la mémoire (Wayner, 2004), mais elle permet aussi d'activer les voies de signalisation AMP/PI3K et mTOR afin de simuler la synthèse de protéines synaptiques qui contribuent à la formation de nouvelles synapses (Duman, 2016).

4.7.4.3. Maladies neurodégénératives

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative qui se caractérise par l'accumulation de plaques amyloïdes et de la protéine Tau. Différentes études ont montré que cette maladie était liée à des dysfonctionnements du métabolisme glucidique conduisant à la dégénérescence des neurones (Cunnanne, 2020). En effet, des études cliniques ont défini des facteurs liés au mode de vie, tels que le régime alimentaire et le poids corporel ; comme ayant un impact significatif sur le développement de la maladie d'Alzheimer. À cet égard, il existe de nombreuses preuves que la prise de poids ou un phénotype obèse à l'âge moyen augmente le risque de MA (Hassing, 2009 ; Alhurani, 2016). Le système leptinergique est altéré dans la MA : des taux de leptine anormalement élevés ou bas sont observés chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (Bonda, 2014). Une incidence plus faible de la MA a été détectée chez les individus qui présentaient des taux élevés de leptine circulante en l'absence d'un phénotype obèse (Lieb, 2009). Chez des modèles rongeurs de MA, ceux-ci présentent des taux de leptine circulants significativement inférieurs à ceux des animaux de type sauvage appariés selon l'âge (Greco, 2010). Toutefois, le rôle de la leptine dans la maladie d'Alzheimer est complexe car des études cliniques récentes n'ont pas permis de détecter des altérations significatives des taux de

leptine circulante chez les patients ou une corrélation directe entre la leptine et le déclin cognitif (Teunissen, 2015). Du fait que la régulation de l'homéostasie glucidique implique plusieurs hormones endocriniennes en plus de la leptine, telles que la ghréline et l'insuline, il est probable que les troubles métaboliques sous-jacents, comme le diabète, influencent le risque global de maladie d'Alzheimer. Des études ont démontré que la capacité de la leptine à réguler la satiété est nettement réduite chez les rats âgés par rapport aux rats adultes (Shek & Scarpace, 200), cette altération serait liée à une diminution de la sensibilité de l'axe hypothalamique associée à une diminution de l'activation de la voie de signalisation STAT3 (Scarpace, 2001). Au niveau hippocampique, les phénomènes de plasticité de type LTP induites par la leptine sont moindre chez des rongeurs. L'amplitude des LTP à l'âge de 12-14 mois était inférieure d'environ 50 % en comparaison avec les LTP induites par la leptine à l'âge de 3-4 mois (Moult, 2011). L'activation des récepteurs NMDA étant une condition préalable à la LTP induite par la leptine et la fonction des récepteurs NMDA diminuant avec l'âge, il est possible qu'une réduction de l'activation des récepteurs via la leptine contribue à la maladie.

Enfin, il a été démontré que les niveaux de leptine sont aussi altérés dans d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson (MP), la Chorée de Huntington (CD) et la Sclérose en Plaques (SEP) (Procaccini, 2016). Les modèles murins de MP présentent une hypoleptinémie et des troubles métaboliques (Rothman, 2014). Chez les patients atteints de SEP en rechute, les cellules immunitaires (cellules T et monocytes) présentent une forte expression du récepteur ObRb à leur surface ainsi qu'une activation plus importante de la voie STAT3. (Frisullo, 2007).

4.8. Fonctions développementales

4.8.1. Production de la leptine pendant le développement

La leptine est une hormone qui joue un rôle majeur durant le développement. Un pic de leptine est observé dans la circulation sanguine maternelle entre le deuxième et le troisième trimestre suivi d'une chute avant la naissance (Hardie, 1997) (Figure 27). L'augmentation des taux circulants de leptine pendant la grossesse diffère selon le sexe de l'enfant attendu, les femmes portant un fœtus de sexe féminin ont une concentration plasmatique de leptine plus élevée que celles attendant un fœtus de sexe masculin. La concentration plasmatique mesurée dans le cordon ombilical chez les filles est plus importante que chez les garçons et cela, indépendamment du poids des enfants. Ce pic de leptine disparaît à la naissance (Helland, 1998)

et reste bas pendant l'enfance. Juste avant la puberté, les taux plasmatiques de leptine augmentent (Mann, 2003) pour atteindre un plateau à l'âge adulte (Figure 28)

Chez l'embryon humain, la leptine est détectable entre la 6ème et 10ème semaine de grossesse et serait produite par le tissu adipeux (Atassanova & Popova, 2000 ; Kratzsch, 2000).

Pregancy (n=5)		
Stage	Leptin (μg/l)	Leptin/BMI*
Non-pregnant	94·4±24·5	2·95±0·46
First Trimester	117·4±16·5	3·71±0·39
Second Trimester	163·8±27·5	5·07±0·63
Third Trimester	141·7±27·5	4·36±0·60
Post-partum	52·8±23·8	1·52±0·59

Figure 27 : *Concentration de la leptine chez des femmes enceintes selon le trimestre de grossesse (Adapté de Hardie, 1997).*

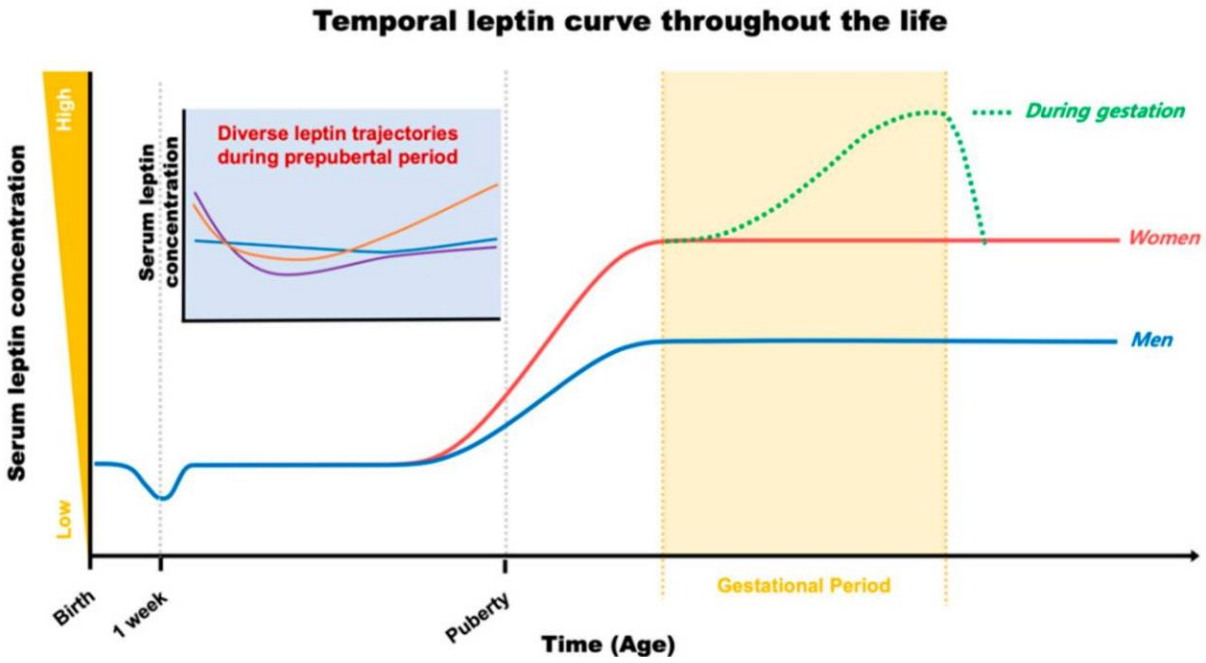


Figure 28 : Evolution de la concentration de la leptine au cours de la vie chez l'Homme (Kim, 2020).

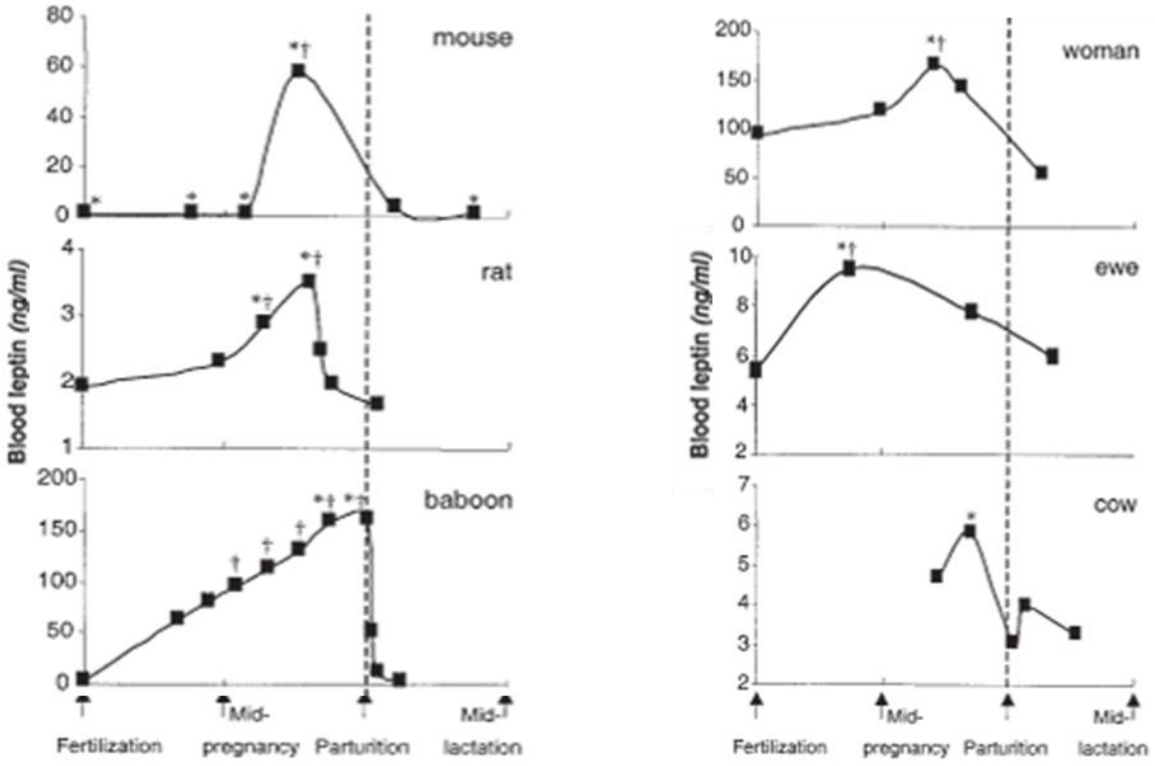


Figure 29 : Concentration de la leptine plasmatique chez différentes espèces animales pendant la gestation, la parturition et la lactation. (Adapté de Bonnet, 2002).

Le placenta est également une source de leptine, dont la synthèse de leptine proviendrait exclusivement de la mère (Masuzaki, 1997 ; Hoggard, 1997, Schrubing, 1999).

Chez la souris, un pic de leptine 25 fois plus important que chez la femme survient au cours de la gestation (Tomimatsu, 1997) (Figure 29). Il apparaît dès le 13ème jour de gestation (E12.5) chez le fœtus, indépendamment de la masse adipeuse. Pendant le stade embryonnaire, d'autres tissus synthétisent de la leptine dont les follicules pileux, les vibrisses, le foie et le cartilage osseux à E13.5 suivis par les tissus cardiaques à 18.5 (Hoggard,2000).

Le second pic de leptine dont la source principale serait le tissu adipeux brun et blanc apparaît après la naissance entre la première et deuxième semaine de vie (Devaskar, 1997) et diminue progressivement jusqu'au sevrage (Figure 30). La consommation du lait maternel spécifiquement pendant les deux premières semaines de vie pourrait expliquer le second pic de leptine : pendant la gestation le tissu adipeux mammaire se développe pour préparer l'allaitement et pourrait donc être une source de leptine potentielle pour le nouveau-né (Luckey, 1954 ; Uçar, 2000). De plus, avant le sevrage, les niveaux de transcrits d'ARNm de la leptine diminuent (Ahima, 1998 ; Devaskar, 1997) suite au changement de régime alimentaire des souriceaux qui passent du lait maternel à un régime adulte.

Ce pic de leptine jouerait donc un rôle important dans le développement cérébral, il a été montré que l'isoforme court du récepteur de la leptine ObRa dont le rôle serait le transport de la leptine à travers la BHE est détectable dans les microvaisseaux cérébraux et que la leptine serait capable de traverser la BHE dès la naissance (Pan, 2008) (Figure 31).

De manière intéressante, la sous-nutrition et la sur-nutrition maternelle modifient l'amplitude et la période d'apparition du pic de leptine. Des souris nées de mère sous régime obésogénique présentent un pic de leptine plus élevé que des souris normales, alors que des souris nées de mères sous-nourries présentent un pic plus faible (Skowronski, 2022). Chez l'Homme, des enfants nés de mères obèses ou en surpoids présentent des taux de leptine plus élevés dans le cordon ombilical (Vargas-Aguirre, 2020).

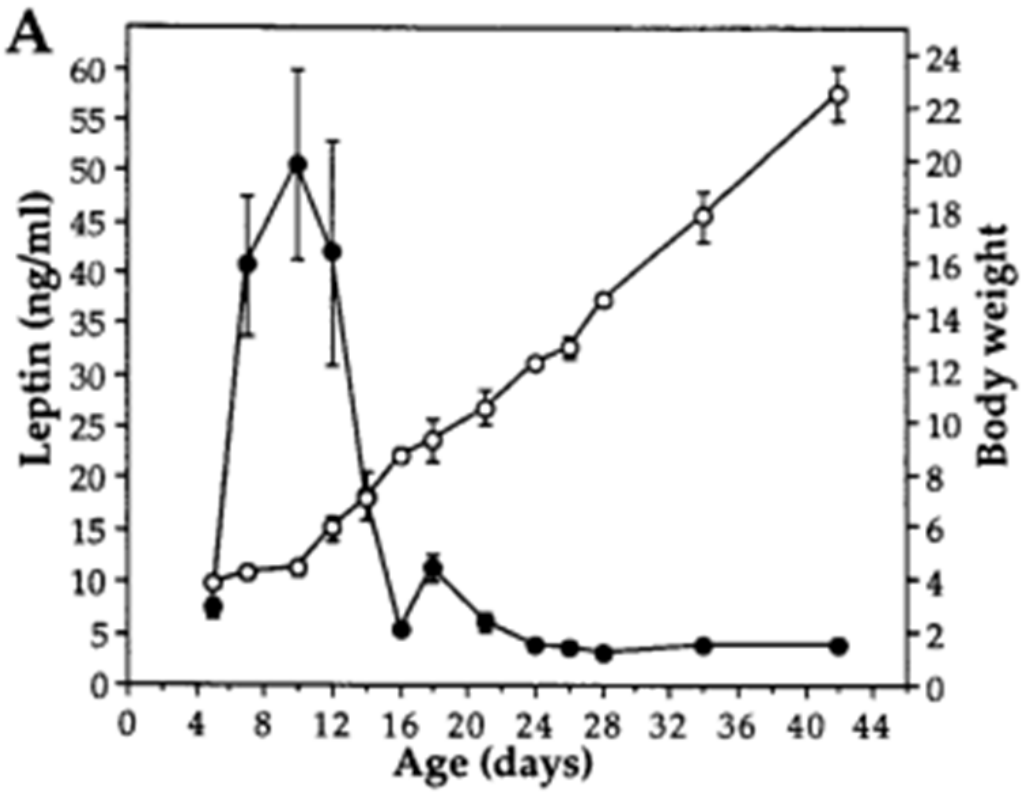


Figure 30 : Concentration de la leptine plasmatique en fonction du poids chez les souriceaux après la naissance (Okere & Chuma, 2019).

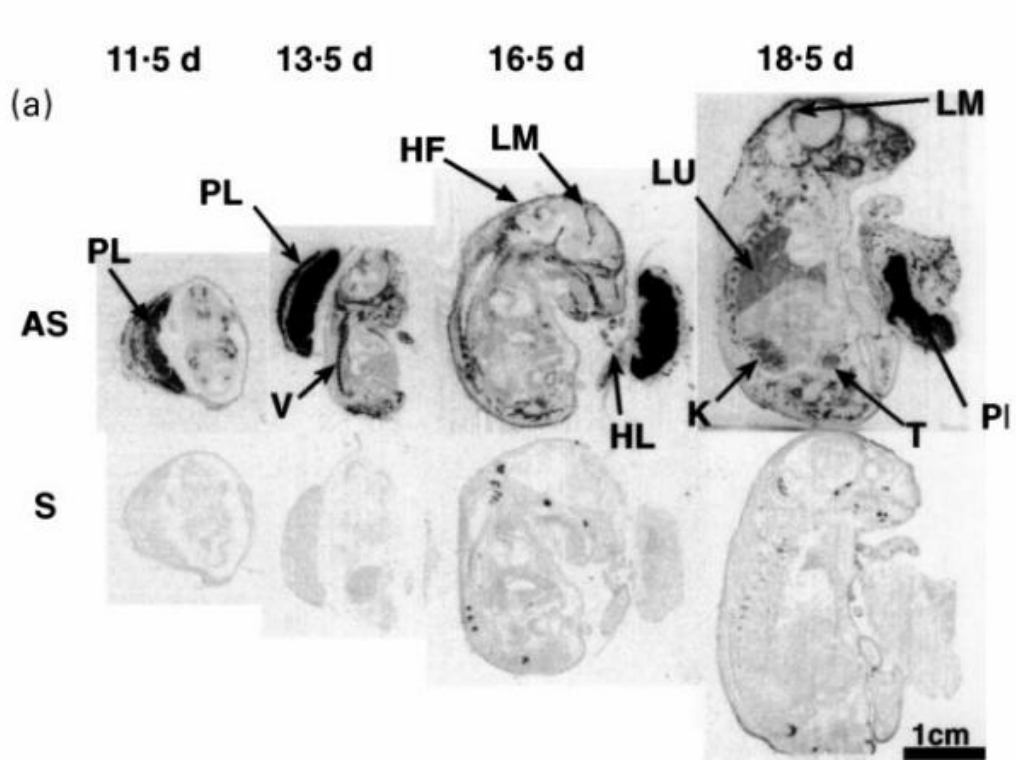


Figure 31 : Expression de l'ARNm du récepteur de la leptine dans un embryon de souris par hybridation in situ (Hoggard, 2000). PL (Placenta), HF (follicule pileux), LM (méninges), HL(pattes arrière), LU (poumons), K (reins), T (testicules), V (vertèbres).

4.8.2. Régulation développementale des récepteurs de la leptine

Ce pic de leptine jouerait donc un rôle important dans le développement cérébral, il a été montré que l'isoforme court du récepteur de la leptine ObRa dont le rôle serait le transport de la leptine à travers la BHE est détectable dans les microvaisseaux cérébraux et que la leptine serait capable de traverser la BHE dès la naissance (Pan, 2008).

Chez la souris, les récepteurs de la leptine sont détectés dès le 11ème jour embryonnaire (E10.5) dans le cerveau, au niveau de l'hypothalamus, l'hippocampe, troisième ventricule, plexus choroïdes et le thalamus (Hoggard, 1997 ; Udagawa, 2000).

Au niveau hypothalamique dans l'ARC et le VMH, l'expression de ObRb est détectée dès E18.5 mais plus particulièrement à E21 et au troisième jour de vie post-natal. Dans le troisième ventricule, plus précisément dans la couche de cellule épendymaire, ObRb est détecté à E14, E18. A la naissance, une augmentation progressive de l'expression de ce dernier est aussi retrouvée dans le plexus choroïdes jusqu'au troisième jour de vie post-natal (Matsuda, 1999 ; Carlo, 2007). Pendant la période postnatale, au dixième jour, l'expression des transcrits d'ObR

est abondante dans l'hypothalamus, que ce soit dans l'ARC, DMH, LHA mais aussi dans d'autres structures comme l'hippocampe, le cortex, le thalamus (Caron, 2010).

4.8.3. Fonction neurotrophique de la leptine

Les premières études sur les structures cérébrales des modèles génétiques murins déficients en leptine (*ob/ob*) ou en récepteur de la leptine (*db/db*) ont permis de poser les premières bases du rôle neurotrophique de la leptine. Ahima et ses collègues en 1999, furent les premiers à prédire le rôle de la leptine dans la maturation pendant le développement en montrant qu'au niveau cérébral les souris mutantes adultes présentaient un poids cérébral et une expression de protéines synaptiques et gliales altérées en comparaison à des souris normales (Ahima, 1999). De plus, il est aussi montré que pendant les premières semaines de vie, le rôle de la leptine n'est pas la régulation de la prise alimentaire (Mistry, 1999).

Différents travaux ont permis de montrer le rôle de la leptine dans la neurogénèse, les foetus *ob/ob* présentent un neuroépithélium cortical plus fin et une diminution des cellules de plaque corticale (Udagawa, 2006). L'injection intracérébroventriculaire de leptine chez les *ob/ob* à E14 augmente le nombre de cellules présentes à E16 dans le cortex (Udagawa, 2006).

De plus, le traitement à la leptine de culture hypothalamique induit une différenciation des progéniteurs en neurones (Desai, 2011).

4.8.3.1. Dans l'hypothalamus

La maturation de l'hypothalamus chez le rongeur se déroule en plusieurs étapes pendant le développement. Pendant la gestation, la neurogenèse se met en place et la migration des neurones hypothalamiques est suivie ; par la mise en place des réseaux neuronaux pendant la période postnatale précoce (Markakis, 2002; Bouret, 2004, 2010). La mise en place de tous ces processus cellulaires se superpose avec l'apparition du pic de leptine. *In vitro*, l'application de leptine sur des cultures organotypiques induit un allongement et une augmentation de la densité axonale des neurones. Les souris *ob/ob* présentent une densité des projections axonales réduites dans le noyau arqué vers le paraventriculaire comparé aux souris sauvages que ce soit pendant les deux premières semaines de vie ou à l'âge adulte. Cependant un traitement à la leptine uniquement pendant la période néonatale permet de restaurer la connectivité dans cette structure (Bouret, 2004). L'action neurotrophique de la leptine se fait pendant une fenêtre développementale précise et est primordiale dans l'établissement des connexions hypothalamiques.

Une altération du pic de leptine pendant le développement induit des effets différents selon le sexe. L'injection d'un antagoniste de la leptine à P9 induit une altération de différents médiateurs de la signalisation hypothalamique ainsi qu'une mort neuronale uniquement chez les femelles (Mela, 2012). De plus, l'injection d'un antagoniste de la leptine altère l'expression de différents facteurs neurotrophiques dans l'hypothalamus chez les mâles pendant la période de prépuberté. Il a été montré une augmentation des ARNm du BDNF, ainsi qu'une diminution des ARNm de NPY et AgRP uniquement chez les mâles (Mela, 2015).

4.8.3.2. Dans l'hippocampe

- **Transmission synaptique**

La leptine joue aussi un rôle important dans la maturation des circuits inhibiteurs et excitateurs de l'hippocampe. L'application de leptine in vitro sur des cultures hippocampiques immatures induit sur le court terme une augmentation de la motilité et densité des filopodes dendritiques en remodelant les cytosquelettes d'actine. Sur le long terme, la leptine induit la formation de nouvelles synapses glutamatergiques par l'activation des récepteurs NMDA et de voie de signalisation MAPK (O'Malley, 2007).

La leptine promeut la formation des épines dendritiques fonctionnelles et synapses glutamatergiques fonctionnelles au niveau de CA1 et CA3 in vivo (Dhar, 2014). Elle influence également la neurotransmission GABAergique, dans l'hippocampe mature au niveau de la CA1. Il a été montré que la leptine induit une potentialisation transitoire des courants GABAergiques, suivie d'une dépression persistante des courants post-synaptiques évoqués (Solovyova, 2009).

Toutefois, pendant le développement, plus précisément à P10, l'application de leptine entraîne une potentialisation de la transmission GABAergique inhibitrice, une augmentation persistance de la fréquence de l'activité miniature GABAergique chez les souris contrôles. Chez les souris *ob/ob,* en revanche, une diminution de la densité des terminaisons GABAergiques est observée (Guimond, 2014).

Cet effet trophique nécessite l'activation des voies de signalisation MAPK et PI3K. De plus, il a été montré que la leptine régule la séquence développementale du GABA dans la CA3 de l'hippocampe, en inhibant l'activité du co-transporteur KCC2, permettant au GABA d'avoir une activité dépolarisante pendant le développement précoce pour ensuite passer pendant la deuxième semaine de vie à une activité hyperpolarisante (Dumon, 2018). La leptine serait donc cruciale dans l'établissement et la structuration des connexions synaptiques dans balance

excitation/inhibition et les mécanismes de plasticité synaptique essentiels au bon fonctionnement du cerveau.

- **La séquence développementale du GABA**

La séquence développementale du GABA représente le passage d'une activité dépolarisante à une activité hyperpolarisante pendant la première semaine de vie post-natale chez le rongeur. Ce changement de polarité se fait par la diminution progressive d'ion chlorure dans le milieu intra-cellulaire des neurones.

Dans les neurones immatures, la concentration en chlorure (Cl-) est élevée en raison d'une expression du co-transporteur NKCC1 précoce. Ce co-transporteur permet l'entrée de Cl- dans les cellules (Ben-Ari, 2002 ; Pfeffer, 2009) et est exprimé à la surface des cellules immatures dès l'âge embryonnaire E12.5 (Payne, 2015 ; Ben-Ari, 2007 ; Savardi, 2020). L'activité de NKCC1 dépend de sa phosphorylation sur des résidus sérine et thréonine au niveau N-terminal (Russel, 2000) par différentes kinases WNK (With no lysine = K), SPAK (SPS1-related proline/alanine rich kinase) et OSR1 (oxydative-stress responsive kinase 1) (Kahle, 2006) permettant son activation. A contrario, les protéines phosphatases PP1 et PP2 permettent de déphosphoryler NKCC. (Kahle, 2004 ; Gagnon, 2006).

Un autre co-transporteur KCC2, plus faiblement exprimé à la surface des cellules immatures, qui est responsable de la sortie de Cl- de la cellule. Cependant son expression augmente pendant le développement, et il est donc plus fortement exprimé dans les neurones matures permettant à ceux-ci de conserver une concentration intracellulaire en Cl- faible (Williams & Payne, 2004 ; Medina, 2014). KCC2 nécessite aussi pour son activation, la phosphorylation sur différents résidus sérine et thréonine par la voie des kinases WNK-SPAK-OSR1 (Inoue, 2012 ; Rinhehart, 2009). La phosphorylation de résidus spécifiques, tels que la sérine 940 et thréonines 906 ou 1007 va permettre respectivement l'activation ou l'inhibition de KCC2.

La leptine permet de réguler l'activité de KCC2. En effet, l'administration de leptine sur des neurones hippocampiques en culture augmente la phosphorylation des résidus thréonines 906 et 1007, réduisant ainsi l'activité de KCC2 (Dumon, 2018). De même, des souris *db/db* présentent des taux d'ARNm de KCC2 supérieur à P6 (Dumon, 2018).

Ainsi, lors de la première semaine de vie, les cellules expriment plus fortement NKCC1 que KCC2, entraînant une concentration en ion Cl- plus importante. La liaison du GABA sur son récepteur GABAa induit une dépolarisation, qui va alors dépasser les seuils de genèse des potentiels d'actions et induire une excitation, le GABA est dit excitateur. Cependant dès que les neurones deviennent matures et donc expriment de manière plus importante KCC2 à la membrane, celui-ci va permettre la sortie des ions Cl- et donc diminuer la concentration. La fixation du GABA sur son récepteur va permettre d'induire une hyperpolarisation, ne

permettant pas d'atteindre le seuil de génération des potentiels d'actions et donc induire une inhibition. On dit alors que le GABA est inhibiteur. (Ben-Ari, 1989, 2007). (Figure 32)

La leptine parmi d'autres facteurs tels que la glycine, l'acétylcholine, l'ocytocine, les ou encore les hormones thyroïdienne, le BDNF (Allain, 2006; Liu, 2006 ; Medyna, 2014, Friauf, 2008; Tyzio, 2008; Dumon, 2018; Hamze, 2024) permet de réguler cette transition dépolarisante à hyperpolarisante.

Cette séquence développementale est cruciale car l'activité dépolarisante dans les neurones immature permet le développement morphologique des neurones, la synaptogenèse glutamatergique et GABAergique (Cancedda, 2007 ; Wang & Kriegstein, 2008 ; Oh, 2016).

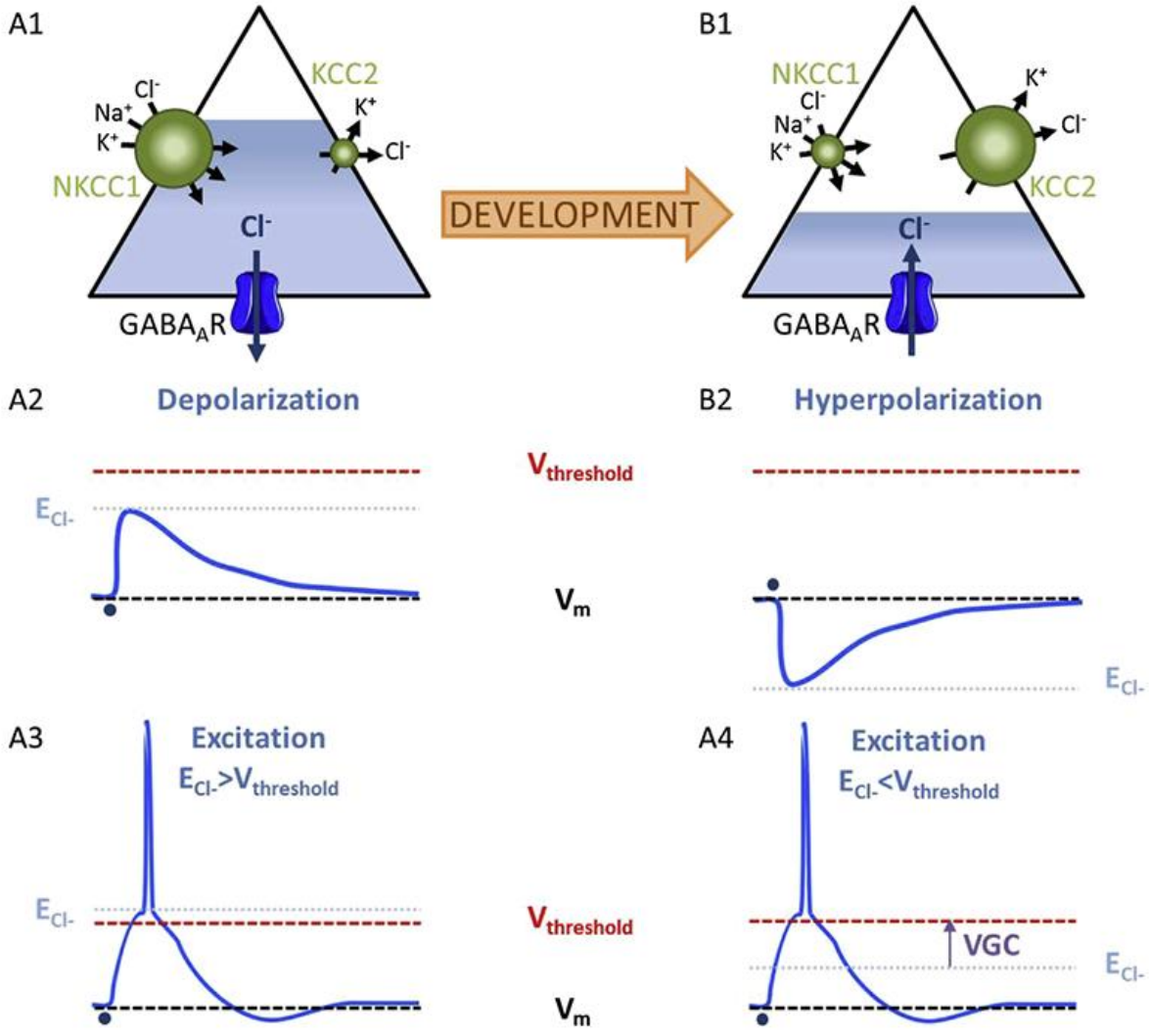


Figure 32 : Séquence développementale du GABA (Nardou, 2013). A1 : NKCC1 est exprimé et fonctionnel dans les neurones immatures importe les ions chlorure dans la cellule. L'influx de Cl- permet l'activation du récepteur GABAa et une dépolarisation (A2). Si cette dépolarisation dépasse le seuil de genèse des potentiels d'action (V threshold), elle peut générer un potentiel d'action (A3). Dans les neurones matures (B1), KCC2 est fonctionnel et

permet l'extrusion de Cl- en dehors de la cellule et donc une diminution de la concentration en chlore intracellulaire. L'activation des récepteurs GABAa va induire une hyperpolarisation (B2).

4.9. Troubles neurodéveloppementaux

4.9.1. Les troubles du spectre autistique

Les TSA sont définis comme des déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés ; accompagnés par un caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités d'après le DSM-V (Jeste, 2015).

Différentes études ont montré que les TSA puvent être d'origine héréditaire (Rutter, 2000 ; Veenstra-Vanderweele, 2003). Cependant, des facteurs environnementaux contribuent à l'émergence de ce trouble tels que les facteurs épigénétiques, polluants, drogues, la suralimentation etc (Yenkoyan, 2024).

Du fait de l'hétérogénéité des symptômes au niveau social, cognitifs, sensoriels, il est probable que les systèmes neuronaux qui sous-tendent ces comportements soient également perturbés dans ces troubles (Gomot, 2003). En 2003, Rubenstein et ses collaborateurs émet l'hypothèse qu'un changement de la balance excitation/inhibition pourrait être à l'origine de certaines formes de TSA (Rubenstein, 2003).

De nombreux modèles de TSA montrent une altération de la transcription, traduction, adressage ou de la dégradation de facteurs synaptiques (Ebert & Greenberg, 2013). Il s'agit notamment, de canaux et récepteurs ioniques (canaux sodiques, sous-unités de récepteurs glutamatergique et GABAergique), des molécules d'échaffaudage synaptique (De Rubeis, 20014 ; Durand, 2007).

Une altération de la transmission glutamatergiques via les récepteurs NMDA ou AMPA induit une altération de la balance excitation/inhibition. Des modèles murins de TSA comme le modèle *Shank3* (mutation d'une protéine d'échaudage synaptique) présentent une diminution de la transmission synaptique excitatrice médiée par les récepteurs AMPA, ainsi qu'une suppression de la LTP et des fonctions motrices altérées (Bozdagi, 2010). Des rats exposés au valproate pendant la période pré-natale, présentent une augmentation de l'expression des récepteurs NMDA, et une plasticité plus importante dans le cortex préfrontal (Rinaldi, 2007 ; 2008).

Il a aussi été démontré que la transmission inhibitrice médiée par le GABA est altérée dans différents modèles de TSA. Du fait de l'hétérogénéité de ces troubles, des études chez l'Homme ont montré que les niveaux d'expression du GABA était soit augmentés ou diminués chez les personnes atteintes de TSA (Rolf, 1993 ; Al-Otaish, 2018). D'autres études ont montré des niveaux moins importants de GABA dans le cortex sensorimoteur (Sapey-Triomphe, 2019) qui seraient en corrélation avec les symptômes d'hypersensibilité tactile retrouvés dans les TSA. Des concentrations plus élevées de GABA sont retrouvées dans le cortex visuel bilatéral chez des enfants présentant des TSA (Edmonson, 2020). Ces niveaux accrus seraient corrélés à de meilleures performances lors de tâches de recherche visuelle.

Des études épidémiologiques sur une cohorte d'enfants (Boston Birth Cohort ; Raghavan & Wang, 2024) ont permis d'associer des niveaux élevés de leptine plasmatique chez des enfants en bas âge et l'incidence de TSA (Raghavan, 2018). Une autre étude de cohorte au Japon montre une association entre les niveaux plasmatiques de leptine dans le cordon ombilicale et l'augmentation de l'apparition de symptômes autistiques chez les enfants (Iwabuchi, 2022).

Plusieurs voies biologiques peuvent relier l'augmentation des niveaux de leptine et l'augmentation des symptômes autistiques à un stade ultérieur du développement. L'augmentation des taux de leptine peut être le reflet d'un environnement prénatal pro-inflammatoires (Valleau, 2014 ; Gumusoglu & Stevens, 2019).

De plus, un déséquilibre de la balance excitation/inhibition (Ajram, 2019 ; Fung, 2020) dans les TSA est connu, or la leptine joue un rôle neurotrophique majeur pendant le développement. En effet, la leptine permet l'émergence de la fonction inhibitrice des neurones GABAergiques pendant le développement (Dumon, 2018). Les animaux *ob/ob* présentent des altérations du développement neuronal et cortical (Udagawa, 2006), de la myélinisation (Hashimoto, 2013) et dans l'émergence de la fonction inhibitrice des neurones GABAergiques.

Il semble plausible de supposer que les niveaux de leptine à la naissance jouent un rôle important dans l'étiopathogénie des TSA.

Objectifs de la thèse

L'obésité et le surpoids sont des problèmes de santé publique majeur dont la prévalence ne fait qu'augmenter depuis les dernières décennies. Parallèlement, le nombre de femmes enceintes atteintes d'obésité augmente. Cette tendance est fortement préoccupante car des études épidémiologiques et expérimentales ont montré que l'obésité maternelle est liée au développement chez l'enfant de troubles métaboliques, alimentaires, et cardiovasculaires, mais également neurodéveloppementaux (Troubles du Spectre Autistique, Troubles de l'Attention avec/sans Hyperactivité). Cependant, les conséquences de l'obésité maternelle sur le développement neuronal et les mécanismes impliqués sont encore relativement peu connus.

Bien que les causes soient multifactorielles, notre hypothèse est que l'hyperleptinémie associée à l'obésité maternelle joue un rôle dans le développement de troubles neurodéveloppementaux chez la progéniture. La leptine, hormone adipocytaire, connue à l'origine comme régulateur de la prise alimentaire, agit au-delà de cette fonction métabolique et joue un rôle important dans le développement et le fonctionnement du cerveau.

Les objectifs de cette thèse étaient les suivants :

1. Déterminer les conséquences de l'obésité maternelle sur la balance synaptique Glutamatergique/GABAergique, l'émergence de la séquence développementale du GABA et la plasticité glutamatergique. Des altérations de ces trois marqueurs neuronaux sont fréquemment observées dans des modèles de troubles neurodéveloppementaux.
2. Distinguer l'effet de l'obésité pré-gestationnelle de celui de la consommation d'aliments obésogènes pendant la période périnatale.
3. Explorer d'éventuels dimorphismes sexuels dans la réponse aux régimes alimentaires obésogènes maternels chez la descendance.
4. Évaluer le rôle de la leptine dans les altérations développementales induites par les régimes alimentaires obésogènes maternels.

RESULTATS

Maternal high-fat diet induces sex- and leptin-dependent alterations in hippocampal glutamatergic and GABAergic activity in neonatal mouse offspring.

Mélanie Brosset-Heckel[1], Yasmine Belaïdouni[1], Diabe Diabira[1], Cloé Fernades-Gomes[1], Gary A. Wayman[2] and Jean-Luc Gaiarsa[1*].

[1] Aix Marseille University, INSERM, INMED, Marseille, France.

[3]Program in Neuroscience, Department of Integrative Physiology and Neuroscience, Washington State University, Pullman, WA, United States.

[*]Correspondence to: jean-luc.gaiarsa@inserm.fr

Running head: Maternal HFD alters hippocampal offspring development.

Key words: Maternal obesity, maternal HFD, leptin, hippocampus, E/I balance, GABA.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the members of the Molecular and Cellular Biology facility and Animal facility at INMED. We would like to extend our warmest thanks to Quenol Cesar for blood sampling and Francesca Bader for genotyping the mice.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY

All datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J-L Gaiarsa, Y. Belaidouni and G Wayman conceived the experiments and wrote the manuscript. J-L Gaiarsa, Y Belaidouni, D Diabira and M Brosset-Heckel performed electrophysiological experiments on slices and analyzed data. Y Belaidouni and M Brosset-Heckel performed ELISA experiments and analyzed data. All authors approved the final version of the manuscript.

FUNDING

This work was supported by the National Institute of Health (Grant 1R01HD092396, GW & J-LG), the Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur, (MB-L) and the French government under the France 2030 investment plan, as part of the Initiative d'Excellence d'Aix-Marseille Université - A*MIDEX (AMX-19-IET-007) through the Marseille Maladies Rares Institute (MarMaRa) (YB).

ABSTRACT

Maternal obesity has been linked to cognitive, emotional and behavioral disorders in the offspring. With the current prevalence of maternal obesity, it is therefore vital to examine the impact that this may have on the brain development. Here we investigate the impact of maternal high-fat diet (HFD)-induced obesity (DIO) on synaptic glutamatergic/GABAergique balance, emergence of GABAergic inhibition and glutamatergic synaptic plasticity in the developing mice hippocampus. We found that maternal DIO has no effect on glutamatergic synaptic plasticity, but alters the glutamatergic/GABAergique balance and delays the emergence of GABAergic inhibition in both male and female offspring. These disruptions can be prevented by nutritional intervention before gestation, highlighting the importance of pre-pregnancy prevention strategies. We identified several sex differences. While perinatal maternal high fat diet is sufficient to delay the emergence of GABAergic inhibition in females, both pre-gestational obesity and perinatal high fat diet exposure are required in males. Furthermore, we identify the adipocyte hormone leptin as a contributor to the alterations in glutamatergic/GABAergic balance observed in male offspring but not in females. Overall, our results demonstrate that maternal HFD exposure alters glutamatergic and GABAergic signaling in the developing mice hippocampus and highlight the existence of sexually dimorphic responses to the same perinatal obesogenic environment.

INTRODUCTION

The prevalence of obesity and overweight has been steadily increasing worldwide over the past decades, emerging as a major public health problem in many countries. In 2016, approximatively 39% of the global adult population was overweight and 13% was obese (**https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight**). If recent trends persist, by 2030 up to 57% of the world's adult population could be either overweight or obese (Kelly *et al.*, 2008). Maternal obesity is also spreading (Chen, Xu and Yan, 2018; Kent, McGirr and Eastwood, 2024). According to estimates, around 43% of women in the United States, 30% in Europe, and 10% in Asia begin pregnancy while being overweight or obese (Goldstein *et al.*, 2018). Consequently, a growing number of children worldwide are, or will be, exposed to an obese or overweight maternal environment both in utero and during breastfeeding. This trends is particularly concerning, as pre-gestational obesity is linked to numerous complications both before and during pregnancy (King, 2006) and is recognized as a significant risk factor for child's lifelong health. Epidemiological studies indicate that, beyond cardiovascular and metabolic impacts, children born to obese or overweight mothers are at a higher risk of developing cognitive, emotional and behavioral disorders (reviewed in (Rivera, Christiansen and Sullivan, 2015; Grzęda *et al.*, 2022; Urbonaite *et al.*, 2022)).

Associations drawn in epidemiological studies may be confounded by factors such as socioeconomic, educational, or accessibility to nutritional resources. Animal studies, which reduce confounding factors, confirm the findings of human studies (reviewed in (Rivera, Christiansen and Sullivan, 2015; Grzęda *et al.*, 2022; Urbonaite *et al.*, 2022)) and further revealed alterations in gene/protein expression, cell number,

dendritic morphology, and axonal projections in various brain regions of the offspring born to obese or overweight dams (Niculescu and Lupu, 2009; Tozuka *et al.*, 2010; Vogt *et al.*, 2014; Edlow *et al.*, 2016; Hatanaka, Wada and Kabuta, 2016; Rincel *et al.*, 2018; Cordner *et al.*, 2019; Park, Jang and Bouret, 2020). Despite the wealth of preclinical evidence linking maternal obesity or overweight to adverse outcomes in offspring, the underlying mechanisms remain incompletely understood. These mechanisms are likely multifactorial and include factors such as inflammation, placental dysfunctions, epigenetic modifications, gut microbiome dysbiosis and changes in milk composition (Kim *et al.*, 2014; Buffington *et al.*, 2016; Edlow *et al.*, 2016; Graf *et al.*, 2016; Kang *et al.*, 2019; Ceasrine *et al.*, 2022). Another key factor is the dysregulation of maternal metabolic hormones such as insulin and leptin, which are essential for normal brain development. In obese pregnancies, excessive or imbalanced exposure to these hormones can have profound impacts on brain development and function (Valleau and Sullivan, 2014).

Leptin, a 16 kDa adipokine, primarily secreted by adipocytes, has roles that extend beyond its well-known regulation of food intake and energy balance. Studies demonstrate that leptin plays a crucial role in the formation and function of various neuronal circuits, particularly those involved in metabolic, cognitive and emotional regulation (Bouret, Draper and Simerly, 2004; Pinto *et al.*, 2004; Udagawa *et al.*, 2006; Valerio *et al.*, 2006, 2006; Dhar *et al.*, 2014; Dumon *et al.*, 2018; Sahin *et al.*, 2021). Functional leptin receptors are widely expressed throughout the brain from early developmental stages. Moreover, circulating leptin levels peak during critical developmental windows, i.e. the early postnatal period in rodents (Devaskar *et al.*, 1997; Ahima, Prabakaran and Flier, 1998; Dumon *et al.*, 2018) and the third trimester of gestation human (Hardie *et al.*, 1997; Matsuda *et al.*, 1999). Perturbations in this

leptin surge during early life have lasting effects on brain development and function in rodent models (Delahaye *et al.*, 2008; Kirk *et al.*, 2009; Mela *et al.*, 2012; López-Gallardo *et al.*, 2015; Dumon *et al.*, 2018). Interestingly, maternal nutrition can influence the timing and magnitude of the leptin surge (Skowronski *et al.*, 2022). In rodents, maternal undernutrition shortens the postnatal leptin surge, while maternal obesity or over-nutrition extends its magnitude and duration (Delahaye *et al.*, 2008; Kirk *et al.*, 2009). In humans, maternal obesity and overweight are also associated with significantly elevated leptin levels in maternal serum (Misra, Straughen and Trudeau, 2013; Zielinska-Pukos, Kopiasz and Hamulka, 2024), placenta (Tsai, Davis and Bryant-Greenwood, 2015), breast milk (Zielinska-Pukos, Kopiasz and Hamulka, 2024) and umbilical cord blood (Biesiada *et al.*, 2016; Patro-Małysza *et al.*, 2019; Vargas-Aguirre *et al.*, 2020). Leptin is therefore a critical link between maternal nutritional status and offspring's brain development and function. The excessive leptin exposure experienced by the offspring of obese or overweight mothers may disrupt normal developmental trajectory, potentially programming adverse physiological and behaviors outcomes that persist into adulthood.

The hippocampus has long been recognized as a key structure implicated in cognitive, emotional and behavioral disorders, and it is particularly sensitive to maternal nutritional imbalances (Niculescu and Lupu, 2009; Tozuka, Wada and Wada, 2009; Tozuka *et al.*, 2010; Janthakhin *et al.*, 2017; Glendining *et al.*, 2020; Bordeleau *et al.*, 2021). In this study, we have used a mouse model of high-fat-diet (HFD) consumption to conduct a longitudinal investigation into how maternal obesity affects key neuronal features. Specifically, we focused on synaptic glutamatergic/GABAergique balance, emergence of GABAergic inhibition and glutamatergic synaptic plasticity in hippocampal neurons, which are common traits

shared by different neurodevelopmental disorders. Our study aimed to address three main objectives: (1) to distinguish the effect of pre-gestational obesity from those of obesogenic food consumption during gestation and/or lactation, (2) to explore possible sex-specific differences in responses to maternal obesogenic diets and (3) to decipher the role of leptin in mediating the changes induced by maternal obesogenic diets.

MATERIALS and METHODS

Animals

All animal procedures were carried out in accordance with the European Union Directive of 22 September (2010/63/EU) and have been approved by the Ethical Committee for Animal Experimentation (APAFIS-Number 35389-2022020311426663) delivered by the French Ministry of Education and Research. Wild type mice, and leptin-receptor deficient mice C57BL/6 J mice (strain B6.BKS-Leprdb, ID 000697) were purchased from The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA). Animals were housed in a temperature-controlled and specific pathogen-free environment with a 12 light/dark cycle and free access to food and water. Mice were genotyped following the Jackson Laboratory genotyping protocol.

Maternal obesogenic diet consumption.

To assess the effect of maternal obesity, 8-week-old female breeders were fed *ad libitum* during 8 weeks with either normal diet (ND, 10% kcal from fat, U8962G10R, SAFE) or high-fat diet (HFD, 60% kcal from fat, U8978 version 19, SAFE), to induce maternal obesity (diet-induced-obesity, DIO) phenotype. The females were then bred with 2/3-month-old male mice and subsequently maintained during gestation and lactation on the same diet received before, i.e. ND (group ND) or HFD (group DIO). To assess the effect of pre-pregnancy obesity, 8-week-old female breeders were fed *ad libitum* during 8 weeks with high-fat diet to induce obesity. These females were mated with 2/3-month-old male mice and switched to ND during gestation and lactation (group PO (pre-pregnancy obesity). Dams were weighed weekly during the 8-week feeding period. Maternal obesity was defined as at least a 30% increase in weight compared to age-matched controls.

To assess the effect of HFD consumption during gestation and/or lactation, 15-week-old female breeders were mated with 2/3-month-old male mice and subsequently fed with HFD during gestation and lactation (group GL), or gestation (group G), or lactation (group L). Females were then switched to ND after their respective HFD consumption period.

Dams from all groups were weighed the week before conception and the three consecutive weeks of gestation and lactation. The day of parturition was set as day 0. Offspring from all groups were kept with their dams until weaning on day 21, and at weaning, fed *ad libitum* with normal diet. Experiments were performed on both male and female offspring. Only litters of 5 to 7 pups were used in this study. Smaller litters have been discarded.

Hippocampal slice preparation and electrophysiological recordings.

Brains were removed and immersed into ice-cold (2° to 4°C) artificial cerebrospinal fluid (ACSF) with the following composition: 126 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 2 mM CaCl2, 1.3 mM MgCl2, 1.2 mM NaH2PO4, 25 mM NaHCO3, and 11 mM glucose (pH 7.4) equilibrated with 95% O2 and 5% CO2. Hippocampal slices (350µm thick) were cut using a vibrating microtome (Leica VT1000S, Germany) in ice-cold oxygenated choline-replaced ACSF and were allowed to recover at least 90 min in ACSF at room temperature (25°C). Slices were then transferred to a submerged recording chamber perfused with oxygenated (95% O2 and 5% CO2) ACSF (3 ml/min) at 34°C.

Whole cell recordings were performed from CA3 pyramidal neurons in the voltage-clamp mode using an axopatch 200B amplifier (Molecular Devices LLC, San Jose, USA).

To assess the excitatory/inhibitory balance, the glass recording electrodes (4-7 MOhm) were filled with a solution containing 100 mM K-gluconate, 13 mM KCl, 10 mM Hepes, 1.1 mM EGTA, 0.1 mM CaCl2, 4 mM Mg–adenosine 5′-triphosphate, and 0.3 mM Na–guanosine 5′-triphosphate. The pH of the intracellular solution was adjusted to 7.2, and the osmolality was adjusted to 280 mOsmol liter−1. With this solution, $GABA_A$-receptor mediated postsynaptic currents ($GABA_A$-PSCs) reversed at −70 mV. $GABA_A$-PSCs and Glut-PSCs were recorded at a holding potential of −45 and -70 mV respectively. Spontaneous synaptic currents, were recorded with Axoscope software version 8.1 (Molecular Devices LLC, San Jose, USA) and analyzed offline with Mini Analysis Program version 6.0 (Synaptosoft).

Loose cell attached patch-clamp recordings of action potential firing were performed from CA3 pyramidal neurons in the voltage-clamp mode at a pipette potential of 0 mV using an axopatch 200B amplifier (Molecular Devices LLC, San Jose, CA, United States). The glass electrodes (4–7 MOhm) were filled with an internal solution containing 100 mM K-gluconate, 13 mM KCl, 10 mM Hepes, 1.1 mM EGTA, 0.1 mM CaCl2, 4 mM Mg–adenosine 5′-triphosphate, and 0.3 mM Na–guanosine 5′-triphosphate (pH=7.2, osmolality=280 mOsmol). After a baseline period of at least 10 min, isoguvacine (10 µM) was bath applied for 2 min.

Field recordings were performed in area CA1. A cut was made between CA1 and CA3. The Schaffer collaterals/commissural fibers were stimulated using a bipolar tungsten electrode (66 µm; A-M Systems, WA, USA) placed on the surface of the stratum radiatum of CA1 (10–50 µs, 5–15 V, 0.03 Hz). Extracellular tungsten electrodes (California Fine Wire,CA, USA) were used to record dendritic field excitatory postsynaptic potentials (fEPSP) from the stratum radiatum of the CA1 region. The signals were amplified using a DAM80 amplifier (WPI, UK), digitized with an Axon

Digidata 1550B (Molecular Devices, CA, USA), recorded with Axoscope software version 8.1 (Molecular Devices, CA, USA) and analyzed offline with Mini Analysis Program version 6.0 (Synaptosoft, GA, USA) by measuring the onset (a 30–70% rising phase) slope of the fEPSP. LTP was induced by three 100 Hz trains of 100 stimuli 30 sec apart at 50% of the maximal intensity. The slope of the fEPSP was measured and expressed relative to the preconditioning baseline.

Leptin immunoassay

Trunk blood samples were collected at 10–11 hr a.m, allowed to clot at room temperature and centrifuged (10.000 rpm, 10 min, 4°C). Serums were stored at − 20 °C till used for assay of leptin. Quantification of endogenous leptin was performed with Mouse Leptin ELISA Kit (BioVendor R&D^{R}, Brno, Czech Republic) following the manufacturer's protocol. The measured concentration of samples was calculated from the standard curve and expressed as ng/ml.

Statistics

Statistical analyses were conducted with GraphPad Prism (GraphPad software 5.01). Shapiro-Wilk normality test was used to determine the normality of distributions. We used a Two-tailed Mann-Whitney *U* test for comparison between two independent groups and a Fisher exact test for nominal comparison between two independent groups. The effect of tetanic stimulation of the slope of field EPSPs was analyzed using repeated measure ANOVA. Possible outliers within an experimental group were identified with Grubb's test and discarded from the final analysis. To ensure the consistency and reproducibility of our results, we used biological replicates from at least three litters per group. All data are expressed as mean $\pm$ standard error to the

mean (S.E.M.). In the figures, box plots represent the 1^{rst} and 3rd quartiles; whiskers show data range; horizontal lines show the median.

RESULTS

Maternal and pup phenotypes.

To induce obesity, female mice were fed a high-fat (HFD) diet for 8 weeks prior to mating (Figure 1A). Dams exposed to the HFD, referred to as diet-induced obesity (DIO) group, showed significantly higher body weight compared to those fed a normal diet (ND-group), starting from the sixth week after initiating the respective diets ($p=0.04$, Two-tailed Mann Whitney *U* test Figure 1 B). As expected, DIO-dams exhibited a significantly greater accumulation of white adipose tissue ($p=0.0001$, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Figure 1C, Table1) and higher circulating leptin levels ($p=0.0037$, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Table 1) compared to ND-dams. During gestation, both ND- and DIO-dams gained weight during the second and third weeks (Figure 1C). However, DIO-dams displayed a comparatively lower weight gain ($p=0.004$, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Figure 1D). As the suckling period started, both groups exhibited similar relative weight loss (Figure 1D). Notably, the HFD condition led to an increased frequency of abortion ($p<0.0001$, Chi square probability test, Table 1) and reduced litter size ($p=0.0006$, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Table 1).

Offspring body weight was monitored from postnatal day (P) 5 to 30 (Figures 1E and F). No sexual dimorphism in the body weight was observed among pups born to ND-dams at any ages studied (Supplementary Table 1). Male and female pups from DIO-dams, referred to as DIO-pups, exhibited similar weight to ND-pups at P5. However, male DIO-pups became overweight starting at P12 ($p=0.0001$ at P12, 0.04 at P20 and 0.006 at P30) while female DIO-pups show a transient weight gain at P12 ($p=0.001$, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 1, Figures 1E and F). The serum leptin profile in ND-pups, regardless the sex, displayed a characteristic

surge during the second postnatal week (Figures 1G and H). No sexual dimorphism was observed in circulating level at any ages studied in ND-pups (Supplementary Table 2). Sexual dimorphism was however observed in DIO-pups. Thus, female DIO-pups exhibited an enhanced leptin peak at P12 ($p=0.03$, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 2, Figure 1G) while male DIO-pups showed elevated leptin levels at P5, P7, P12 and P20 ($p=0.005$, 0.045, 0.0015 and 0.029 respectively, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 2, Figure 1H). Leptin area under the curve (AUC) from P5 to P20, a period corresponding to the leptin surge, was 2.5-fold higher in male DIO pups (105 vs 262) and 1.4-fold higher in female DIO-pups (131 vs 186) compared to ND-pups (data not shown).

These results demonstrate that maternal HFD significantly impacts offspring weight and serum leptin levels in a sex-dependent manner.

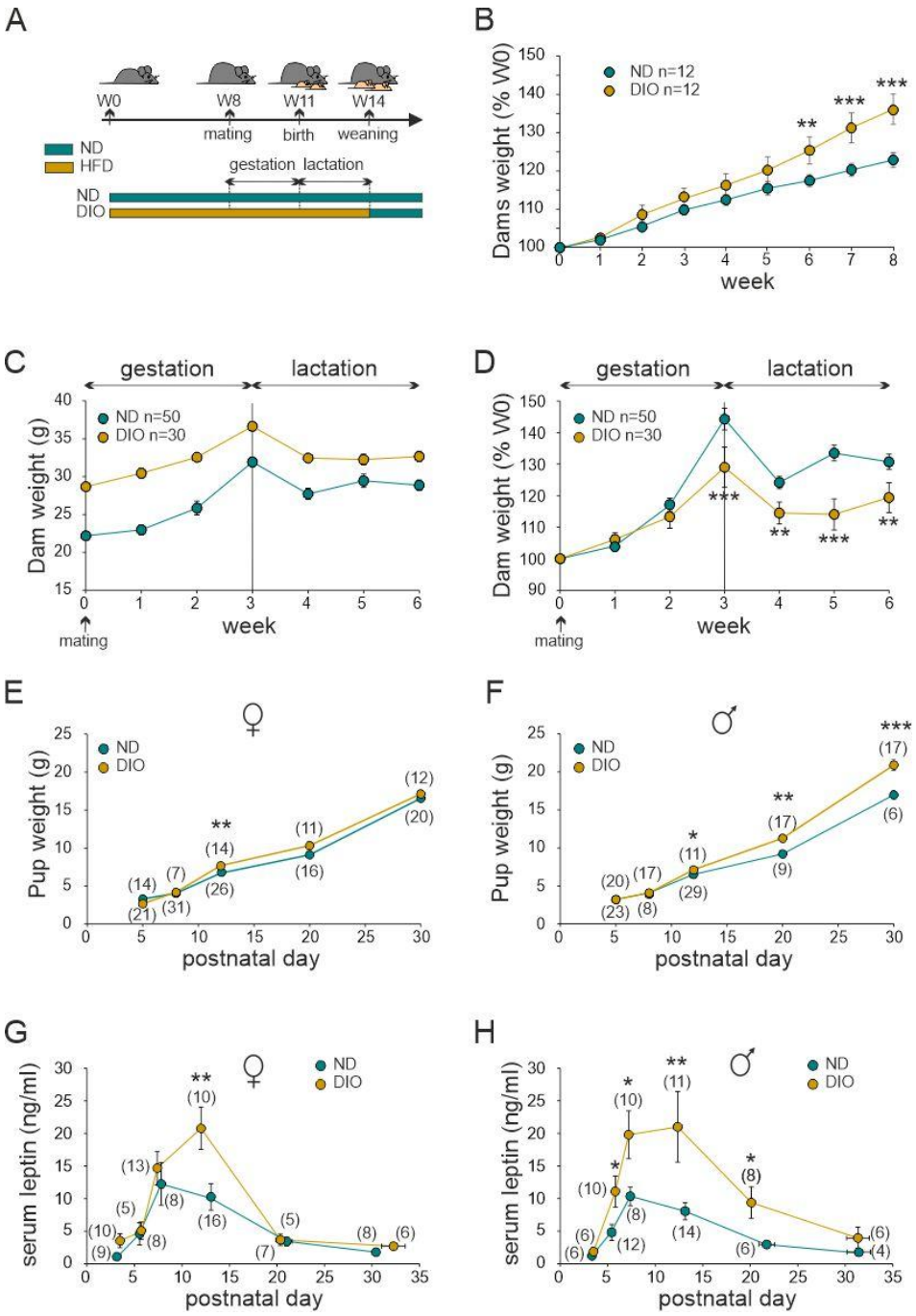


Figure 1: Peri- and postnatal effects of maternal high fat diet exposure.

A) Timeline for feeding schedule of dams with normal (ND) and high fat (HFD) diet. **B)** Pre-pregnancy weight trajectories expressed as percent initial weight of ND and diet-induced obesity (DIO) dams, 8 weeks before mating. **C and D**) Pregnancy weight trajectories of ND and DIO dams during gestation and lactation, represented as absolute weight (**C**) or as percent of initial weight at the time of mating (**D**). **E and F**) Body weight progression in female (**E**) and male (**F**) offspring of ND and DIO dams from postnatal day (P) 5 to P30. **G and H)** Evolution of serum leptin levels in female (**G**) and male (**H**) offspring of ND and DIO dams from P3 to P30. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 compared to ND condition, Two-tailed Mann-Whitney test. Numbers in parentheses indicate the number mice used. Means shown with ±SEM.

Maternal obesity alters theglutamatergic and GABAergic synaptic transmissions

We next performed electrophysiological recordings of CA3 pyramidal neurons in hippocampal slices obtained from ND- and DIO-pups to investigate neuronal phenotypes associated with neurodevelopmental disorders. Specifically, we focused on the synaptic glutamatergic/GABAergic (E/I) balance, the excitatory-to-inhibitory (E-to-I) developmental switch of GABAergic responses and the glutamatergic long synaptic potentiation (LTP).

To evaluate the impact of maternal obesity on the E/I balance, whole cell patch clamp recordings were performed at two developmental stages: P12 (coinciding with the peak of the leptin surge) and P30 (when leptin levels return to adult values). The recordings conditions allowed simultaneous measurements of spontaneous glutamatergic- and GABAergic-postsynaptic currents (sGABA-PSCs and sGlut-PSCs) in the same neurons (see material & methods). Sexual dimorphism was observed in ND-pups in spontaneous GABAergic and glutamatergic activity at P30 ($p=0.002$ and 0.007, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figure). At P12, the spontaneous glutamatergic activity was significantly reduced in both male ($p<0.0001$) and female ($p=0.003$) DIO-pups compared to ND-pups (Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figures 2). At that stage, the spontaneous GABAergic synaptic activity was unchanged in female DIO-pups ($p=0.7$) but decreased in male DIO-pups ($p=0.03$, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figures 2). At P30, no significant differences were observed in spontaneous glutamatergic ($p=0.06$ and 0.1) and GABAergic ($p=0.06$ and 0.13) activity between sex-matched DIO-pups and ND-pups (Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figures 2). These changes in GABAergic and glutamatergic activity resulted in an altered E/I

balance in female DIO-pups at P12 (0.7±0.1 (n=18 neurons) vs 1.8±0.3 (n=22), p=0.03). The E/I balance remained unchanged in male DIO-pups at P12 (0.7±0.1 (n=18) vs 0.9±0.1 (n=18), p=0.45, data not shown). No differences were observed in the resting membrane potential, membrane capacitance, kinetic or amplitude of sGABA- and sGlut-PSCs DIO- and ND-pups (Supplementary Table 4, data not shown).

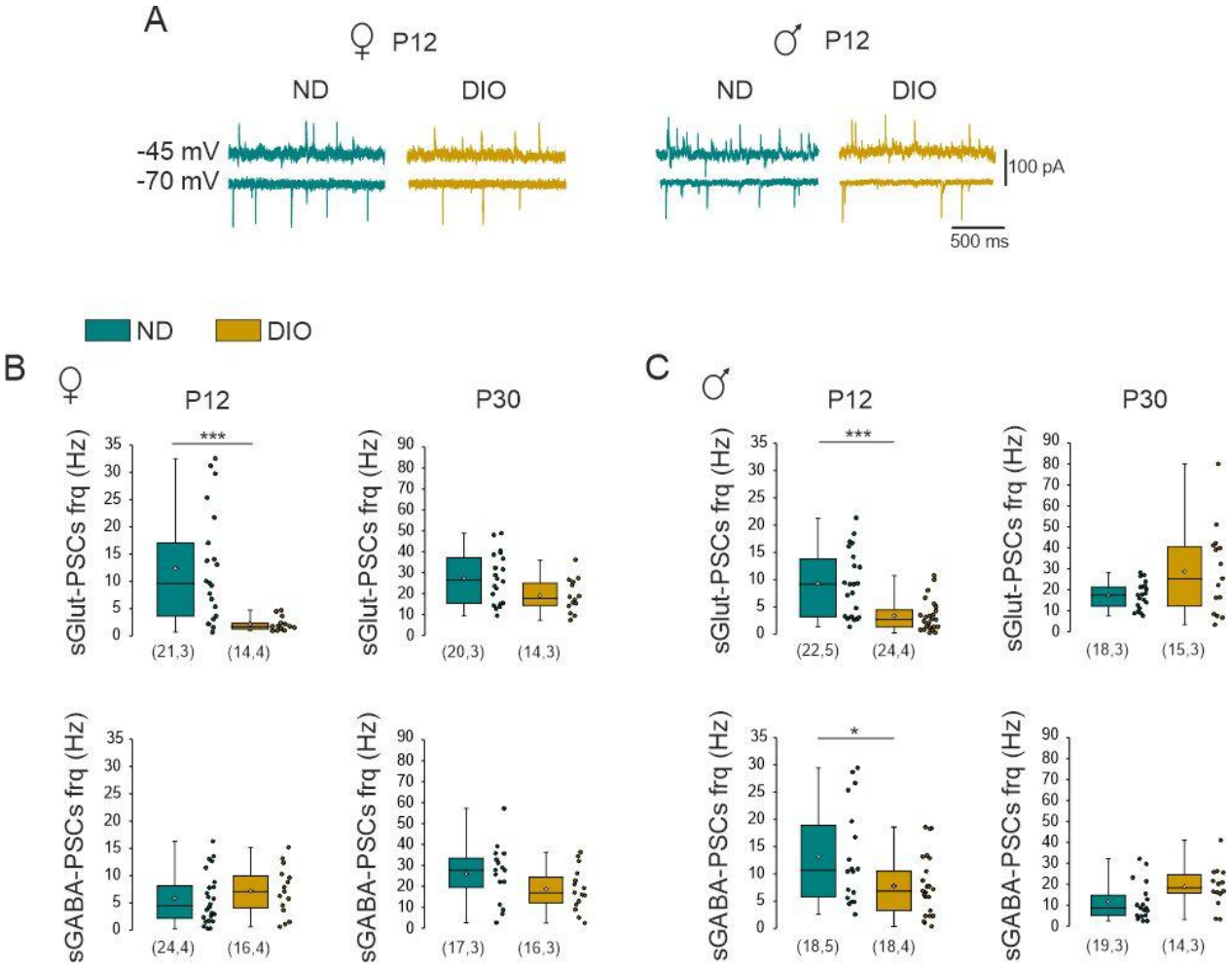


Figure 2: Maternal high fat diet exposure alters the glutamatergic/GABAergic balance.

A) Examples of whole-cell recordings performed on CA3 pyramidal neurons at a holding potential of −45 and -70 mV at P12. The glutamatergic synaptic currents are inwards and the GABAergic synaptic currents are outwards. **B and C)** Box plots of the frequency of spontaneous glutamatergic and GABAergic postsynaptic currents recorded at P12 and P30 in female (**B**) and male (**C**) ND- and DIO-pups CA3 pyramidal neurons. In this and following figures, box plots represent quartiles, whiskers show data range, lozenges represent arithmetic means. Scatter plots show individual data

points. Numbers in parentheses indicate the number of neurons recorded and mice used. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, Two-tailed Mann-Whitney test.

To assess the impact of maternal obesity on the developmental GABAergic excitation-to-inhibition (E-to-I) switch, non-invasive loose patch-clamp recordings were performed on acute hippocampal slices. These recordings evaluated the effect of bath-applied isoguvacine, a $GABA_A$-receptor agonist, on the firing activity of CA3 pyramidal neurons from male and female ND and DIO pups, spanning postnatal days 3 to 14 (P3–P14, Figure 3A). No sexual dimorphism was observed in the timing of E-to-I switch of isoguvacine actions in ND-pups (Supplementary Table 5). The E-to-I switch was significantly delayed in both male and female DIO-pups compared to ND-pups (Figure 3). At P6-8, isoguvacine reduced neuronal firing in 94% and 86% of neurons recorded in respectively female and male ND-pups (Figures 3B, C, E and F). On average, isoguvacine reduced the action potential frequency by 29$\pm$48% in females and 75$\pm$7 % in males (Figures 3 D and G). Recordings from hippocampal slices of DIO-pups revealed that 57% and 41% of respectively female and male neurons were inhibited by isoguvacine ($p=0.003$ and 0.02 respectively compared to sex-matched ND-pups, Fisher's exact test, Supplementary Table 5, Figures 3B and E). Moreover, isoguvacine induced an overall increase in action potential frequency in DIO-pups but a decrease in ND-pups ($p=0.03$ for both sexes compared to ND-pups, Two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 5, Figures 3D and G).

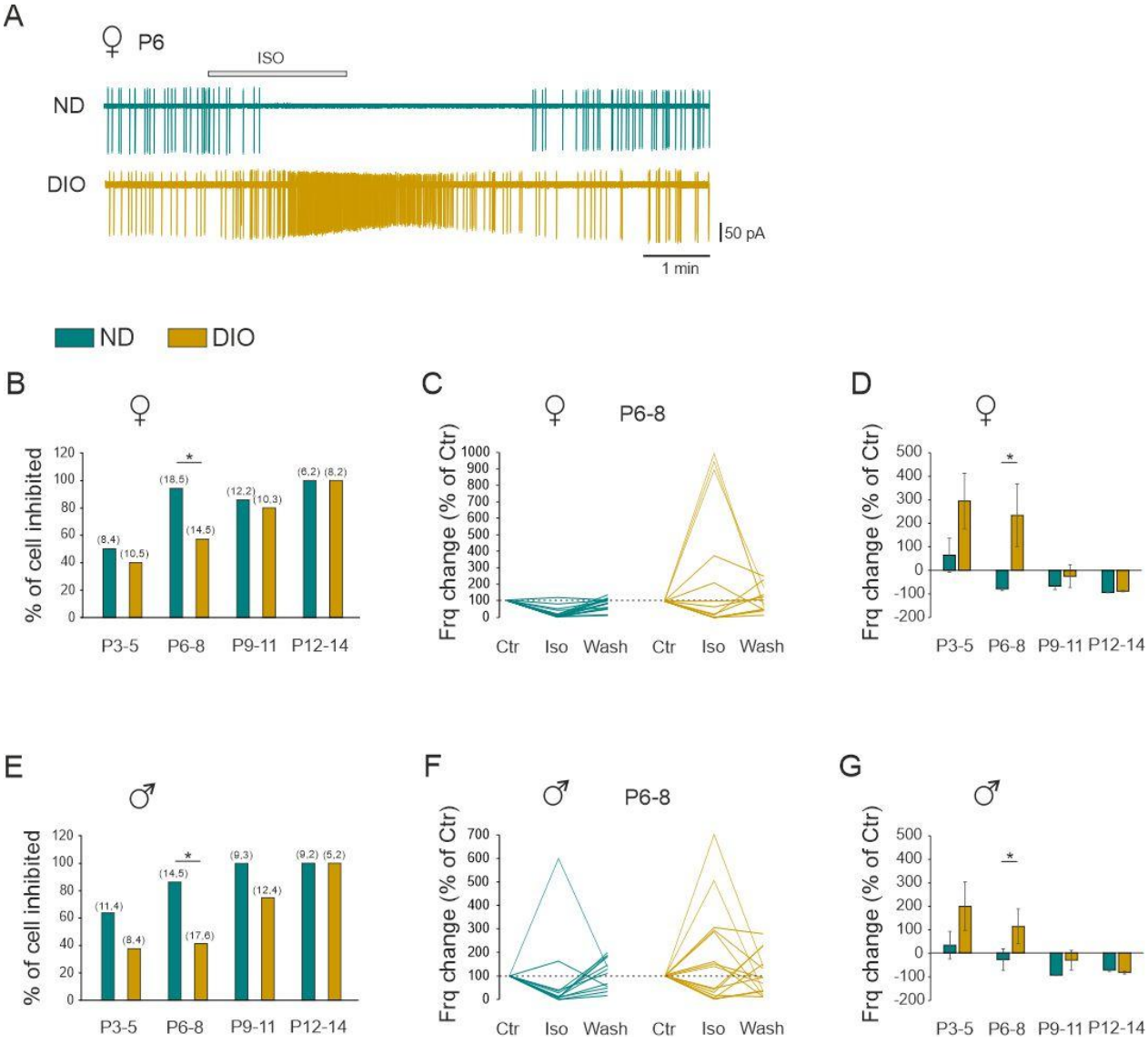
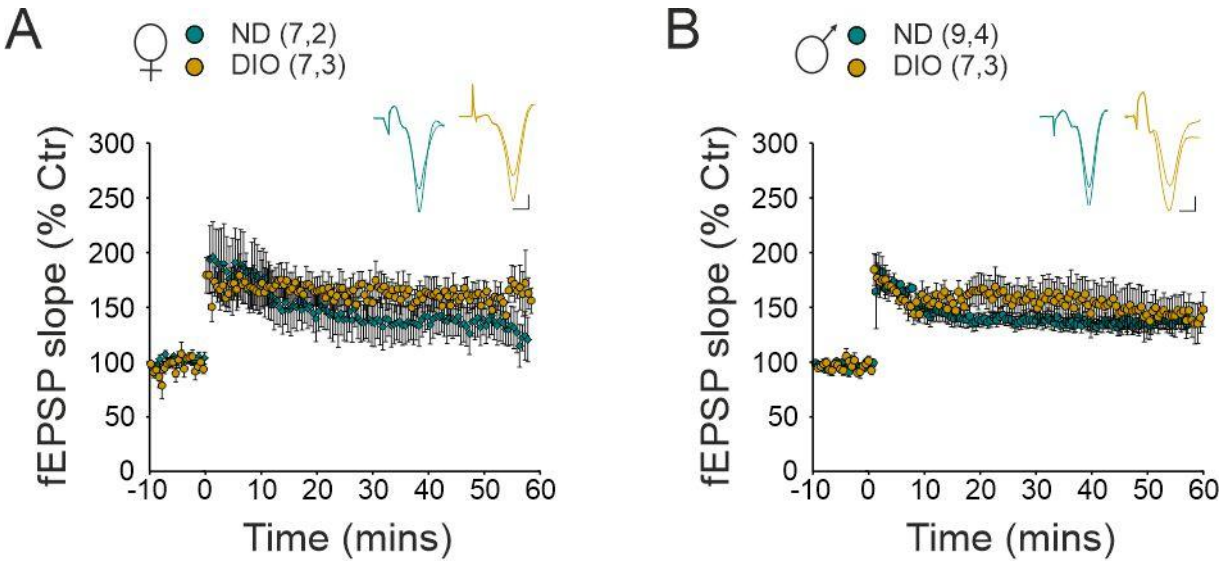


Figure 3: Maternal high fat diet exposure delays the excitatory to inhibitory developmental switch of GABA action.

A) Examples of loose patch recordings performed on CA3 pyramidal neurons in P6 female ND- and DIO-pups. **B and E**) Percentage of CA3 pyramidal neurons inhibited by bath applied isoguvacine (10µM) in female (**B**) and male (**E**) ND- and DIO-pups. **C and F**) Reversible effect of isoguvacine on spike activity, expressed as percentage of control. Each lines show individual data. **D and G**) Effect of bath applied isoguvacine on the spike activity of CA3 pyramidal neurons, expressed as percentage of control, in female (**D**) and male (**G**) ND- and DIO-pups. Mean±SEM. Numbers in parentheses indicate the number of neurons recorded and mice used. *P < 0.05, Fisher's exact test (**B, E**), Two-tailed Mann-Whitney test (**D,G**).

To investigate the impact of maternal obesity on glutamatergic long-term potentiation (LTP), field recordings were conducted in the CA1 region of acute hippocampal slices from male and female 3 months-old ND and DIO pups. LTP was induced by stimulating Schaffer's collaterals with three trains of 100 Hz tetanic stimulation (1-second duration, 30-second interval). Our analysis revealed no significant differences in the magnitude of LTP between DIO and ND pups. Forty-five minutes after tetanic stimulation, the slope of the field EPSP increased by 140±8% and 148±16% relative to baseline in male ND and DIO pups respectively (p=0.5; repeated measure ANOVA), and by 134±17% and 158±11% in female ND and DIO pups (p=0.7, repeated measure ANOVA, Supplementary Figure S1).



Supplementary Figure S1: Glutamatergic synaptic plasticity is not altered in pups born to HFD-fed dams.

LTP was recorded for 50 min following two trains of 100 Hz tetanic stimulation (1sec duration, 20 sec interval) at the Schaffer collateral-CA1 synapses of acute hippocampal slices P100 female and male ND- and DIO-pups. Scale bar: 200µV, 2ms. Numbers in parenthesis indicate the number of slices recorded and mice used. *P < 0.05, Repeated measure ANOVA.

Dietary intervention rescues maternal obesity-induced neuronal alterations.

We next investigated whether pre-gestational obesity or perinatal HFD consumption contributes to the observed synaptic alterations in DIO-pups. To address this point, pre-gestational obesity was induced in females by feeding them an HFD for 8 weeks prior to mating. After mating, the diet was switched to a normal diet during gestation and lactation (pre-pregnancy obesity (PO) group, Figures 4A and B). The dietary intervention normalized the relative weight gain during gestation, but accentuated weight loss after delivery (Figure 4C). While the litter size was comparable to ND litters ($p=0.58$, two-tailed Mann Whitney *U* test), the abortion rate remained significantly higher in PO dams compare to ND dams ($p<0.0001$ compared to ND dams, Fisher's exact probability test, Table 1). There were no significant differences in postnatal body weight between sex- and age-matched PO- and ND-pups (Supplementary Table 1, Figure 4D). Interestingly, unlike DIO-pups, with elevated serum leptin levels (Figures 1K and L), PO-pups at P12 exhibited lower leptin levels than ND-pups, with a significant reduction in males ($p=0.007$) but not females ($p=0.1$, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 2, Figure 4E).

Switching the dietary condition of pregnant PO-dams also restores the E/I balance at P12 and E-to-I developmental GABAergic switch in male and female PO pups. Specifically, no differences were detected between ND- and PO-pups in the frequency of glutamatergic ($p=0.4$ and 0.14 for respectively female and male) and GABAergic ($p=0.4$ and 0.8 for respectively female and male) activity at P12 (two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figures 4F). Similarly, no differences were observed in the percentage of neurons inhibited by isoguvacine between ND- and PO-pups at P6-8 (male: 69% vs 86 % $p=0.4$; female: 81 vs 94% $p=0.3$; Fisher's exact test, Supplementary Table 5, Figure 4H).

These findings suggest that perinatal HFD, but not pre-gestational obesity, underlies the adverse effects observed in DIO-pups. To test this hypothesis, we assessed pups born to dams fed a HFD exclusively during gestation and lactation (GL-dams, Figure 4A). The body weight trajectories of GL-dams were similar to ND-dams (Figures 4B and C). Abortion rate was significantly higher (p=0.001, Fisher's exact probability test) and litter size were smaller (p=0.01, Mann Whitney U test, Table 1) compared to ND-pups. Further, both male and female GL-pups exhibited elevated serum leptin levels compared to ND-pups (p=0.005 and 0.013 respectively, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 2, Figure 4E).

Electrophysiological recordings performed from acute hippocampal slices revealed that at P12, the frequency of spontaneous glutamatergic was significantly reduced in both female and male GL-pups (p=0.008 and 0.03, two-tailed Mann Whitney *U* test), while GABAergic activity was reduced only in males (p=0.03, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figures 4F and G). The E-to-I developmental GABAergic switch was delayed only in female GL-pups as isoguvacine inhibits only 56% of their neurons at P6-8, compared to 83% in male GL-pups (p=0.017 for females and >0.99 for males when compared to ND-pups, Fisher's exact test, Supplementary Table 5, Figure 4H).

Overall, these data showed that HFD consumption during gestation and lactation induced sex- and age-dependent alterations in glutamatergic and GABAergic activity in the offspring.

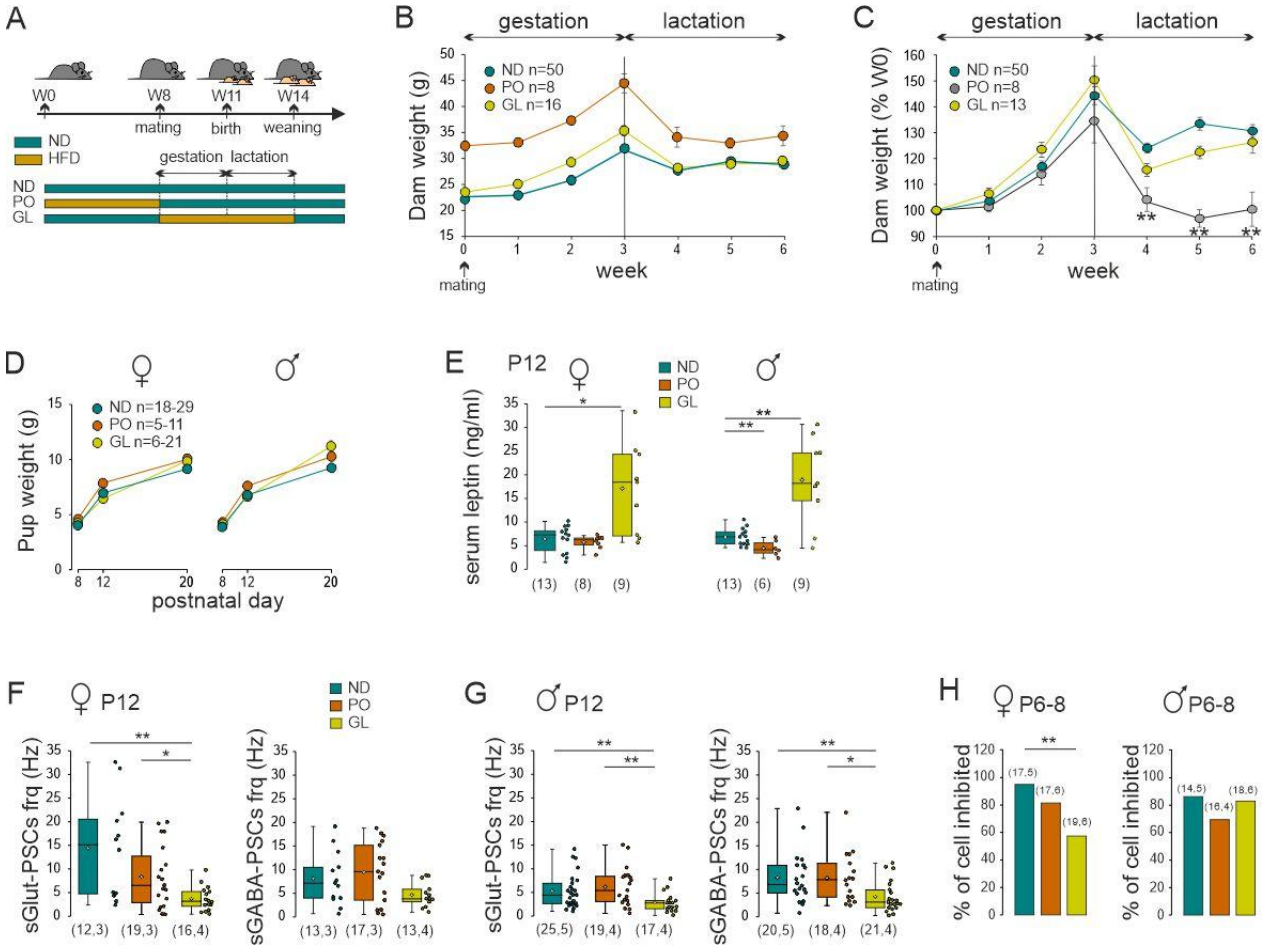


Figure 4: Dietary intervention rescues maternal obesity-induced neuronal alterations.

A) Timeline for feeding schedule of dams with normal (ND) and high fat (HFD) diet. **B and C**) Body weight progression of ND, PO and GL dams during gestation and lactation, represented as absolute weight (**B**) or as percent of initial weight at the time of mating (**C**). **D**) Body weight progression in female and male offspring of ND, PO and GL dams from P8 to P20. **E)** Serum leptin levels in female and male offspring of ND, PO and GL dams at P12. **F and G)** Box plots of the frequency of spontaneous glutamatergic and GABAergic postsynaptic currents recorded from P12 female (**F**) and male (**G**) ND-, PO- and GL-pups CA3 pyramidal neurons. **H**) Percentage of CA3 pyramidal neurons inhibited by bath applied isoguvacine (10µM) in female and male ND-, PO- and GL-pups. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 compared to ND condition, Two-tailed Mann-Whitney test (**C, E, F, G**). Fisher's exact test (**H**), Numbers in parentheses indicate the number of neurons recorded and mice used. Means shown with ±SEM.

Perinatal HFD exposure alters the glutamatergic and GABAergic synaptic transmissions.

We then sought to distinguish between the effects of HFD consumption during gestation and lactation. Pregnant females were fed an HFD exclusively during gestation (G-dams) or only during lactation (L-dams, Figure 5A). The average body weight trajectory of both G- and L-dams was comparable to that of ND-dams (Figure 5B). HFD consumption during gestation, but not lactation, significantly increased the abortion rate (p=0.007 and >0.9, Fisher's exact probability test, Table 1). However, the rates of cannibalism and litter size were similar between G-, L- and ND-dams (Table 1). No significant differences in body weight were observed between sex- and age-matched G-, L- and ND-pups (Supplementary Table 1). Both male and female, G and L-pups exhibited elevated serum leptin levels compared to ND-pups (Male: p=0.05 and 0.03 respectively, Female: p=0.04 for both, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary table 2, Figure 5C).

Electrophysiological recordings performed of hippocampal slices revealed notable sex- and age-specific effects. At P12 female L- and G-pups displayed reduced glutamatergic activity (p=0.0001 and 0.007 compared to sex-matched ND-pups) and unchanged GABAergic activity (p=0.36 and 0.06 compared to sex-matched ND-pups, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figures 5D). In male L-and G-pups, the GABAergic activity was reduced at P12 (p=0.001 and 0.03 compared to sex-matched ND-pups) and the glutamatergic activity was unchanged (p=0.1 and 0.07 compared to sex-matched ND-pups, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figures 5E). At P6-8, the percentage of neurons inhibited by isoguvacine was significantly lower in female L- and G-pups (30% and 36% respectively, p=0.007 and 0.028 compared to ND-pups Fisher’s exact test), whereas male L- and G-pups showed

no significant differences compared to male ND-pups (60% and 61%, p=0.23 for both, Fisher's exact test, Supplementary Table 5, Figure 5F).

Altogether, these data showed that HFD consumption during either gestation or lactation is sufficient to alter the E/I balance and delay the E-to-I developmental GABAergic switch in female offspring. In male pups, gestational or lactational HFD consumption affects only the E/I balance at P12.

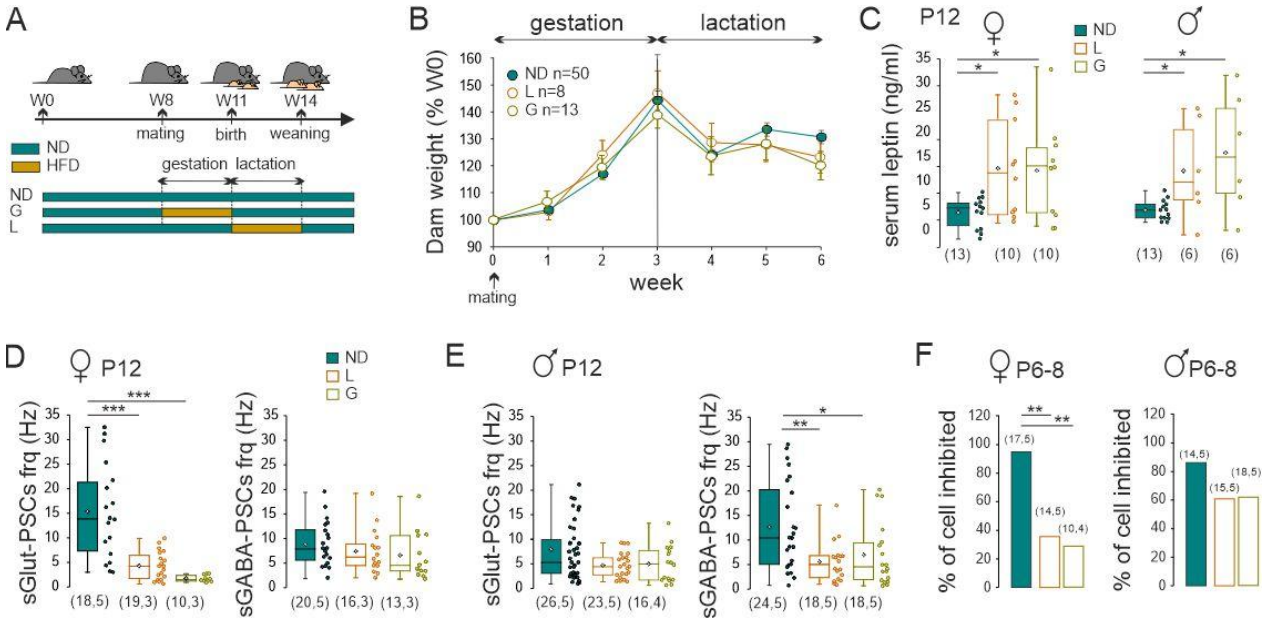


Figure 5: Consequences of gestational and lactational HFD consumption.
A) Timeline for feeding schedule of dams with normal (ND) and high fat (HFD) diet. **B**) Body weight progression of ND, G and L dams during gestation and lactation, represented as percent of initial weight at the time of mating. **C)** Serum leptin levels in female and male offspring of ND, G and L dams at P12. **D and E)** Box plots of the frequency of spontaneous glutamatergic and GABAergic postsynaptic currents recorded from P10 female (**D**) and male (**E**) ND-, G- and L-pups CA3 pyramidal neurons. **F**) Percentage of CA3 pyramidal neurons inhibited by bath applied isoguvacine (10µM) in female and male ND-, G- and L-pups. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 compared to ND condition, Two-tailed Mann-Whitney test (**C, D, E, F**). Fisher's exact test (**F**), Numbers in parentheses indicate the number of neurons recorded and mice used. Means shown with ±SEM.

Sex-dependent contribution of leptin to glutamatergic and GABAergic alterations induced by maternal HFD consumption.

Leptin plays a critical neurotrophic role during the development and functional maturation of hippocampal glutamatergic and GABAergic synaptic transmission (Solovyova *et al.*, 2009; Harvey, 2013; Dhar *et al.*, 2014; Guimond *et al.*, 2014; Dumon *et al.*, 2018; Sahin *et al.*, 2021). Maternal obesity and HFD consumption increase plasma level concentration in dams and offspring raising the possibility of a significant effects on offspring hippocampal development. To address this hypothesis, heterozygote leptin-receptor deficient (*db/+*) female mice were fed with either normal diet (ND-dams$^{db/+}$) or high fat diet (DIO-dams$^{db/+}$) during 8 weeks. The females were then mated with *db/+* male mice, and maintained under their respective diet during gestation and lactation (Figure 5A). The body weight of ND- and DIO-dams$^{db/+}$ at mating was 22.7$\pm$0.3 and 28.2$\pm$0.6 g (n=28 and 19 respectively, p<0.0001, two-tailed Mann Whitney *U* test, data not shown). A group of pregnant ND-dams$^{db/+}$ mice were fed with HFD only during gestation and lactation (GL-dams$^{db/+}$, Figure 5A).

The average body weight evolutions of DIO- and GL-dams$^{db/+}$ were similar to that of ND-dams$^{db/+}$ (Figure 5B). Feeding conditions increased frequency of abortion (p=0.05 and 0.005 for respectively the DIO- and GL-dams$^{db/+}$, Chi square probability test, Table 1) but had no effect on the rate cannibalism or litter size (Table 1). They were no significant body weight differences between genotype- and sex -matched GL- and DIO-pups compared to ND-pups at P12 (Supplementary Table 1). Analysis of leptin levels in WT and *db/db* littermate pups born to ND-dams$^{db/+}$, DIO-dams$^{db/+}$ and GL-dams$^{db/+}$ revealed that (1) both male and female WT-pups born to DIO-dams$^{db/+}$ and GL-dams$^{db/+}$ showed elevated leptin levels compared to sex-matched WT-pups

born to ND-dams$^{db/+}$, (2) male and female *db/db*-pups born to DIO-dams$^{db/+}$showed elevated leptin levels compared to their WT littermates, and (3) the levels of leptin in male and female *db/db*-pups born to ND-dams$^{db/+}$, DIO-dams$^{db/+}$ and GL-dams$^{db/+}$ were similar (Supplementary Table 2, Figures 5C and D).

We next investigated the fate of glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in WT and *db/db* littermate pups born to ND-dams$^{db/+}$, DIO-dams$^{db/+}$ and GL-dams$^{db/+}$. Electrophysiological recordings on hippocampal slices revealed a reduction in both glutamatergic and GABAergic synaptic activity in male *db/db*-pups born to ND-dams^{db} compared to their WT littermates (p=0.001 and 0.009 respectively, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figure 6E). However, this phenotype was not observed in female (p=0.1 for the glutamatergic and GABAergic activities, two-tailed Mann Whitney *U* test, Supplementary Table 3, Figure F). Additionally, we found that maternal obesity and perinatal HFD exposure led to decreased GABAergic and glutamatergic synaptic activity in female *db/db*- and WT-pups, whereas no significant differences were observed in male *db/db*- and WT-pups (Supplementary Table 3, Figure 6E).

Overall, these data revealed that leptin receptor activation contributed, in a sex-dependent manner, to the risk of maternal exposure to HFD.

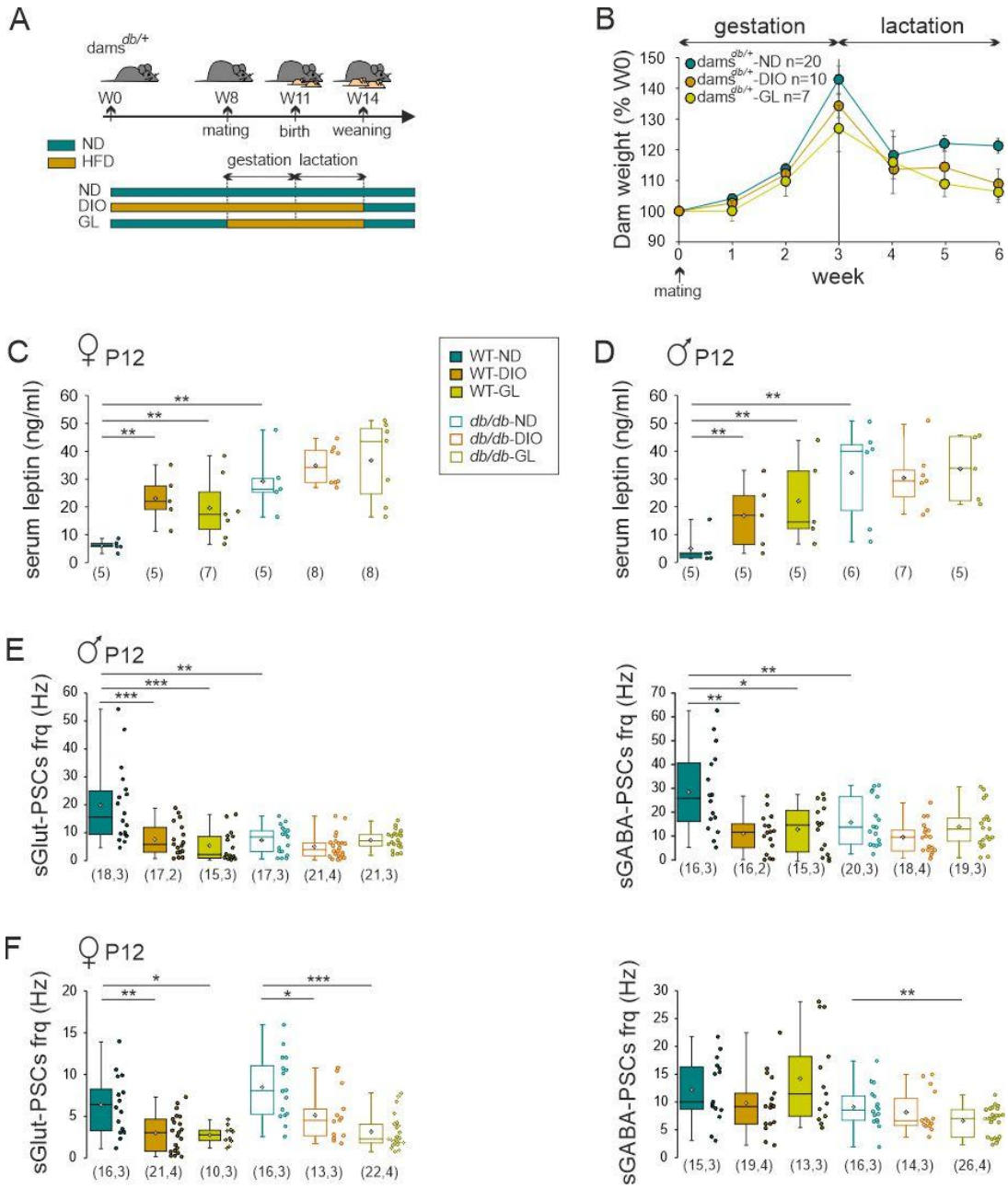


Figure 6: Contribution of leptin to glutamatergic and GABAergic alterations induced by maternal HFD consumption.

A) Timeline for feeding schedule of dams with normal (ND) and high fat (HFD) diet. **B**) Body weight progression of ND, DIO and GL db/+ heterozygote dams during gestation and lactation, represented as percent of initial weight at the time of mating. **C, D**) Serum leptin levels in female (**C)** and male (**D**) offspring of ND, DIO and GL dams at P12. **E,F)** Box plots of the frequency of spontaneous glutamatergic and GABAergic postsynaptic currents recorded from P10 male (**E**) and female (**F**) ND-, DIO- and GL-pups CA3 pyramidal neurons. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 compared to ND condition, Two-tailed Mann-Whitney test (**B-F**). Fisher's exact test (**G**), Numbers in parentheses indicate the number of neurons recorded and mice used. Means shown with ±SEM.

DISCUSSION

Maternal obesity and overweight have become a growing concern worldwide, with significant implications for the health of future generations. Research indicates that the maternal nutritional environment during pregnancy plays a critical role in shaping the neurological development of offspring, and that maternal obesity can profoundly affect brain structure, function, and cognitive outcomes. However, the synaptic basis for the brain dysfunctions induced by maternal obesity remains unclear. Here we show that maternal obesity induces sex- and age-dependent alterations in offspring brain development. Specifically, we found that maternal obesity transiently disrupts the glutamatergic/GABAergic (excitation/inhibition, E/I) balance and delays the developmental shift of GABA from an excitatory to an inhibitory role (E-to-I). These changes are particularly concerning as they are frequently associated with neurodevelopmental disorders (Rubenstein and Merzenich, 2003; Cellot and Cherubini, 2014). Our results also show that these disruptions can be prevented by nutritional intervention before gestation, highlighting the importance of pre-pregnancy strategies. Interestingly, we identified several sex differences. While perinatal maternal high fat diet (HFD) is sufficient to delay the E-to-I GABA shift in females, both pre-gestational obesity and perinatal HFD exposures are required in males. Furthermore, we identify the adipocyte hormone leptin as a contributor to the alterations in glutamatergic and GABAergic signaling observed in male offspring but not in females.

Maternal obesity alters glutamatergic and GABAergic synaptic signaling in female and male offspring.

Several studies have revealed that maternal obesity or overweight induces significant alterations in gene and protein expression, cell numbers, spines dynamic,

dendritic morphology, myelinization, and axonal projections in various brain regions of offspring (Niculescu and Lupu, 2009; Tozuka, Wada and Wada, 2009; Tozuka *et al.*, 2010; Vogt *et al.*, 2014; Edlow *et al.*, 2016; Graf *et al.*, 2016; Hatanaka, Wada and Kabuta, 2016; Bordeleau *et al.*, 2021). To the best of our knowledge, the present study is the first to show that maternal HFD disrupts GABAergic and glutamatergic signaling in the developing brain. These changes may, at least in part, contribute to the physiological and behavioral abnormalities observed in pups born to maternal HFD-fed dams (Bruce-Keller *et al.*, 2017; Glendining, Fisher and Jasoni, 2018; Ribeiro and MacDonald, 2020; Ceasrine *et al.*, 2022). The mechanisms underlying these alterations remain to be elucidated, but could include loss of dendritic spines, reduced dendrite length and altered neuronal excitability observed in offspring born to obese mothers (Tozuka *et al.*, 2010; Hatanaka, Wada and Kabuta, 2016; Janthakhin *et al.*, 2017; Rincel *et al.*, 2018; Lippert *et al.*, 2020). As already reported (Tozuka *et al.*, 2010; Kim and Park, 2018; Fusco *et al.*, 2019), we found that maternal obesity caused a reduction in hippocampal BDNF mRNA expression (unpublished observation) in both female and male offspring. Given the well-established role of BDNF in hippocampal development, especially in synaptogenesis, a decrease in BDNF production may also account for the altered glutamatergic and GABAergic signaling in pups born to obese dams. In previous study, we reported that maternal obesity reduces the expression and/or function of the chloride extruder, potassium-chloride cotransporter (KCC2) (Dumon *et al.*, 2018, 2020), which may underlie the delayed E-to-I GABAergic sequence induced by maternal obesity.

Relative contribution of pre-gestational obesity, gestational weight gain and perinatal high-fat diet consumption.

We found that offspring born to obese dams who were switched to normal diet during gestation and lactation no longer exhibit synaptic alterations, underscoring the critical impact of perinatal HFD on brain development. These results are in line with previous rodent studies showing that dietary intervention effectively mitigates the impact of maternal obesity on brain inflammation (Kang *et al.*, 2014), metabolic alterations (Krasnow, Nguyen and Marks, 2011; Sun *et al.*, 2012; Castillo *et al.*, 2023) and risk of developing behavioral disorders later in life (Kang *et al.*, 2014). Furthermore, perinatal maternal HFD has been shown to be sufficient to induce cellular (Rincel *et al.*, 2018; Lippert *et al.*, 2020), morphological (Vogt *et al.*, 2014; Hatanaka, Wada and Kabuta, 2016; Janthakhin *et al.*, 2017), metabolic (Howie *et al.*, 2009; Zambrano *et al.*, 2010; Krasnow, Nguyen and Marks, 2011; Sun *et al.*, 2012; Vogt *et al.*, 2014), epigenetic (Gallou-Kabani *et al.*, 2010), transcriptomic (Gauvrit *et al.*, 2023) and behavioral (Giriko *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2014; Cordner *et al.*, 2019; Lippert *et al.*, 2020; Cortés-Álvarez *et al.*, 2022) alterations. Excessive weight gain before or during pregnancy is a potential risk factor for neurodevelopmental disorders (Kheirouri and Alizadeh, 2020; Tian *et al.*, 2020). However, since maternal weight gain results from increased calorie intake, distinguishing the effects of weight gain itself from those of a high-calorie diet remains challenging in both human and animal studies. Additionally, dietary restriction simultaneously reduces both maternal weight and caloric intake, making it difficult to isolate the specific contributions of each factor. In the present study, we found that perinatal maternal HFD did not result in greater weight gain compared to control pregnancies but did alter the E/I balance in offspring. Overall, these observations suggest that diet composition, rather than maternal weight gain itself or obesity, may play a key role in shaping offspring phenotype.

Sex-dependent consequences of maternal high-fat diet consumption.

Although both male and female offspring are exposed to the risk of maternal HFD, sex-dependent differences consequences were observed in the present study. Specifically, perinatal maternal HFD was necessary and sufficient to delay the E-to-I GABA shift in females, whereas in males, both pre-gestational obesity and perinatal HFD exposure were required. Furthermore, maternal HFD exposure during gestation or lactation selectively altered glutamatergic synaptic activity in females and GABAergic synaptic activity in males. Finally, maternal obesity reduced both the GABAergic and glutamatergic activity in male, but only affected glutamatergic activity in female, resulting in a disrupted E/I balance exclusively in females. Research indicates that maternal HFD can have sex-specific effects on offspring's neural and behavioral development. Clinical studies have shown that male children exposed to maternal obesity can show abnormal hippocampal development, while female children do not show these changes (Alves *et al.*, 2020). Additionally, studies have reported sex-specific placental changes to an obesogenic environment in humans (Muralimanoharan *et al.*, 2015; Evans and Myatt, 2017; Santos *et al.*, 2023). In animal models, maternal obesity has also been associated with sex-specific differences in the offspring's brain transcriptome (Mao *et al.*, 2010; Dearden and Balthasar, 2014; Edlow *et al.*, 2016; Lippert *et al.*, 2020; Gauvrit *et al.*, 2023), epigenetic regulation (Gallou-Kabani *et al.*, 2010; Gabory *et al.*, 2012; Glendining, Fisher and Jasoni, 2018; Gawlińska *et al.*, 2021) and inflammatory phenotype (Kim *et al.*, 2014; Graf *et al.*, 2016; Argente-Arizón *et al.*, 2018; Buckley *et al.*, 2024). Maternal diet also influences placental gene expression (Mao *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2014; Kelly *et al.*, 2023) and epigenetic systems (Gallou-Kabani *et al.*, 2010; Gabory *et al.*, 2012) in a sexually dimorphic manner. These findings indicate that maternal obesity affects male and

female offspring differently, providing insight into its distinct impacts on behavior and neurodevelopment (Bilbo and Tsang, 2010; Graf *et al.*, 2016; Bruce-Keller *et al.*, 2017; Robb *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2018; Lippert *et al.*, 2020; Bordeleau *et al.*, 2021; Mort *et al.*, 2023).

Contribution of leptin to synaptic alterations induced maternal high-fat diet consumption.

A key sex-dependent difference observed in the present study is the role of leptin in male, but not female, offspring. Specifically, we found that the absence of functional long-form of leptin receptors (LepRb) in offspring alters synaptic activity levels in male born to ND-dams, whereas no phenotypic consequences were observed in females. This finding is in line with the documented trophic role of leptin in hippocampal synaptogenesis (Dhar *et al.*, 2014; Guimond *et al.*, 2014; Sahin *et al.*, 2021). While the aforementioned studies did not examine sex differences, other research has shown that disruption of the postnatal leptin surge in neonatal mice causes sexually dimorphic effects on neuropeptide expression in the hypothalamus (Mela *et al.*, 2012, 2015) and hippocampus (López-Gallardo *et al.*, 2015). Consistent with the preferential role of leptin in male offspring, we found that the absence of functional LepRbs mitigates the impact of maternal obesity in male. Sex differences in the programming effect of leptin in regulating energy balance and metabolic phenotypes in mice progeny have also been reported (Makarova *et al.*, 2013; Denisova *et al.*, 2020; Skowronski *et al.*, 2022), with male offspring being more sensitive than female. In the present study, we found that maternal HFD exposure prolongs the magnitude and duration of the leptin surge in male, which may explain the preferential leptin's action in male pups. Similar sex differences in leptin levels dynamic have also

been reported in human infants born to mother with excessive gestational weight gain (GWG) (Patro-Małysza *et al.*, 2019; Vargas-Aguirre *et al.*, 2020). Additionally, sex-dependent effects of maternal HFD on leptin receptor expression (Glendining *et al.*, 2020) or leptin signaling (Almeida *et al.*, 2019) may also account for these findings. These findings highlight the complex interplay between leptin signaling, sex, and developmental outcomes, underscoring the need for further investigation into the mechanisms underlying these differences.

The exact source and site of action of leptin remain to be determined. Several potential sources of leptin exist during the early postnatal period. Leptin is predominantly produced by adipose tissue, with additional contributions from the placenta and stomach (Ahima and Flier, 2000). Leptin is also secreted into breast milk and, once ingested, could influence plasma leptin levels in pups (Casabiell *et al.*, 1997). To identify the principal endogenous source of plasma leptin, previous studies have examined correlations between plasma leptin levels and various parameters. These studies indicate that Leptin mRNA expression in the white adipose tissue (WAT), but not breast milk leptin concentration, correlates with the pup's leptin serum concentration (Devaskar *et al.*, 1997; Kirk *et al.*, 2009; Skowronski *et al.*, 2022; Horakova *et al.*, 2024). With the observation that leptin concentration in the stomach contents is at least two orders of magnitude lower than in the pup serum (Kirk *et al.*, 2009), these finding suggest that, the leptin surge is primarily driven by the pup's adipocytes rather than by leptin from maternal milk. Supporting this conclusion, we found that leptin was undetectable during lactation in leptin-deficient (*ob/ob*) pups born to dams fed either a control or high-fat diet (unpublished results). Although leptin ingestion by pups does not appear to be a significant factor, the possibility that a

change in the composition of the milk could contribute to the prolonged increase in leptin cannot be ruled out (Bautista *et al.*, 2016; Sadr Dadres *et al.*, 2019).

Leptin receptors (LepR) are widely expressed throughout the brain during early developmental stages, including in the hippocampus (Udagawa *et al.*, 2000; Caron *et al.*, 2010). Leptin has been reported to directly modulate glutamatergic and GABAergic synaptic transmission and the strength of GABAergic inhibition in the developing hippocampus (Solovyova *et al.*, 2009; Dhar *et al.*, 2014; Guimond *et al.*, 2014; Dumon *et al.*, 2018; Sahin *et al.*, 2021). Thus, some of the effects of neonatal leptin observed in the present study may be mediated through the activation of hippocampal leptin receptors. Given leptin's well-established role in facilitating the functional maturation of hippocampal glutamatergic and GABAergic synapses, the present findings that hyperleptinemia decreases glutamatergic and GABAergic activity, and delays the emergence of GABAergic inhibition, might initially seem counterintuitive. However, it is important to note that excessive leptin exposure can lead to a blunted physiological response, a phenomenon known as "leptin resistance." Previous studies have shown that mouse pups raised in small litters exhibit elevated plasma leptin levels, which are associated with hypothalamic leptin resistance (Glavas *et al.*, 2010; Colldén, Caron and Bouret, 2022, 2022). Whether maternal high-fat diet exposure similarly induces hippocampal leptin resistance in offspring remains to be addressed.

Mechanisms underlying altered synaptic transmission in female and the E-to-I developmental GABA shift.

Several important questions remain unanswered. How does maternal obesity lead to similar outcomes in both female and male offspring, yet through distinct mechanisms? A related question is how maternal high-fat diet (HFD) alters neurodevelopment in female offspring. Potential mechanisms include changes in maternal care behavior, maternal

physiology (such as inflammation, oxidative stress, hormone levels, and gut dysbiosis), breast milk composition, and intrauterine environment (including nutrient transport, inflammation, epigenetics and transcriptomic changes). The observation that HFD exposure during lactation alters glutamatergic and GABAergic signaling suggests that intrauterine alterations may not be the primary players. Conversely, the observation that HFD exposure during gestation produces similar outcomes would argue against altered milk composition as the key factor. A unifying hypothesis could be the presence of a common underlying disturbance - such as for instance the inflammation affecting the mother, placenta, or breast milk- who transmitted to pups at different developmental stages can adversely affect glutamatergic and GABAergic signaling, and predisposes offspring to neurodevelopmental disorders.

Regarding the E-to-I GABA shift, a plausible hypothesis is that maternal HFD disrupts the functional expression of the chloride extruder, K^+-Cl^- type 2 co-transporter (KCC2), leading to a decrease in intracellular chloride concentration. The functional expression of KCC2 is regulated by multiple factors including, among others, the Brain Derived Neurotrophic factor (BDNF) **(Porcher, Medina and Gaiarsa, 2018)**, leptin **(Dumon *et al.*, 2018)**, the immune system **(Corradini *et al.*, 2018; Fernandez *et al.*, 2019)** and the transcription factor Mecp2 **(Tang *et al.*, 2016)**. These factors are all modified by maternal HFD exposure **(Kim *et al.*, 2014; Graf *et al.*, 2016; Argente-Arizón *et al.*, 2018; Glendining, Fisher and Jasoni, 2018; Buckley *et al.*, 2024)**. Notably, we found that the maternal obesity reduces BDNF and Mecp2 mRNA expression in both male and female pups at P6 (data not shown). We also assessed the presence of KCC2 and Na+-K+-Cl- type 1 co-transporter (NKCC1) mRNA in the hippocampus of male and female pups born to ND and HFD dams and found no significant differences (data not shown). However, it remains possible that maternal HFD exposure affects KCC2 or NKCC1 protein expression and/or membrane trafficking, which warrants further investigations.

Relevance to human situation and limitations of the study.

In the present study, we used a well-established model of maternal obesity which replicate human pathology observed in offspring including abnormal cardiovascular, metabolic and behavioral outcomes (Grzęda *et al.*, 2022). Yet, translating findings from animal research to humans remains challenging due to differences in the timing and duration of perinatal development between species. In mice the immediate postnatal period is considered analogous to the third trimester of gestation in humans (Semple *et al.*, 2013). For instance, the human equivalent of the leptin surge occurs in utero during the third trimester of gestation, followed by a rapid decline in neonates within few days after birth (Hardie *et al.*, 1997; Matsuda *et al.*, 1999). Similarly, the developmental sequence of GABAergic signaling, which takes place during the second postnatal week of life in mice, is likely shifted to fetal stage in humans (Chen and Kriegstein, 2015; Sedmak *et al.*, 2016). Consequently, some of the alterations we observed at postnatal stages in mice could actually occur prenatally in humans. Regardless of the timing and the underlying mechanisms, perinatal dietary interventions represent a promising and easily translatable strategy to mitigate neuronal alterations and reduce the risk of neuropathology.

Supplementary Table 1: Maternal phenotype

Parameter	Group	N	value	Statistical test	Comparison	p-value
Abortion %	ND-dams WT	109 litters	4.5 %	Chi square probability test	ND vs DIO WT	<0.0001
	DIO-dams WT	81 litters	42%			
	PO-dams WT	8 litters	0%	Fisher's exact probability test	ND vs PO WT	<0.0001
	GL-dams WT	38 litters	28%		ND vs GL WT	0.002
	G-dams WT	13 litters	30%		ND vs G WT	0.007
	L-dams WT	11 litters	0%		ND vs L WT	>0.9
	ND-dams db/+	51 litters	4%		ND WT vs ND db/+	>0.9
	DIO-dams db/+	10 litters	23%		ND vs DIO db/+	0.05
	GL-dams db/+	19 litters	36%		ND vs GL db/+	0.005
Cannibalism %	ND-dams WT	109 litters	15.5 %	Chi square probability test	ND vs DIO WT	0.3
	DIO-dams WT	81 litters	21%			
	PO-dams WT	8 litters	12.5%	Fisher's exact probability test	ND vs PO WT	0.9
	GL-dams WT	38 litters	2.6%		ND vs GL WT	0.12
	G-dams WT	13 litters	8%		ND vs G WT	0.68
	L-dams WT	11 litters	9%		ND vs L WT	>0.9
	ND-dams db/+	51 litters	2%		ND WT vs ND db/+	0.01
	DIO-dams db/+	17 litters	6%		ND vs DIO db/+	0.4
	GL-dams db/+	19 litters	8%		ND vs GL db/+	0.4
Litter size Pups/litter Mean±SEM	ND-dams WT	96 litters	7.5±0.2	Mann Whitney *U* test	ND vs DIO WT	0.0006
	DIO-dams WT	45 litters	5.8±0.3		DIO vs GL WT	0.33
	PO-dams WT	7 litters	7.0±0.5		ND vs GL WT	0.01
	GL-dams WT	18 litters	6.5±0.3		ND vs PO WT	0.58
	G-dams WT	9 litters	7.6±0.5		ND vs G WT	0.59
	L-dams WT	11 litters	7.8±0.7		ND vs L WT	0.3
	ND-dams db/+	47 litters	6.7±1.2		ND WT vs ND db/+	0.003
	DIO-dams db/+	12 litters	5.8±0.4		ND vs DIO db/+	0.07
	GL-dams db/+	19 litters	7.1±0.9		ND vs GL db/+	0.3
Serum leptin (ng/ml) Mean±SEM	ND-dams WT	7 mice	9.0±3.1	Mann Whitney *U* test	ND vs DIO WT	0.0037
	DIO-dams WT	7 mice	26.6±2.4			
	ND-dams db/+	6 mice	4.3±1.4		ND WT vs ND db/+	0.3

	DIO-dams db/+	4 mice	11.9±3.8		ND vs DIO db/+	0.003
	GL-dams db/+	11 mice	12.2±1.8		ND vs GL db/+	0.03
Gonadic WAT mass (g) Mean±SEM	ND-dams WT	15 mice	0.29±0.05	Mann Whitney *U* test	ND vs DIO WT	0.0001
	DIO-dams WT	29 mice	1.38±0.16			
Visceral WAT mass (g) Mean±SEM	ND-dams WT	15 mice	0.17±0.02		ND vs DIO WT	0.0001
	DIO-dams WT	29 mice	0.73±0.09			
Inguinal WAT mass (g) Mean±SEM	ND-dams WT	15 mice	0.02±0.002		ND vs DIO WT	0.0001
	DIO-dams WT	29 mice	0.17±0.01			

Supplementary Table 1 (P= postnatal day, N=number of mice)

	Group	Sex	Age (P)	Body weight (g) Mean±SEM	N mice	Statistical test	Comparison		p-value
Fig. 1H & I	ND-pups	Male	5	3.2±0.2	20	Mann Whitney *U* test	Male ND vs DIO	P5	0.8
			8	3.9±0.1	17			P8	0.3
			12	6.6±0.2	20			P12	0.04
			20	9.2±0.3	17			P20	0.004
			30	16.9±0.5	17			P30	0.0006
		Female	5	3.3±0.2	21		Female ND vs DIO	P5	0.07
			8	4.0±0.1	31			P8	0.43
			12	6.9±0.2	26			P12	0.02
			20	9.1±0.3	16			P20	0.1
			30	16.5±0.2	20			P30	0.26
	DIO-pups	Male	5	3.1±0.1	23	Mann Whitney *U* test	ND Male vs Female	P5	0.7
			8	4.0±0.2	8			P8	0.4
			12	7.1±0.2	13			P12	0.4
			20	11.2±0.5	9			P20	0.8
			30	20.9±0.7	6			P30	0.3
		Female	5	2.6±0.2	14	Mann Whitney *U* test	DIO Male vs Female	P5	0.04
			8	4.2±0.3	7			P8	0.6
			12	8.09±0.2	14			P12	0.04
			20	10.3±0.6	11			P20	0.3
			30	17.1±0.6	11			P30	0.0004
Fig. 4E	GL-pups	Male	8	4.0±0.3	7	Mann Whitney *U* test	Male ND vs GL	P8	0.4
			12	6.6±0.3	21			P12	0.9
			20	11.2±0.5	6			P20	0.02
			30	17.6±0.6	10			P30	0.3
		Female	8	4.2±0.1	10		Female ND vs GL	P8	0.9
			12	6.4±0.2	13			P12	0.8
			20	9.8±0.5	7			P20	0.11
			30	15.9±0.4	6			P30	0.0001
	PO-pups	Male	8	4.3±0.3	11		Male ND vs PO	P8	0.2

			P12	7.8±0.3	11	Mann Whitney *U* test		P12	0.13
			P20	10.0±0.3	8			P20	0.07
		Female	P8	4.5±0.4	7		Female ND vs PO	P8	0.23
			P12	7.8±0.2	11			P12	0.005
			P20	9.9±0.3	6			P20	0.17
Fig. 5D	L-pups	Male	P8	4.6±0.3	10	Mann Whitney *U* test	Male ND vs L	P8	0.05
			P12	7.2±0.5	13			P12	0.17
			P20	10.1±1.4	7			P20	0.6
			P30	18.2±0.7	9			P30	0.2
		Female	P8	4.8±0.2	8		Female ND vs L	P8	0.15
			P12	6.6±0.4	12			P12	0.4
			P20	9.1±0.6	11			P20	0.8
			P30	16.6±0.3	13			P30	0.6
	G-pups	Male	P8	4.2±0.3	6	Mann Whitney *U* test	Male ND vs G	P8	0.6
			P12	6.4±0.3	17			P12	0.15
			P20	8.9±0.2	9			P20	0.8
			P30	19.5±0.6	8			P30	0.007
		Female	P8	4.6±0.3	6		Female ND vs G	P8	0.1
			P12	6.5±0.3	15			P12	0.6
			P20	8.6±0.3	7			P20	0.4
			P30	15.1±1	15			P30	0.08
Data not shown	WT(db)-ND pups	Male	P12	6.3±0.2	18	Mann Whitney *U* test	Male-ND WT(db) vs db(db)	P12	0.07
		Female	P12	6.1±0.3	8		Fem-ND WT(db) vs db(db)	P12	0.1
	WT(db)-DIO pups	Male	P12	7.06±0.6	5		Male WT(db) ND vs HFD	P12	0.2
		Female	P12	6.5±0.6	6		Fem WT(db) ND vs HFD	P12	0.9
	WT(db)-GL pups	Male	P12	6.6±0.7	5		Male WT(db) ND vs GL	P12	0.7
		Female	P12	6.1±0.4	5		Fem WT(db) ND vs GL	P12	0.9
	db(db)-ND pups	Male	P12	7.1±0.3	6				
		Female	P12	7.0±0.2	20				
	db(db)-DIO pups	Male	P12	6.6±0.6	6		Male db(db) ND vs HFD	P12	0.6
		Female	P12	7.4±0.5	7		Fem db(db) ND vs HFD	P12	0.69
		Male	P12	8.0±0.5	5		Male db(db) ND vs GL	P12	0.3

	db(db)-GL pups	Female	12	7.1±0.3	7		Fem db(db) ND vs GL	P 12	0.49

Supplementary Table 2 (P = postnatal day, N=number of mice)

	Group	Sex	Age (P)	Leptin serum (ng/ml) Mean±SEM	N	Statistical test	Comparison		p-value
Fig. 1J & K	ND-pups	Male	3	1.2±0.2	6	Mann Whitney *U* test	Male ND vs DIO	P3	0.8
			5	4.8±1.24	12			P5	0.05
			8	10.3±1.4	8			P8	0.05
			12	6.8±0.5	13			P12	00001
			20	2.9±0.57	6			P20	0.0029
			30	1.9±0.45	7			P30	0.18
		Female	3	1.0±0.2	9		Female ND vs DIO	P3	0.06
			5	4.5±1.5	8			P5	0.5
			8	12.1±3.2	8			P8	0.7
			12	6.4±0.7	13			P12	0.0002
			20	3.4±0.7	7			P20	0.7
			30	1.7±0.2	18			P30	0.01
	DIO-pups	Male	3	1.9±0.52	6	Mann Whitney *U* test	ND Male vs Female	P3	0.7
			5	11.1±2.3	10			P5	0.8
			8	19.8±3.7	10			P8	0.7
			12	21.0±5.4	11			P12	0.4
			20	9.4±2.4	8			P20	0.9
			30	3.9±1.7	6			P30	0.4
		Female	3	3.5±1.0	8	Mann Whitney *U* test	DIO Male vs Female	P3	0.4
			5	5.0±1.3	5			P5	0.1
			8	14.6±2.5	12			P8	0.4
			12	20.7±3.2	10			P12	0.8
			20	3.6±0.86	5			P20	0.2
			30	2.7±0.4	6			P30	0.9
Fig. 4F	PO-pups	Male	12	4.4±0.6	6	Mann Whitney *U* test	Male ND vs PO		0.007
		Female	12	5.8±0.5	8		Fem. ND vs PO		0.1
	GL-pups	Male	12	18.9±3	9		Male ND vs GL		0.005
		Female	12	17.1±3.2	8		Fem. ND vs GL		0.013
Fig. 5E	L-pups	Male	12	14.05±3.7	6		Male ND vs L		0.05

		Female	12	14.3±2.8	10	Mann Whitney *U* test	Fem ND vs L	0.04
	G-pups	Male	12	17.4±4.5	6		Male ND vs G	0.03
		Female	12	14.1±2.8	10		Fem ND vs G	0.04
Fig. 6C & D	WT(db)-ND pups	Male	12	2.5±0.4	5	Mann Whitney *U* test	Male-ND WT(db) vs db(db)	0.004
		Female	12	5.8±0.8	5		Fem-ND WT(db) vs db(db)	0.001
	WT(db)-DIO pups	Male	12	16.7±5.4	5		Male WT(db) ND vs HFD	0.01
		Female	12	22.8±4.0	5		Fem WT(db) ND vs HFD	0.007
	WT(db)-GL pups	Male	12	21.9±6.9	5		Male WT(db) ND vs GL	0.007
		Female	12	19.4±4.4	7		Fem WT(db) ND vs GL	0.01
	db(db)-ND pups	Male	12	32.1±7.2	6			
		Female	12	29.0±5.1	5			
	db(db)-DIO pups	Male	12	25.1±4.2	7		Male db(db) ND vs HFD	0.47
		Female	12	34.6±2.5	8		Fem db(db) ND vs HFD	0.28
	db(db)-GL pups	Male	12	33.4±6.7	5		Male db(db) ND vs GL	0.76
		Female	12	36.5±5.6	8		Fem db(db) ND vs GL	0.43

Supplementary Table 3 (P = postnatal day, n=number of neurons, N=number of mice)

	Group	Sex	Parameter	Age (P)	Frequency (Hz) Mean± SEM	n	N	Statistical test	Comparison		p-value
Fig. 2	ND-pups	Male	sGlut-PSCs	12	9.2±1.3	2	1	Mann Whitney *U* test	ND Male vs Female	P12	0.1
				30	18.5±1.6	8	1			P30	0.007
			sGABA-PSCs	12	13.2±2.1	8	1		ND Male vs Female	P12	0.8
				30	15.2±3.2	9	1			P30	0.002
		Female	sGlut-PSCs	12	12.3±2.2	1	1				
				30	26.9±1.9	0	1				
			sGABA-PSCs	12	5.7±0.9	4	1				
				30	28.9±3.4	7	1				
	DIO-pups	Male	sGlut-PSCs	12	3.3±0.6	4	1	Mann Whitney *U* test	Male ND vs DIO	P12	0.003
				30	36.5±7.	5	1			P30	0.1
			sGABA-PSCs	12	7.2±1.3	8	1		Male ND vs DIO	P12	0.03
				30	18.6±2.6	4	1			P30	0.13
		Female	sGlut-PSCs	12	2.1±0.3	4	1	Mann Whitney *U* test	Female ND vs DIO	P12	<0.0001
				30	18.8±2.6	6	1			P30	0.06
			sGABA-PSCs	12	8.3±1.6	6	1		Female ND vs DIO	P12	0.7
				30	19.5±2.6	4	1			P30	0.06
Fig. 4 G & H	ND-pups	Male	sGlut-PSCs	12	5.2±0.7	5	1				
			sGABA-PSCs	12	8.2±1.2	0	1				
		Female	sGlut-PSCs	12	14.3±3.0	2	1				
			sGABA-PSCs	12	8.0±1.5	3	1				
	PO-pups	Male	sGlut-PSCs	12	6.1±0.9	9	1	Mann Whitney *U* test	Male ND vs PO	P12	0.14
			sGABA-PSCs	12	7.6±1.2	8	1		Male ND vs PO	P12	0.4
		Female	sGlut-PSCs	12	8.3±1.5	9	1	Mann Whitney *U* test	Female ND vs PO	P12	0.4
			sGABA-PSCs	12	9.3±1.5	7	1		Female ND vs PO	P12	0.8
	GL-pups	Male	sGlut-PSCs	12	2.7±0.5	7	1	Mann Whitney *U* test	Male ND vs GL	P12	0.0004
				30	22.2+1.8	5	1			P30	0.04
			sGABA-PSCs	12	4.1±0.7	1	1		Male ND vs GL	P12	0.003
				30	13.9±3.1	3	1			P30	0.6
		Female	sGlut-PSCs	12	3.8±0.6	6	1		Female ND vs GL	P12	0.3

				30	25.9±3.9	6	Mann Whitney *U* test		P30	0.6
			sGABA-PSCs	12	4.9±0.7	3		Female ND vs GL	P12	0.15
				30	23.1±2.4	6			P30	0.5
Fig. 5 F & G	ND-pups	Male	sGlut-PSCs	12	7.9±1.1	6				
			sGABA-PSCs	12	12.5±1.8	4				
		Female	sGlut-PSCs	12	15.3±2.2	8				
			sGABA-PSCs	12	8.6±1.0	0				
	L-pups	Male	sGlut-PSCs	12	5.4±0.6	3	Mann Whitney *U* test	Male ND vs L	P12	0.1
				30	25.6±2.3	3			P30	0.007
			sGABA-PSCs	12	5.5±0.9	8		Male ND vs L	P12	0.005
				30	31.0±3.0	3			P30	0.001
		Female	sGlut-PSCs	12	4.3±0.6	9	Mann Whitney *U* test	Female ND vs L	P12	0.0001
				30	25.0±2.6	6			P30	0.7
			sGABA-PSCs	12	7.2±1.1	6		Female ND vs L	P12	0.36
				30	23.1±2.4	6			P30	0.3
	G-pups	Male	sGlut-PSCs	12	4.9±0.3	6	Mann Whitney *U* test	Male ND vs G	P12	0.07
				30	25.5±2.1	0			P30	0.007
			sGABA-PSCs	12	6.9±1.5	8		Male ND vs G	P12	0.02
				30	21.6±1.7	8			P30	0.007
		Female	sGlut-PSCs	12	3.0±0.7	3	Mann Whitney *U* test	Female ND vs G	P12	0.001
				30	21.2±2.4	0			P30	0.1
			sGABA-PSCs	12	6.2±1.3	3		Female ND vs G	P12	0.006
				30	28.6±3.5	0			P30	0.7
Fig. 6 E & F	WT(db)-ND pups	Male	sGlut-PSCs	12	19.6±3.3	8				
			sGABA-PSCs	12	28.9±4.2	6				
		Female	sGlut-PSCs	12	6.2±0.8	6				
			sGABA-PSCs	12	12.1±1.4	5				
	WT(db)-DIO pups	Male	sGlut-PSCs	12	7.6±1.4	7	Mann Whitney *U* test	Male WT(db) ND vs DIO	P12	0.001
			sGABA-PSCs	12	11.7±1.9	6			P12	0.001
		Female	sGlut-PSCs	12	3.0±0.5	1		Fem WT(db) ND vs DIO	P12	
			sGABA-PSCs	12	9.2±1.2	7			P12	0.15
		Male	sGlut-PSCs	12	5.2±1.4	5		Male WT(db) ND vs GL	P12	0.0001

	WT(db)-GL pups		sGABA-PSCs	12	13.4±2.5	5		Mann Whitney *U* test		P12	0.01
		Female	sGlut-PSCs	12	2.6±0.3	0			Fem WT(db) ND vs GL	P12	
			sGABA-PSCs	12	13.8±2.4	3				P12	0.9
	db(db)-ND pups	Male	sGlut-PSCs	12	7.1±1.2	7		Mann Whitney *U* test	Male ND WT(db) vs db(db)	P12	0.001
			sGABA-PSCs	12	15.0±2.1	0				P12	0.009
		Female	sGlut-PSCs	12	8.4±0.9	6			Fem ND WT(db) vs db(db)	P12	0.1
			sGABA-PSCs	12	9.4±0.9	6				P12	0.12
	db(db)-DIO pups	Male	sGlut-PSCs	12	4.8±0.9	1		Mann Whitney *U* test	Male db(db) ND vs DIO	P12	0.17
			sGABA-PSCs	12	10.0±1.5	8				P12	0.08
		Female	sGlut-PSCs	12	5.0±0.8	3			Fem db(db) ND vs DIO	P12	0.01
			sGABA-PSCs	12	8.1±1.0	4				P12	0.15
	db(db)-GL pups	Male	sGlut-PSCs	12	7.4±0.7	1		Mann Whitney *U* test	Male db(db) ND vs GL	P12	0.8
			sGABA-PSCs	12	13.9±2.0	9				P12	0.8
		Female	sGlut-PSCs	12	3.1±0.4	2			Fem db(db) ND vs GL	P12	0.001
			sGABA-PSCs	12	5.9±0.5	6				P12	0.004

Supplementary Table 4 (P = postnatal day, n=number of neurons, N=number of mice)

Parameter	Group	Sex	Age (P)	Mean±SEM	n	N	Statistical test	Comparison	p-value
Vrest (mV)	WT-pups	Male	12	-62±1	22	5			
		Female	12	-60±1	24	4			
	DIO-pups	Male	12	-60±1	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.3
		Female	12	-61±1	16	4			0.15
Cm (pF)	WT-pups	Male	12	57±4	22	5			
		Female	12	74+4	24	4			
	DIO-pups	Male	12	63±3	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.3
		Female	12	80±3	16	4			0.3
Amplitude sGlut-PSCs (pA)	WT-pups	Male	12	29±2	22	5			
		Female	12	27±3	24	4			
	DIO-pups	Male	12	27±2	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.73
		Female	12	32±2	16	4			0.17
Rise sGlut-PSCs (msec)	WT-pups	Male	12	0.91±0.06	22	5			
		Female	12	0.91±0.05	24	4			
	DIO-pups	Male	12	0.90±0.05	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.9
		Female	12	0.90±0.05	16	4			0.1
Decay sGlut-PSCs (msec)	WT-pups	Male	12	3.4±0.2	22	5			
		Female	12	2.4±0.2	24	4			
	DIO-pups	Male	12	2.9±0.2	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.13
		Female	12	2.0±0.1	16	4			0.08
Amplitude sGABA-PSCs (pA)	WT-pups	Male	12	25±3	22	5			
		Female	12	17±1	24	4			
	DIO-pups	Male	12	18±1	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.41
		Female	12	20±2	16	4			0.2
Rise sGABA-PSCs (msec)	WT-pups	Male	12	1.15±0.08	22	5			
		Female	12	1.90±0.09	24	4			
	DIO-pups	Male	12	1.08±0.09	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.58
		Female	12	1.0±0.08	16	4			0.35
Decay sGABA-PSCs (msec)	WT-pups	Male	12	5.7±0.4	22	5			
		Female	12	5.6±0.4	24	4			

	DIO-pups	Male	12	5.1±0.4	24	4	Mann Whitney *U* test	Age- and sex-matched ND vs G	0.15
		Female	12	5.1±0.4	16	4			0.66

Supplementary Table 5 (P = postnatal day, n=number of neurons, N=number of mice)

	Group	Sex	Age (P)	parameter			Statistical test	Comparison	p-value
% of inhibited neurons **Fig. 3 B & E** **Fig.4 I** **Fig. 5 H**	ND-pups	Male	3-5	64	1		Fisher's exact probability test	Age-matched female vs male ND	0.65
			6-8	86	4				0.57
			9-11	100					0.43
			12-14	100					>0.99
		Female	3-5	50					
			6-8	94	8				
			9-11	92	2				
			12-14	100					
	DIO-pups	Male	3-5	38				Age- and sex-matched ND vs HFD	0.36
			6-8	41	7				0.02
			9-11	75	2				0.2
			12-14	100					>0.99
		Female	3-5	40	0				>0.99
			6-8	57	4				0.003
			9-11	80	0				>0.99
			12-14	100					>0.99
	PO-pups	Male	6-8	69	6			Age- and sex-matched ND vs PO	0.4
		Female	6-8	81	7				0.3
	GL-pups	Male	3-5	40				Age- and sex-matched ND vs GL	0.2
			6-8	83	8				0.8
			9-11	82	1				>0.99
			12-14	100					>0.99
		Female	3-5	20					0.5
			6-8	56	8				0.01
			9-11	86	4				>0.99
			12-14	100					>0.99
	L-pups	Male	6-8	60	5			Age- and sex-matched ND vs L	0.2
			9-11	100					>0.9
			12-14	100	0				>0.9
		Female	6-8	36	5				0.002
			9-11	75					0.53

			12-14	100	0				>0.9
	G-pups	Male	6-8	61	8			Age- and sex-matched ND vs G	0.2
			9-11	100					>0.9
			12-14	100					>0.9
		Female	6-8	30	0				0.02
			9-11	63					0.2
			12-14	100					>0.9
spike frequency (% of control) Mean±SEM **Fig. 3 D & G**	ND-pups	Male	3-5	-33±58	1		Mann Whitney *U* test		
			6-8	-29±45	4				
			9-11	-94±1					
			12-14	-72±7					
		Female	3-5	64±73					
			6-8	-78±7	7				
			9-11	-66±15	2				
			12-14	-93±2					
	DIO-pups	Male	3-5	198±103				Age- and sex-matched ND vs HFD	0.23
			6-8	112±74	7				0.03
			9-11	-31±41	2				0.24
			12-14	-83±6					0.3
		Female	3-5	294±118	0				0.69
			6-8	234±132	4				0.03
			9-11	-25±48	0				>0.9
			12-14	-88±3					0.08
spike frequency (% of control) Mean±SEM Data not shown	PO-pups	Male	6-8	-40±18	6			Age- and sex-matched ND vs PO	0.5
		Female	6-8	-33±36	3				0.4
	GL-pups	Male	3-5	185±243				Age- and sex-matched ND vs GL	0.9
			6-8	35±60	8				0.8
			9-11	0.8±0.2-	1				0.7
			12-14	84±9					0.1
		Female	3-5	587±330					0.3
			6-8	77±77	8				0.005
			9-11	-68±10	4				0.9
			12-14	-81±10					0.2

	L-pups	Male	6-8	71±61	5			Age- and sex-matched ND vs L	0.3
			9-11	-97±2					0.3
			12-14	-93±5	0				0.008
		Female	6-8	169±98	5				0.004
			9-11	-51±27					0.8
			12-14	-95±3	0				0.3
	G-pups	Male	6-8	32±53	8			Age- and sex-matched ND vs G	0.8
			9-11	-87±13					0.5
			12-14	-99±1					0.005
		Female	6-8	44±63	0				0.001
			9-11	42±233					0.4
			12-14	-92±9					0.5

REFERENCES

Abuaish, S., Tse, E.K. and McGowan, P.O. (2020) 'Perinatal high-fat diet impairs pup retrieval and induces sex-specific changes in ultrasonic vocalization characteristics of rat pups', *Developmental Psychobiology*, 62(4), pp. 436–445. Available at: https://doi.org/10.1002/dev.21923.

Ahima, R.S. and Flier, J.S. (2000) 'Leptin', *Annual Review of Physiology*, 62(1), pp. 413–437. Available at: https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.413.

Ahima, R.S., Prabakaran, D. and Flier, J.S. (1998) 'Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function', *The Journal of Clinical Investigation*, 101(5), pp. 1020–1027. Available at: https://doi.org/10.1172/JCI1176.

Almeida, M.M. *et al.* (2019) 'Maternal high-fat diet impairs leptin signaling and up-regulates type-1 cannabinoid receptor with sex-specific epigenetic changes in the hypothalamus of newborn rats', *Psychoneuroendocrinology*, 103, pp. 306–315. Available at: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.004.

Alves, J.M. *et al.* (2020) 'Sex differences in the association between prenatal exposure to maternal obesity and hippocampal volume in children', *Brain and Behavior*, 10(2), p. e01522. Available at: https://doi.org/10.1002/brb3.1522.

Argente-Arizón, P. *et al.* (2018) 'The Hypothalamic Inflammatory/Gliosis Response to Neonatal Overnutrition Is Sex and Age Dependent', *Endocrinology*, 159(1), pp. 368–387. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2017-00539.

Bautista, C.J. *et al.* (2016) 'Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet', *The British Journal of Nutrition*, 115(3), pp. 538–546. Available at: https://doi.org/10.1017/S0007114515004547.

Biesiada, L.A. *et al.* (2016) 'The impact of excessive maternal weight on the nutritional status of the fetus - the role of leptin', *Archives of medical science: AMS*, 12(2), pp. 394–401. Available at: https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59267.

Bilbo, S.D. and Tsang, V. (2010) 'Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring', *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(6), pp. 2104–2115. Available at: https://doi.org/10.1096/fj.09-144014.

Bordeleau, M. *et al.* (2021) 'Maternal high-fat diet modifies myelin organization, microglial interactions, and results in social memory and sensorimotor gating deficits in adolescent mouse offspring', *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 15, p. 100281. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100281.

Bouret, S.G., Draper, S.J. and Simerly, R.B. (2004) 'Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding', *Science (New York, N.Y.)*, 304(5667), pp. 108–110. Available at: https://doi.org/10.1126/science.1095004.

Bruce-Keller, A.J. *et al.* (2017) 'Maternal obese-type gut microbiota differentially impact cognition, anxiety and compulsive behavior in male and female offspring in mice', *PloS One*, 12(4), p. e0175577. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175577.

Buckley, L.A. *et al.* (2024) 'Inflammation as a Sex-Specific Mediator in the Relationship between Maternal and Offspring Obesity in C57Bl/6J Mice', *Biology*, 13(6), p. 399. Available at: https://doi.org/10.3390/biology13060399.

Buffington, S.A. *et al.* (2016) 'Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring', *Cell*, 165(7), pp. 1762–1775. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.001.

Caron, E. *et al.* (2010) 'Distribution of leptin-sensitive cells in the postnatal and adult mouse brain', *The Journal of Comparative Neurology*, 518(4), pp. 459–476. Available at: https://doi.org/10.1002/cne.22219.

Casabiell, X. *et al.* (1997) 'Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(12), pp. 4270–4273. Available at: https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4590.

Castillo, P. *et al.* (2023) 'Influence of Maternal Metabolic Status and Diet during the Perinatal Period on the Metabolic Programming by Leptin Ingested during the Suckling Period in Rats', *Nutrients*, 15(3), p. 570. Available at: https://doi.org/10.3390/nu15030570.

Ceasrine, A.M. *et al.* (2022) 'Maternal diet disrupts the placenta-brain axis in a sex-specific manner', *Nature Metabolism*, 4(12), pp. 1732–1745. Available at: https://doi.org/10.1038/s42255-022-00693-8.

Cellot, G. and Cherubini, E. (2014) 'GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders', *Frontiers in Pediatrics*, 2, p. 70. Available at: https://doi.org/10.3389/fped.2014.00070.

Chen, C., Xu, X. and Yan, Y. (2018) 'Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model', *PloS One*, 13(8), p. e0202183. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202183.

Chen, J. and Kriegstein, A.R. (2015) 'A GABAergic projection from the zona incerta to cortex promotes cortical neuron development', *Science (New York, N.Y.)*, 350(6260), pp. 554–558. Available at: https://doi.org/10.1126/science.aac6472.

Colldén, G., Caron, E. and Bouret, S.G. (2022) 'Neonatal leptin antagonism improves metabolic programming of postnatally overnourished mice', *International Journal of Obesity*, 46(6), pp. 1138–1144. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-022-01093-4.

Cordner, Z.A. *et al.* (2019) 'Maternal high-fat diet results in cognitive impairment and hippocampal gene expression changes in rat offspring', *Experimental Neurology*, 318, pp. 92–100. Available at: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.04.018.

Corradini, I. *et al.* (2018) 'Maternal Immune Activation Delays Excitatory-to-Inhibitory Gamma-Aminobutyric Acid Switch in Offspring', *Biological Psychiatry*, 83(8), pp. 680–691. Available at: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.030.

Cortés-Álvarez, N.Y. *et al.* (2022) 'A high-fat diet during pregnancy impairs memory acquisition and increases leptin receptor expression in the hippocampus of rat offspring', *Nutritional Neuroscience*, 25(1), pp. 146–158. Available at: https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1728473.

Dearden, L. and Balthasar, N. (2014) 'Sexual dimorphism in offspring glucose-sensitive hypothalamic gene expression and physiological responses to maternal high-fat diet feeding', *Endocrinology*, 155(6), pp. 2144–2154. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2014-1131.

Delahaye, F. *et al.* (2008) 'Maternal perinatal undernutrition drastically reduces postnatal leptin surge and affects the development of arcuate nucleus proopiomelanocortin neurons in neonatal male rat pups', *Endocrinology*, 149(2), pp. 470–475. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2007-1263.

Denisova, E.I. *et al.* (2020) 'Sex-specific effects of leptin administration to pregnant mice on the placentae and the metabolic phenotypes of offspring', *FEBS open bio*, 10(1), pp. 96–106. Available at: https://doi.org/10.1002/2211-5463.12757.

Devaskar, S.U. *et al.* (1997) 'Developmental changes in ob gene expression and circulating leptin peptide concentrations', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238(1), pp. 44–47. Available at: https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7237.

Dhar, M. *et al.* (2014) 'Leptin-induced spine formation requires TrpC channels and the CaM kinase cascade in the hippocampus', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(30), pp. 10022–10033. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2868-13.2014.

Dumon, C. *et al.* (2018) 'The adipocyte hormone leptin sets the emergence of hippocampal inhibition in mice', *Elife*, 7, p. e36726. Available at: https://doi.org/10.7554/eLife.36726.

Dumon, C. *et al.* (2020) 'Leptin down-regulates KCC2 activity and controls chloride homeostasis in the neonatal rat hippocampus', *Molecular Brain*, 13(1), p. 151. Available at: https://doi.org/10.1186/s13041-020-00689-z.

Edlow, A.G. *et al.* (2016) 'Males are from Mars, and females are from Venus: sex-specific fetal brain gene expression signatures in a mouse model of maternal diet-induced obesity', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(5), p. 623.e1-623.e10. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.054.

Evans, L. and Myatt, L. (2017) 'Sexual dimorphism in the effect of maternal obesity on antioxidant defense mechanisms in the human placenta', *Placenta*, 51, pp. 64–69. Available at: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.004.

Fernandez, A. *et al.* (2019) 'The GABA Developmental Shift Is Abolished by Maternal Immune Activation Already at Birth', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 29(9), pp. 3982–3992. Available at: https://doi.org/10.1093/cercor/bhy279.

Fusco, S. *et al.* (2019) 'Maternal insulin resistance multigenerationally impairs synaptic plasticity and memory via gametic mechanisms', *Nature Communications*, 10(1), p. 4799. Available at: https://doi.org/10.1038/s41467-019-12793-3.

Gabory, A. *et al.* (2012) 'Maternal diets trigger sex-specific divergent trajectories of gene expression and epigenetic systems in mouse placenta', *PloS One*, 7(11), p. e47986. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047986.

Gallou-Kabani, C. *et al.* (2010) 'Sex- and diet-specific changes of imprinted gene expression and DNA methylation in mouse placenta under a high-fat diet', *PloS One*, 5(12), p. e14398. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014398.

Gauvrit, T. *et al.* (2023) 'Multi-Omics Data Integration Reveals Sex-Dependent Hippocampal Programming by Maternal High-Fat Diet during Lactation in Adult Mouse Offspring', *Nutrients*, 15(21), p. 4691. Available at: https://doi.org/10.3390/nu15214691.

Gawlińska, K. *et al.* (2021) 'Alteration of the Early Development Environment by Maternal Diet and the Occurrence of Autistic-like Phenotypes in Rat Offspring', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), p. 9662. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms22189662.

Giriko, C.Á. *et al.* (2013) 'Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet', *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 31(8), pp. 731–739. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.09.001.

Glavas, M.M. *et al.* (2010) 'Early overnutrition results in early-onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high-fat diet', *Endocrinology*, 151(4), pp. 1598–1610. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2009-1295.

Glendining, K.A. *et al.* (2020) 'Maternal obesity modulates sexually dimorphic epigenetic regulation and expression of leptin receptor in offspring hippocampus', *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, pp. 151–160. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.006.

Glendining, K.A., Fisher, L.C. and Jasoni, C.L. (2018) 'Maternal high fat diet alters offspring epigenetic regulators, amygdala glutamatergic profile and anxiety', *Psychoneuroendocrinology*, 96, pp. 132–141. Available at: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.015.

Goldstein, R.F. *et al.* (2018) 'Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women', *BMC Medicine*, 16(1), p. 153. Available at: https://doi.org/10.1186/s12916-018-1128-1.

Graf, A.E. *et al.* (2016) 'Maternal high fat diet exposure is associated with increased hepcidin levels, decreased myelination, and neurobehavioral changes in male offspring', *Brain, Behavior, and Immunity*, 58, pp. 369–378. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.005.

Grzęda, E. *et al.* (2022) 'Animal Foetal Models of Obesity and Diabetes - From Laboratory to Clinical Settings', *Frontiers in Endocrinology*, 13, p. 785674. Available at: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.785674.

Guimond, D. *et al.* (2014) 'Leptin potentiates GABAergic synaptic transmission in the developing rodent hippocampus', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, p. 235. Available at: https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00235.

Hardie, L. *et al.* (1997) 'Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy', *Clinical Endocrinology*, 47(1), pp. 101–106. Available at: https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2441017.x.

Harvey, J. (2013) 'Leptin regulation of neuronal morphology and hippocampal synaptic function', *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 5, p. 3. Available at: https://doi.org/10.3389/fnsyn.2013.00003.

Hatanaka, Y., Wada, K. and Kabuta, T. (2016) 'Maternal high-fat diet leads to persistent synaptic instability in mouse offspring via oxidative stress during lactation', *Neurochemistry International*, 97, pp. 99–108. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.03.008.

Horakova, O. *et al.* (2024) 'Postnatal surge of adipose-secreted leptin is a robust predictor of fat mass trajectory in mice', *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* [Preprint]. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00237.2024.

Howie, G.J. *et al.* (2009) 'Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet', *The Journal of Physiology*, 587(Pt 4), pp. 905–915. Available at: https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.163477.

Janthakhin, Y. *et al.* (2017) 'Maternal high-fat diet leads to hippocampal and amygdala dendritic remodeling in adult male offspring', *Psychoneuroendocrinology*, 83, pp. 49–57. Available at: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.003.

Kang, E. *et al.* (2019) 'Interplay between a Mental Disorder Risk Gene and Developmental Polarity Switch of GABA Action Leads to Excitation-Inhibition Imbalance', *Cell Reports*, 28(6), pp. 1419-1428.e3. Available at: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.024.

Kang, S.S. *et al.* (2014) 'Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring', *Journal of Neuroinflammation*, 11, p. 156. Available at: https://doi.org/10.1186/s12974-014-0156-9.

Kelly, A. *et al.* (2023) 'Maternal obesity alters the placental transcriptome in a fetal sex-dependent manner', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, p. 1178533. Available at: https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1178533.

Kelly, T. *et al.* (2008) 'Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030', *International Journal of Obesity (2005)*, 32(9), pp. 1431–1437. Available at: https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102.

Kent, L., McGirr, M. and Eastwood, K.-A. (2024) 'Global trends in prevalence of maternal overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of routinely collected data

retrospective cohorts', *International Journal of Population Data Science*, 9(2). Available at: https://doi.org/10.23889/ijpds.v9i2.2401.

Kheirouri, S. and Alizadeh, M. (2020) 'Maternal excessive gestational weight gain as a risk factor for autism spectrum disorder in offspring: a systematic review', *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), p. 645. Available at: https://doi.org/10.1186/s12884-020-03324-w.

Kim, D.W. *et al.* (2014) 'Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse', *Biology of Reproduction*, 90(6), p. 130. Available at: https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.117259.

Kim, T.-W. and Park, H.-S. (2018) 'Physical exercise improves cognitive function by enhancing hippocampal neurogenesis and inhibiting apoptosis in male offspring born to obese mother', *Behavioural Brain Research*, 347, pp. 360–367. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.018.

King, J.C. (2006) 'Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes', *Annual Review of Nutrition*, 26, pp. 271–291. Available at: https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132249.

Kirk, S.L. *et al.* (2009) 'Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring', *PloS One*, 4(6), p. e5870. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005870.

Krasnow, S.M., Nguyen, M.L.T. and Marks, D.L. (2011) 'Increased maternal fat consumption during pregnancy alters body composition in neonatal mice', *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 301(6), pp. E1243–E1253. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00261.2011.

Lippert, R.N. *et al.* (2020) 'Maternal high-fat diet during lactation reprograms the dopaminergic circuitry in mice', *The Journal of Clinical Investigation*, 130(7), pp. 3761–3776. Available at: https://doi.org/10.1172/JCI134412.

López-Gallardo, M. *et al.* (2015) 'Neonatal Treatment with a Pegylated Leptin Antagonist Induces Sexually Dimorphic Effects on Neurones and Glial Cells, and on Markers of Synaptic Plasticity in the Developing Rat Hippocampal Formation', *Journal of Neuroendocrinology*, 27(8), pp. 658–669. Available at: https://doi.org/10.1111/jne.12294.

Makarova, E.N. *et al.* (2013) 'Influence of abnormally high leptin levels during pregnancy on metabolic phenotypes in progeny mice', *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(11), pp. R1268-1280. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00162.2013.

Mao, J. *et al.* (2010) 'Contrasting effects of different maternal diets on sexually dimorphic gene expression in the murine placenta', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(12), pp. 5557–5562. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.1000440107.

Matsuda, J. *et al.* (1999) 'Dynamic changes in serum leptin concentrations during the fetal and neonatal periods', *Pediatric Research*, 45(1), pp. 71–75. Available at: https://doi.org/10.1203/00006450-199901000-00012.

Mela, V. *et al.* (2012) 'Neonatal treatment with a pegylated leptin antagonist has a sexually dimorphic effect on hypothalamic trophic factors and neuropeptide levels', *Journal of Neuroendocrinology*, 24(5), pp. 756–765. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02279.x.

Mela, V. *et al.* (2015) 'Blockage of the Neonatal Leptin Surge Affects the Gene Expression of Growth Factors, Glial Proteins, and Neuropeptides Involved in the Control of Metabolism and Reproduction in Peripubertal Male and Female Rats', *Endocrinology*, 156(7), pp. 2571–2581. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2014-1981.

Misra, V.K., Straughen, J.K. and Trudeau, S. (2013) 'Maternal Serum Leptin During Pregnancy and Infant Birth Weight: the Influence of Maternal Overweight and Obesity', *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(5), pp. 1064–1069. Available at: https://doi.org/10.1002/oby.20128.

Mort, E.J. *et al.* (2023) 'Sex-Specific Effects of a Maternal Obesogenic Diet High in Fat and Sugar on Offspring Adiposity, Growth, and Behavior', *Nutrients*, 15(21), p. 4594. Available at: https://doi.org/10.3390/nu15214594.

Muralimanoharan, S. *et al.* (2015) 'Sexual dimorphism in miR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity', *International Journal of Obesity (2005)*, 39(8), pp. 1274–1281. Available at: https://doi.org/10.1038/ijo.2015.45.

Niculescu, M.D. and Lupu, D.S. (2009) 'High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development', *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 27(7), pp. 627–633. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.08.005.

Park, S., Jang, A. and Bouret, S.G. (2020) 'Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring', *PLoS biology*, 18(3), p. e3000296. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000296.

Patro-Małysza, J. *et al.* (2019) 'Leptin and Ghrelin in Excessive Gestational Weight Gain-Association between Mothers and Offspring', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), p. 2398. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms20102398.

Pinto, S. *et al.* (2004) 'Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin', *Science (New York, N.Y.)*, 304(5667), pp. 110–115. Available at: https://doi.org/10.1126/science.1089459.

Porcher, C., Medina, I. and Gaiarsa, J.-L. (2018) 'Mechanism of BDNF Modulation in GABAergic Synaptic Transmission in Healthy and Disease Brains', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, p. 273. Available at: https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00273.

Ribeiro, M.C. and MacDonald, J.L. (2020) 'Sex differences in Mecp2-mutant Rett syndrome model mice and the impact of cellular mosaicism in phenotype development', *Brain*

Research, 1729, p. 146644. Available at: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146644.

Rincel, M. *et al.* (2018) 'Maternal high-fat diet and early life stress differentially modulate spine density and dendritic morphology in the medial prefrontal cortex of juvenile and adult rats', *Brain Structure & Function*, 223(2), pp. 883–895. Available at: https://doi.org/10.1007/s00429-017-1526-8.

Rivera, H.M., Christiansen, K.J. and Sullivan, E.L. (2015) 'The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders', *Frontiers in Neuroscience*, 9, p. 194. Available at: https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00194.

Robb, J.-L. *et al.* (2017) 'A maternal diet high in saturated fat impairs offspring hippocampal function in a sex-specific manner', *Behavioural Brain Research*, 326, pp. 187–199. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.02.049.

Rubenstein, J.L.R. and Merzenich, M.M. (2003) 'Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems', *Genes, Brain, and Behavior*, 2(5), pp. 255–267. Available at: https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x.

Sadr Dadres, G. *et al.* (2019) 'Relationship of Maternal Weight Status Before, During, and After Pregnancy with Breast Milk Hormone Concentrations', *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 27(4), pp. 621–628. Available at: https://doi.org/10.1002/oby.22409.

Sahin, G.S. *et al.* (2021) 'Leptin increases GABAergic synaptogenesis through the Rho guanine exchange factor β-PIX in developing hippocampal neurons', *Science Signaling*, 14(683), p. eabe4111. Available at: https://doi.org/10.1126/scisignal.abe4111.

Santos, E.D. *et al.* (2023) 'Human Placental Adaptive Changes in Response to Maternal Obesity: Sex Specificities', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), p. 9770. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms24119770.

Sedmak, G. *et al.* (2016) 'Developmental Expression Patterns of KCC2 and Functionally Associated Molecules in the Human Brain', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(12), pp. 4574–4589. Available at: https://doi.org/10.1093/cercor/bhv218.

Semple, B.D. *et al.* (2013) 'Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species', *Progress in Neurobiology*, 106–107, pp. 1–16. Available at: https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001.

Skowronski, A.A. *et al.* (2022) 'The postnatal leptin surge in mice is variable in both time and intensity and reflects nutritional status', *International Journal of Obesity (2005)*, 46(1), pp. 39–49. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-021-00957-5.

Solovyova, N. *et al.* (2009) 'Bi-directional modulation of fast inhibitory synaptic transmission by leptin', *Journal of Neurochemistry*, 108(1), pp. 190–201. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05751.x.

Sun, B. *et al.* (2012) 'Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity', *Diabetes*, 61(11), pp. 2833–2841. Available at: https://doi.org/10.2337/db11-0957.

Tang, X. *et al.* (2016) 'KCC2 rescues functional deficits in human neurons derived from patients with Rett syndrome', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(3), pp. 751–756. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.1524013113.

Tian, Z.-X. *et al.* (2020) 'Gestational weight gain and risk of autism spectrum disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis', *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(7), pp. 953–960. Available at: https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1676211.

Tozuka, Y. *et al.* (2010) 'Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring', *Neurochemistry International*, 57(3), pp. 235–247. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015.

Tozuka, Y., Wada, E. and Wada, K. (2009) 'Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring', *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(6), pp. 1920–1934. Available at: https://doi.org/10.1096/fj.08-124784.

Tsai, P.-J.S., Davis, J. and Bryant-Greenwood, G. (2015) 'Systemic and Placental Leptin and Its Receptors in Pregnancies Associated With Obesity', *Reproductive Sciences*, 22(2), pp. 189–197. Available at: https://doi.org/10.1177/1933719114537718.

Udagawa, J. *et al.* (2000) 'Expression of the long form of leptin receptor (Ob-Rb) mRNA in the brain of mouse embryos and newborn mice', *Brain Research*, 868(2), pp. 251–258. Available at: https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02334-9.

Udagawa, J. *et al.* (2006) 'The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos', *Endocrinology*, 147(2), pp. 647–658. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2005-0791.

Urbonaite, G. *et al.* (2022) 'The impact of maternal high-fat diet on offspring neurodevelopment', *Frontiers in Neuroscience*, 16, p. 909762. Available at: https://doi.org/10.3389/fnins.2022.909762.

Valerio, A. *et al.* (2006) 'Leptin increases axonal growth cone size in developing mouse cortical neurons by convergent signals inactivating glycogen synthase kinase-3beta', *The Journal of Biological Chemistry*, 281(18), pp. 12950–12958. Available at: https://doi.org/10.1074/jbc.M508691200.

Valleau, J.C. and Sullivan, E.L. (2014) 'The impact of leptin on perinatal development and psychopathology', *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 61–62, pp. 221–232. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2014.05.001.

Vargas-Aguirre, P. *et al.* (2020) 'Comparison of leptin levels in neonates born to mothers with high or low gestational weight gain', *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 33(4), pp. 517–523. Available at: https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0356.

Vogt, M.C. *et al.* (2014) 'Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding', *Cell*, 156(3), pp. 495–509. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.008.

Zambrano, E. *et al.* (2010) 'Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats', *The Journal of Physiology*, 588(Pt 10), pp. 1791–1799. Available at: https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.190033.

Zhu, C. *et al.* (2018) 'A mouse model of pre-pregnancy maternal obesity combined with offspring exposure to a high-fat diet resulted in cognitive impairment in male offspring', *Experimental Cell Research*, 368(2), pp. 159–166. Available at: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.04.019.

Zielinska-Pukos, M.A., Kopiasz, Ł. and Hamulka, J. (2024) 'The Effect of Maternal Overweight/Obesity on Serum and Breastmilk Leptin, and Its Associations with Body Composition, Cardiometabolic Health Indices, and Maternal Diet: The BLOOM Study', *Metabolites*, 14(4), p. 221. Available at: https://doi.org/10.3390/metabo14040221.

DISCUSSION

L’obésité et le surpoids sont des problèmes de santé publique majeur dont la prévalence ne fait qu'augmenter depuis les dernières décennies. Parallèlement, le nombre de femmes enceintes atteintes d'obésité augmente. Cette tendance est fortement préoccupante car des études épidémiologiques et expérimentales ont montré que l'obésité maternelle est liée au développement chez l'enfant de troubles métaboliques, alimentaires, et cardiovasculaires, mais également neurodéveloppementaux (Troubles du Spectre Autistique, Troubles de l'Attention avec/sans Hyperactivité). Cependant, les conséquences de l'obésité maternelle sur le développement neuronal et les mécanismes impliqués sont encore relativement peu connus.

Bien que les causes soient multifactorielles, notre hypothèse est que l’hyperleptinémie associée à l’obésité maternelle joue un rôle dans le développement de troubles neurodéveloppementaux chez la progéniture. La leptine, hormone adipocytaire, connue à l’origine comme régulateur de la prise alimentaire, agit au-delà de cette fonction métabolique et joue un rôle important dans le développement et le fonctionnement du cerveau.

Les objectifs de cette thèse étaient les suivants :

5. Déterminer les conséquences de l’obésité maternelle sur la balance synaptique Glutamatergique/GABAergique, l'émergence de la séquence développementale du GABA et la plasticité glutamatergique. Des altérations de ces trois marqueurs neuronaux sont fréquemment observées dans des modèles de troubles neurodéveloppementaux.
6. Distinguer l'effet de l'obésité pré-gestationnelle de celui de la consommation d'aliments obésogènes pendant la période périnatale.
7. Explorer d’éventuels dimorphismes sexuels dans la réponse aux régimes alimentaires obésogènes maternels chez la descendance.
8. Évaluer le rôle de la leptine dans les altérations développementales induites par les régimes alimentaires obésogènes maternels.

Altération de la transmission synaptique Glutamatergique et GABAergique

Nous avons montré que des souris nées de mères soumises à un régime riche en graisse pré et post gestation présentaient une altération transitoire de la balance excitation/inhibition.

Dans notre étude, nous avions observé entre P10 et P15 une diminution de l'activité des courants spontanés postsynaptiques glutamatergiques chez les mâles et les femelles nés de souris obèses qui n'est plus retrouvée à P30. De plus, la plasticité glutamatergique n'est pas altérée chez les souris à l'âge adulte. Cependant, les mécanismes associés à ces altérations ne sont pas totalement élucidés, toutefois plusieurs hypothèses sont possibles :

Une exposition pré et post natale à un régime riche en graisse maternel restructure le développement précoce neuronal de la progéniture et conduit à des altérations au niveau cellulaire et fonctionnel. Des modifications telles qu'une perte de la balance Glutamatergique/GABAergique et un retard de la séquence développementale du GABA sont associés au développement de troubles neurodéveloppementaux tels que les Troubles du Spectre Autistique (Rubenstein, 2003).

Des altérations morphologiques ont été observées dans différentes structures du cerveau des souris nées de mères obèses à différents stades développementaux. Différentes études ont montré que dans le cortex préfrontal, des rats nés de mères obèses présentent une diminution de la densité et longueur des dendrites chez les mâles au sevrage (Rincel, 2018). De plus au niveau hippocampique, il est observé une diminution de la prolifération et de la différenciation neuronale dans le gyrus denté ainsi qu'une augmentation de la prolifération dans les zones ventriculaires et sous-ventriculaires est retrouvée au stade fœtal E17 chez les mâles (Niculescu, 2009).

Tozuka et ses collaborateurs montrent qu'à E18, la prolifération cellulaire dans le gyrus denté des rats nés de mères obèses n'est pas différente de celles des souris contrôles. Cependant à partir du 21ème jour postnatal, une diminution de l'arborisation dendritique au niveau des cellules granulaires est observée (Tozuka, 2009). Cette différence peut s'expliquer par le temps d'exposition à un régime obésogénique entre les deux études.

A l'âge adulte, des souris nées de mères obèses présentent une atrophie dendritique des neurones pyramidaux de la CA1 (Janthakhin, 2017), ainsi qu'une diminution des épines dendritiques dans le cortex sensoriel (Hatanaka, 2016).

Des rats nés de mères obèses ont une expression réduite des transcrits ARNm de la synaptophysine dans l'hippocampe et une expression augmentée des ARNm de la

synaptotagmine (Page, 2014). Ces deux protéines exprimées au niveau des vésicules synaptiques sont impliquées dans la fonction synaptique.

Le BDNF est un facteur neurotrophique jouant un rôle crucial dans la neurogénèse (Park & Poo, 2013), dont l'expression est altérée dans les modèles d'obésité maternelle (Tozuka, 2010). Une diminution des transcrits des ARNm et protéique du BDNF sont observées dans l'hippocampe de souris nés de mères obèses à P21 mais pas à E18 (Tozuka, 2010). Dans notre étude, nous avons aussi démontré une diminution des taux d'ARNm de BDNF chez les mâles et les femelles nés de mères obèses à P6/P8 (Figure 33).

Le BDNF permet la formation et la maturation des synapses, et module l'activité synaptique. Le traitement au BDNF de neurones hippocampiques en culture ou sur tranches, induit la formation de synapses excitatrices et inhibitrices (Vicario-Abejon, 1998 ; Kuczewski, 2008).

Des cultures de neurones hippocampiques dissociés et des tranches hippocampiques traitées au BDNF présentent une augmentation de l'activité spontanée des synapses excitatrices et une diminution des synapses GABAergiques (Bolton, 2000 ; Tanaka, 1997). Au niveau présynaptique, la fixation du BDNF sur son récepteur TRKB, induit l'activation des voies de signalisation de la phospholipase C (PLC), ce qui augmente la concentration intracellulaire du calcium et ainsi la libération des neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique. L'activation de la voie MAPK induit la phosphorylation de la synapsine ce qui induit une augmentation de la libération présynaptique des neurotransmetteurs.

Au niveau post-synaptique, la fixation du BDNF sur son récepteur, induit directement la phosphorylation des récepteurs NMDA et l'activation de différentes voies de signalisation permettant une augmentation de l'expression des récepteurs AMPA (Figure 34).

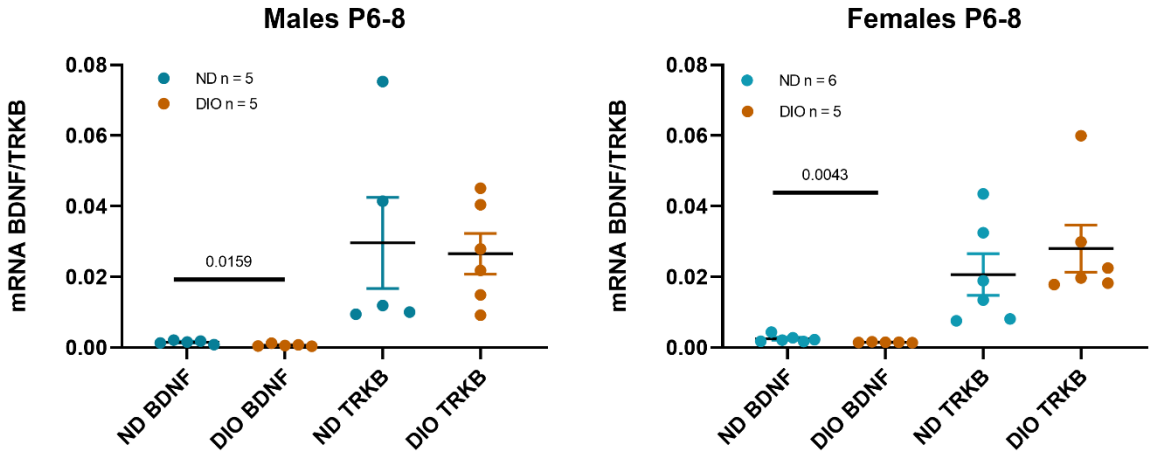


Figure 33 : Expression des ARNm de BDNF et TRKB dans l'hippocampe de souris mâles et femelle ND et DIO (résultats préliminaires)

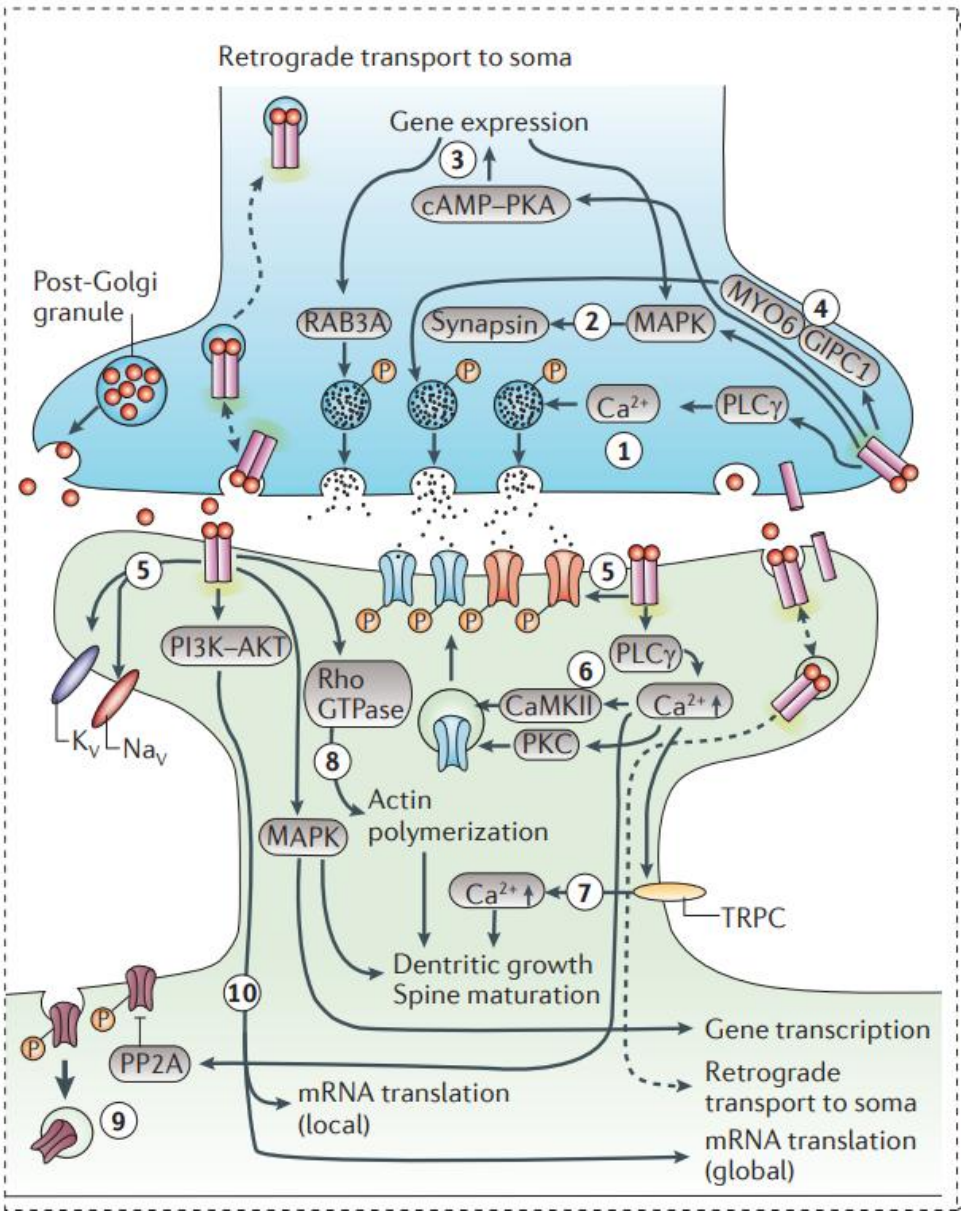


Figure 34 : Voies de signalisation du BDNF dans la synaptogénèse (Park & Poo, 2013)

Il a été démontré que l'homéostasie glutamatergique est altérée chez des rats nés de mères obèses (Mizera, 2022). Des rats mâles et femelles nés de mères soumises à un régime riche en graisse et sucre présentent une augmentation de la concentration du glutamate dans l'hippocampe à P21 et une augmentation de l'expression de VGLUT1 uniquement chez les femelles, cependant sans modification de l'expression des récepteurs NMDA à P28.

De plus, une diminution de l'expression du transporteur EAAT1 responsable de la clairance du glutamate dans la CA1 et CA3 l'hippocampe ainsi qu'une diminution de l'expression de EAAT2 est observée (Mizera, 2022, 2021). Ainsi une réduction de la clairance associée à une augmentation de la concentration du glutamate extracellulaire peut induire une excitotoxicité

et donc des dommages cellulaires. Ce phénomène est retrouvé dans différents troubles neurologiques : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et dans la dépression (Niciu, 2013).

Ainsi, une diminution de la longueur, du nombre de dendrites au niveau de l'hippocampe par exemple, ainsi qu'une diminution de l'expression du BDNF pourrait être à l'origine d'une altération transitoire de la balance glutamatergique/GABAergique.

Un autre marqueur de troubles neurodéveloppementaux est l'altération de la séquence développementale du GABA. Pendant le développement neuronal précoce, le GABA est dépolarisant/excitateur. L'application de GABA sur des tranches hippocampiques et néocorticales de souris augmente la fréquence des courants postsynaptiques excitateurs (Khazipov, 2004 ; Kirmse, 2010).

Le rôle excitateur du GABA permet la formation de réseaux neuronaux dans le cerveau (Cancedda, 2007 ; Wang & Kriegstein, 2008 ; Oh, 2016). Le GABA devient ensuite hyperpolarisant ou inhibiteur durant la fin de la première semaine de vie. Le switch du GABA est dépendant de l'homéostasie du chlore qui est régulée par les co-transporteurs NKCC1 et KCC2.

Dans les troubles du neurodéveloppement, l'homéostasie du chlore est altérée : une augmentation de l'expression de NKCC1 est retrouvée dans le syndrome de Down (Deidda, 2015b), une diminution de l'expression de KCC2 est retrouvée dans la phase symptomatique précoce du Syndrome de Rett mais pas dans la phase symptomatique (Duarte, 2013, Belaïdouni, 2021). Le ratio NKCC1/KCC2 est augmenté dans le cortex somatosensoriel dans les modèles fragiles X dû à une augmentation de l'expression de NKCC1 (He, 2014).

Dans le modèle d'autisme valproate, le switch du GABA médié par le récepteur GABAa est retardé chez les femelles dans les cellules de Purkinje cortical (Roux, 2018).

Ces pathologies développementales partagent des altérations comportementales communes, telles que des troubles cognitifs, une anxiété accrue, des symptômes dépressifs. Ces symptômes sont régulés d'une part par la transmission GABAergiques et l'inhibition GABAergique pour contrebalancer l'activité excitatrice du glutamate (Zhao, 2022). L'utilisation d'un agoniste du récepteur GABAa a permis de restaurer les altérations comportementales telles que l'hyperactivité, l'anxiété et les stéréotypies sur des souris modèle Fragile X (Cogram, 2019).

Dans le cadre de l'obésité maternelle, nous avons montré un retard de la séquence développementale du GABA chez les mâles et les femelles aux âges P6-P8. Dans une étude précédente, il a été montré que l'expression de KCC2 est diminuée chez des souris nées de mères obèses à P13 (Dumon, 2018).

Une diminution de l'expression de KCC2 pourrait être à l'origine du retard de la séquence développementale du GABA. Dans notre étude, nous avons mesuré l'expression des ARNm de NKCC1 et KCC2 dans l'hippocampe des souris nées de mères obèses aux âges où le shift du GABA apparait et nous n'avions pas trouvé de changement d'expression des ARNm. Mais, même si l'expression de KCC2 n'est pas changée, son activité peut être altérée. L'activité de KCC2 et de NKCC1 dépend de leurs niveaux de phosphorylation au niveau C-terminal (Medina, 2014).

La phosphorylation de la sérine 907 et de la thréonine 1007 sont nécessaires pour maintenir l'activité de KCC2 (Lee, 2007 ; 2011). De plus, l'activité de KCC2 permet l'extrusion du chlore en dehors des cellules et permet la conversion des courant médiés par le récepteur GABAa d'une activité dépolarisante à hyperpolarisante. Ainsi, la mesure du potentiel d'inversion du GABAa (Egaba) permet de déterminer si les courants post-synaptiques médiés par le récepteur GABAa transitent d'une dépolarisation vers une hyperpolarisation. Il a été montré que sur des cultures de neurones hippocampiques de rat, des cellules portant la mutation de la sérine 940 présentent un Egaba dépolarisant aux temps 4 à 18 DIV et un Egaba similaire aux WT à 22 DIV. Une mutation des thréonines 906 et 1007, induit un Egaba hyperpolarisant dès 4 DIV (Moore, 2019). Ces résultats montrent une altération de l'activité de KCC2 altère la séquence développementale du GABA.

Différents facteurs régulent la séquence développementale du GABA, la neuroligin-2 (NL2) qui est une protéine d'adhésion post-synaptique (Blundell, 2009). Un modèle murin KO de NL2 diminue l'expression de KCC2 dans les neurones corticaux (Sun, 2013). De plus, La leptine diminue l'expression et l'activité de KCC2, et son pic corrèle avec l'émergence de la séquence développementale du GABA (Dumon, 2018). L'œstradiol augmente l'activité de NKCC1 et réduit celle de KCC2 dans différentes structures cérébrales (Galanopoulou & Moshé, 2003; Pierrot-Sinal, 2007). La forme précurseur du BDNF (pro-BDNF) diminue l'expression de KCC2 et maintient la fonction dépolarisante du GABA dans le cortex de rat à P10 et P3 (Riffault, 2018).

Dans notre étude, nos résultats préliminaires ne montrent pas de différence d'expression d'ARNm de KCC2 et NKCC1, il serait donc intéressant de mesurer l'expression protéique et l'adressage de ces facteurs dans nos modèles obésogéniques. Il serait aussi intéressant de déterminer la fonctionnalité de KCC2 chez les souris nées de mères obèses, en mesurant le potentiel d'inversion du GABA médié par le récepteur GABAa sur tranche hippocampique.

Contribution de l'obésité maternelle pré-gestationnelle et de la consommation de nourriture riche en graisse

Dans notre étude, les femelles soumises à un régime riche en graisse pendant la période pré gestationnelle et post gestationnelle présentent une prise de poids gestationnelle plus faible, des taux plasmatiques de leptine plus importants. Le nombre des souriceaux par portée est réduit dû à une proportion importante de cannibalisme et avortement. De plus, la descendance mâle et femelle présente un poids plus important dès la deuxième semaine de vie. Un changement de régime alimentaire à partir de la gestation et jusqu'au sevrage de la progéniture permet de restaurer la prise de poids gestationnelle, les taux plasmatiques de leptine et le poids de la descendance.

Une alimentation riche en graisses pendant la période pré gestationnelle, la gestation et la lactation entraîne une augmentation du poids corporel et une intolérance au glucose chez la mère et progéniture, une modification de l'expression des gènes et de la méthylation de l'ADN (Keleher, 2018). Une alimentation riche en graisse augmente les risques de troubles métaboliques et de maladies non transmissibles à l'âge adulte (Elahi, 2009 ; Keleher, 2018 ; Huang, 2017). De plus, la prise de poids excessive pendant la gestation est aussi un facteur de risque dans le développement de troubles métaboliques et neurodéveloppementaux (Langley-Evans, 2022 ; Tian, 2020).

Le passage d'une alimentation riche en graisses à une alimentation faible en calorie pendant la lactation permet de réduire le poids de la descendance mâle et femelle à P21. L'intervention diététique réduit partiellement l'anxiété chez les mâles et femelles à P32 et améliore la sociabilité uniquement chez les femelles (Kang, 2014). L'inflammation induite par l'obésité pourrait induire des déficits comportementaux chez la descendance, plusieurs études ont montré une augmentation de l'expression d'IL-6 au niveau placentaire et dans le lait maternel (Challier, 2008 ; Farah & Salome, 2012).

Un changement de régime alimentaire à la gestation pendant 9 semaines évite le développement d'obésité dans la descendance, améliore l'homéostasie du glucose et la résistance à l'insuline. De plus, l'intervention maternelle permet de réduire la taille des adipocytes au niveau du tissu adipeux gonadique chez les adultes (Xu, 2018).

Les résultats que nous avons obtenus sont en accord avec la littérature mais aussi avec les recommandations chez la femme. En effet, une méta-analyse réunissant différents types d'intervention diététiques par exemple des régimes ayant un faible indice glycémique, montre que les mères ayant un diabète gestationnel présentent une amélioration du métabolisme du

glucose ainsi qu'une diminution du poids des enfants à la naissance et une diminution du risque de macrosomie (Yamamoto, 2018).

Nous avons montré qu'un changement de régime alimentaire permet de restaurer la balance glutamatergique/gabaergique ainsi que la séquence développementale du GABA. Ces résultats montrent que l'obésité maternelle pré-gestationnelle ne serait pas à l'origine des altérations observées chez la descendance.

Toutefois, des souris nées de mère soumises à un régime riche en graisses pendant la période de gestation/lactation ou pendant la gestation ou la lactation présentent des altérations similaires à celles nées de souris chroniquement obèses. Les souris présentent des taux élevés de leptine plasmatique, une altération de la balance excitation/inhibition chez les mâles et femelles ainsi que la séquence développementale du GABA chez les femelles uniquement.

De manière intéressante, dans ces modèles, la prise de poids gestationnelle ainsi que le pourcentage de cannibalisme est similaire à celle des contrôles. De plus, seules les souris soumises à un régime riche en graisse pendant la lactation ne présentent pas d'avortement.
Il semblerait que la consommation de nourriture riche en graisse soit suffisante pour induire des altérations neuronales développementales. Au niveau comportemental, la descendance née de mère soumises à une régime riche en graisse pendant la gestation/lactation présentent des retards d'acquisition des réflexes sensori-moteurs. Notamment dans les tests de coordination motrice comme le surface righting, dont le principe est de poser le souriceau sur le dos et de noter s'il est capable de se retourner sur ses pattes avant et arrière en trente secondes. L'acquisition de la marche est retardée tout comme l'ouverture des yeux (Figure 35)

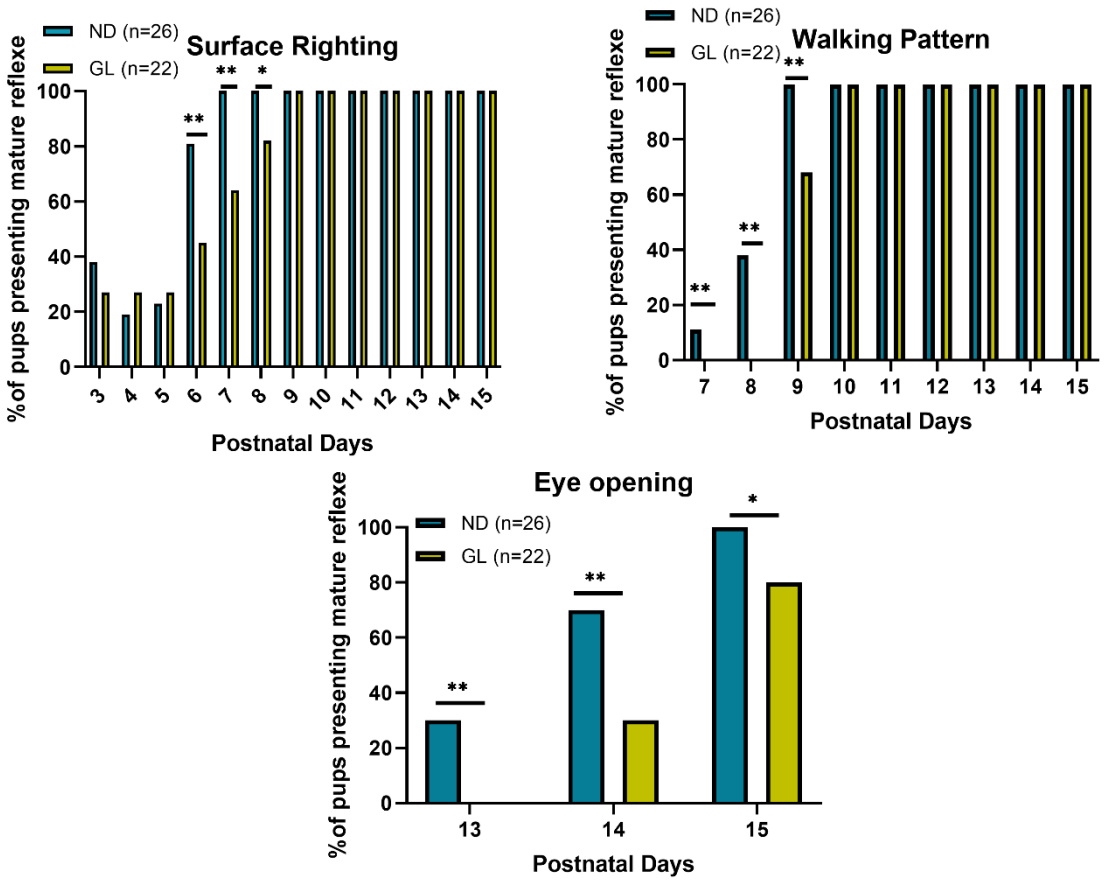


Figure 35 : Test d'acquisition des réflexes sensori-moteurs (surface righting, walking pattern, eye opening) chez des souriceaux nés de mères ND et GL. Les résultats sont exprimés en pourcentage de souriceaux présentant le réflexe sensori-moteur mature. (Résultats préliminaires).

Ainsi dans notre étude, nous montrons qu'il existe une fenêtre développementale sensible à l'alimentation riche en graisse. Cette fenêtre est comprise entre la période de gestation et de lactation. De nombreuses études démontrent qu'en dépit d'un phénotype d'obésité commun, les mécanismes sous-jacents peuvent être différents selon les périodes d'exposition (Hafner, 2019 ; Howie, 2013).

Afin de déterminer, si la période de gestation est plus critique que la période de lactation et aussi de différencier les différences en termes d'effets mécanistiques, il est possible de faire des expériences de cross-fostering. Le principe est de faire un échange de portée entre une mère recevant un régime contrôle et une mère recevant un régime riche en graisse pendant la gestation ou la lactation. Une étude montre que des souris contrôles allaitées par des mères obèses présentent une augmentation significative de la prise de poids dès P7 (Sun, 2012), une adiposité et des taux de leptine plus importants jusqu'au sevrage. Cependant la descendance née de mères obèses allaitée par une mère contrôle présente une prise de poids et une adiposité

semblable à une descendance de mère contrôle pendant la gestation et lactation. Cette étude suggère que l'exposition à un régime HF pendant la lactation est la période de développement critique dans l'apparition de troubles métaboliques comme une résistance à la leptine (Sun, 2012). Un fait intéressant dans cette étude est que des souris nées de mères obèses allaitées par des souris contrôles ne montrent pas d'altération métabolique, ce qui démontre qu'une obésité pré-gestationnelle seule pourrait ne pas induire d'altération développementales, ce qui est en accord avec notre modèle d'intervention diététique.

Il serait intéressant de réaliser avec nos modèles obésogènes un cross-fostering entre une mère contrôle et une mère ayant reçu une nourriture riche en graisse pendant la gestation. Ainsi, nous pourrions déterminer si la période de gestation est la fenêtre développementale critique dans l'apparition des troubles développementaux.

Dimorphisme sexuel dans la réponse aux régimes obésogéniques

Dans notre étude, nous montrons un dimorphisme sexuel apparent. Dans le modèle DIO, la descendance femelle présente un poids plus important transitoire uniquement à P12 alors que chez les mâles il se maintient jusqu'à l'âge adulte, de plus le pic de leptine est différent entre les deux sexes. Dans le modèle GL (Gestation/Lactation), les mâles n'ont pas de retard dans la séquence développementale du GABA contrairement aux femelles. Il semblerait que les femelles soient plus sensibles au régime riche en graisse pendant ces phases du développement.

Il est important de noter que dans les différents modèles d'exposition à un régime obésogénique, un dimorphisme sexuel est apparent. Différentes études ont montré que la composition des régimes obésogéniques ont un impact différent sur le développement de la descendance. Les modèles high fat/high sucrose de provenance végétale pendant la gestation montrent que les mâles et femelles développent un surpoids et une hyperglycémie au sevrage, seules les femelles conservent ce phénotype après le sevrage. Il semblerait que les femelles soient sensibles aux régimes riches en sucres (Samuelsson, 2013 ; Dearden, 2014), toutefois, d'autres études utilisant des modèles riches en graisses de provenance animale uniquement, montrent des altérations métaboliques plus prononcées chez le mâle. L'obésité maternelle module l'expression de gènes placentaires (Mao, 2010), les profils de méthylation placentaires (Gallou-Kabani, 2010) chez les femelles de modèles rongeurs.

Les garçons exposés à un diabète gestationnel ont un IMC plus important que les filles et sont plus susceptibles de développer de l'obésité à l'âge adulte (Li, 2017). Chez les filles, la masse

adipeuse serait corrélée à l'IMC de la mère pré grossesse (Eshriqui, 2021) alors que chez les garçons la corrélation serait liée à l'hyperglycémie maternelle (Lingwood, 2011).

De la même manière, l'adaptation aux changements maternels environnementaux diffèrent entre les sexes et pourrait être dépendante des hormones sexuelles. Des filles exposées au diabète gestationnel maternel ont une concentration plus importante d'insuline dans le cordon ombilical et ont un risque plus important de développer une résistance à l'insuline (Puttabyatappa, 2020). Chez les modèles de rongeurs, une résistance à la leptine et à l'insuline au niveau central est plus observée chez les rats femelles (Chen, 2008). Les rats femelles présentent une diminution de l'expression du neuropeptide Y (NPY), une expression augmentée des récepteurs POMC (Chen, 2019) dont l'expression serait régulée dans le cadre de l'obésité par des facteurs épigénétiques (Candler, 2019).

Le fait que l'obésité maternelle impacte différemment les mâles et les femelles pourrait expliquer les différences phénotypiques observées que ce soit au niveau cellulaire et comportemental (Mort, 2023).

Contribution de la leptine dans les altérations neurodéveloppementales induites par les régimes obésogéniques

Dans cette étude, nous avons constaté que l'absence de la forme longue fonctionnelle des récepteurs de la leptine (ObRb) dans la progéniture modifie les niveaux d'activité synaptique chez les mâles nés de mères ND, alors qu'aucune conséquence phénotypique n'a été observée chez les femelles.

Ces résultats sont en accord avec la littérature, montrant que la leptine joue un rôle trophique dans la synaptogenèse hippocampique. La leptine stimule la synaptogenèse glutamatergique (Bland 2016), ainsi que la fonction et expression des récepteurs ionotropiques (Moult, 2009) dans l'hippocampe. De plus, la leptine augmente la transmission GABAergique synaptique dans l'hippocampe pendant le développement (Guimond, 2014).

Cependant, dans notre étude nous observons une diminution du niveau d'activité synaptique. Il a été montré que des souris ayant des taux plasmatiques de leptine élevés présentaient une diminution de la réponse à la leptine dans l'hypothalamus synonyme de résistance à la leptine (Colden, 2022).

De ce fait, il se pourrait que dans l'obésité maternelle, s'installe une résistance à la leptine dans l'hippocampe, réduisant ainsi l'activité synaptique. Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse en injectant chez la descendance ND de la leptine afin de mimer une hyperleptinémie

et une résistance à la leptine postnatale aux âges du pic de leptine. Le but serait de déterminer si l'on retrouve une activité synaptique diminuée chez les souris. De la même manière, faire une injection d'antagoniste de leptine chez la descendance DIO induira une diminution du transport de la leptine vers le cerveau.

D'autres études ont montré qu'une altération du pic de leptine induits des effets différents selon le sexe dans l'hippocampe (Lopez-Gallardo, 2015). L'administration d'un antagoniste de la leptine à l'âge d'apparition du pic de leptine sur des rats induit une diminution de l'expression du BDNF chez les mâles et une augmentation de l'expression chez les femelles (Lopez-Gallardo, 2015).

Dans notre étude, nous avons observé que la descendance mâle présentait un pic de leptine plus important et prolongé. Mais aussi, que la perte d'expression du récepteur diminue les effets de l'obésité maternelle.

Il a été montré que l'administration de leptine pendant la gestation induit une prise de poids plus importante chez les mâles que les femelles (Denisova, 2020). La sensibilité des mâles aux régimes riches en graisse seraient médiés par la leptine.

L'obésité maternelle modifie l'expression des récepteurs de la leptine dans l'hippocampe. L'OM induit une augmentation de l'expression des ARNm des récepteurs de la leptine chez les femelles au 18ème jour de gestation (Glendining, 2020). De plus, chez les femelles est observée une diminution de la répression transcriptionnelle du gène de la leptine. Ces modifications de l'expression des récepteurs de la leptine pourraient rendre les femelles moins sensibles à l'hyperleptinémie. Cela pourrait suggérer que les effets médiés par l'OM se font par d'autres voies chez les femelles.

Afin de confirmer, que les altérations développementales médiées par l'OM sont dépendantes de la leptine chez le mâle et non pas chez la femelle, il serait intéressant d'utiliser le modèle *ob* En générant une descendance *ob/ob* née de mère ND ou DIO, nous pourrions distinguer quelle source de leptine (maternelle ou fœtale) est à l'origine des altérations des activité synaptiques. La leptine est synthétisée par différents organes : l'estomac, le placenta, les glandes mammaires et le tissu adipeux (Ahima & Flier, 2000). Cependant, une étude récente a montré que la source de leptine pendant le pic postnatal chez la souris provient des adipocytes et non pas du lait maternel (Horakova, 2024). Ainsi, la descendance *ob/ob* nous permet de réellement confirmer que la leptine provenant du lait maternel n'est pas détectable chez ces souris. Mais aussi de confirmer que les altérations des activités synaptiques sont dépendantes de la leptine fœtale chez les mâles.

Limites de l'étude

Que ce soit dans la présente étude ou dans la littérature, notre modèle d'obésité maternelle reproduit la pathologie humaine au niveau maternel et de la progéniture. La consommation d'aliments riches en graisses induit des altérations au niveau métabolique, neuronal et comportemental que ce soit chez l'Homme (Rivera, 2015) ou chez le rongeur (Urbonaite, 2022). Il est important de prendre en compte que les séquences développementales chez l'Homme et la souris sont différentes. Le pic de leptine post-natal chez la souris correspond au pic de leptine survenant pendant le dernier trimestre de grossesse chez la femme. La séquence développementale du GABA qui apparaît entre la première et deuxième semaine de vie chez la souris apparaît au stade fœtal chez l'Homme (Xu, 2011). Ce décalage développemental suggère que les altérations développementales chez la souris pourraient apparaître pendant la période prénatale chez l'Homme.

Cependant, il est montré qu'une intervention diététique à l'accouplement ou avant accouplement permet d'atténuer les altérations neuronales et comportementales (Kang, 2014). De plus, l'obésité induit des complications avant, pendant et après la grossesse chez les femmes obèses souhaitant avoir un enfant. De ce fait, différentes recommandations sont mises en place pour accompagner les femmes atteintes d'obésité ou de surpoids (Slack, 2018, Haute Autorité de Santé).

Références

Abuaish, S., Tse, E.K. and McGowan, P.O. (2020) 'Perinatal high-fat diet impairs pup retrieval and induces sex-specific changes in ultrasonic vocalization characteristics of rat pups', *Developmental Psychobiology*, 62(4), pp. 436–445. Available at: https://doi.org/10.1002/dev.21923.

Adamson, S.L. *et al.* (2002) 'Interactions between Trophoblast Cells and the Maternal and Fetal Circulation in the Mouse Placenta', *Developmental Biology*, 250(2), pp. 358–373. Available at: https://doi.org/10.1006/dbio.2002.0773.

Adane, A.A. *et al.* (2018) 'Maternal preconception weight trajectories are associated with offsprings' childhood obesity', *International Journal of Obesity*, 42(7), pp. 1265–1274. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-018-0078-1.

Aherne, W. and Hull, D. (1966) 'Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant', *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 91(1), pp. 223–234. Available at: https://doi.org/10.1002/path.1700910126.

Ahima, R.S. and Flier, J.S. (2000) 'Adipose Tissue as an Endocrine Organ', *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(8), pp. 327–332. Available at: https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00301-5.

Ahima, R.S. and Osei, S.Y. (2004) 'Leptin signaling', *Physiology & Behavior*, 81(2), pp. 223–241. Available at: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.014.

Aiken, C.E. and Ozanne, S.E. (2013) 'Sex differences in developmental programming models', *REPRODUCTION*, 145(1), pp. R1–R13. Available at: https://doi.org/10.1530/REP-11-0489.

Akhter, N. *et al.* (2014) 'Selective Deletion of Leptin Receptors in Gonadotropes Reveals Activin and GnRH-Binding Sites as Leptin Targets in Support of Fertility', *Endocrinology*, 155(10), pp. 4027–4042. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2014-1132.

Al-Otaish, H. *et al.* (2018) 'Relationship between absolute and relative ratios of glutamate, glutamine and GABA and severity of autism spectrum disorder', *Metabolic Brain Disease*, 33(3), pp. 843–854. Available at: https://doi.org/10.1007/s11011-018-0186-6.

Alves, J.M. *et al.* (2020) 'Sex differences in the association between prenatal exposure to maternal obesity and hippocampal volume in children', *Brain and Behavior*, 10(2), p. e01522. Available at: https://doi.org/10.1002/brb3.1522.

Antoniades, C. *et al.* (2009) 'Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease', *Obesity Reviews*, 10(3), pp. 269–279. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00571.x.

Atanassova, P. and Popova, L. (2000) 'Leptin Expression during the Differentiation of Subcutaneous Adipose Cells of Human Embryos in situ', *Cells Tissues Organs*, 166(1), pp. 15–19. Available at: https://doi.org/10.1159/000016704.

Aune, D. *et al.* (2014) 'Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis', *JAMA*, 311(15), p. 1536. Available at: https://doi.org/10.1001/jama.2014.2269.

Babu, S.T. *et al.* (2018) 'Maternal high-fat diet results in microbiota-dependent expansion of ILC3s in mice offspring', *JCI Insight*, 3(19), p. e99223. Available at: https://doi.org/10.1172/jci.insight.99223.

Bado, A. *et al.* (1998) 'The stomach is a source of leptin', *Nature*, 394(6695), pp. 790–793. Available at: https://doi.org/10.1038/29547.

Balland, E. *et al.* (2014) 'Hypothalamic Tanycytes Are an ERK-Gated Conduit for Leptin into the Brain', *Cell Metabolism*, 19(2), pp. 293–301. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.015.

Balsevich, G. *et al.* (2016) 'Prenatal Exposure to Maternal Obesity Alters Anxiety and Stress Coping Behaviors in Aged Mice', *Neuroendocrinology*, 103(3–4), pp. 354–368. Available at: https://doi.org/10.1159/000439087.

Baltayeva, J. *et al.* (2019) 'Obesogenic diet exposure alters uterine natural killer cell biology and impairs vasculature remodeling in mice†', *Biology of Reproduction*, p. ioz163. Available at: https://doi.org/10.1093/biolre/ioz163.

Banks, W.A., DiPalma, C.R. and Farrell, C.L. (1999) 'Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity☆', *Peptides*, 20(11), pp. 1341–1345. Available at: https://doi.org/10.1016/S0196-9781(99)00139-4.

Bariani, M.V. *et al.* (2020) 'Maternal obesogenic diet combined with postnatal exposure to high-fat diet induces metabolic alterations in offspring', *Journal of Cellular Physiology*, 235(11), pp. 8260–8269. Available at: https://doi.org/10.1002/jcp.29482.

Barker, D. (1986) 'INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES', *The Lancet*, 327(8489), pp. 1077–1081. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1.

Barker, D.J. (1990) 'The fetal and infant origins of adult disease.', *BMJ*, 301(6761), pp. 1111–1111. Available at: https://doi.org/10.1136/bmj.301.6761.1111.

Barker, D.J.P. *et al.* (1989) 'WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE', *The Lancet*, 334(8663), pp. 577–580. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90710-1.

Barker, D.J.P. (2004) 'The developmental origins of well–being', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. Edited by F.A. Huppert, N. Baylis, and B. Keverne, 359(1449), pp. 1359–1366. Available at: https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1518.

Barker, D.J.P. *et al.* (2010) 'Beyond birthweight: the maternal and placental origins of chronic disease', *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1(06), pp. 360–364. Available at: https://doi.org/10.1017/S2040174410000280.

Bastías-Pérez, M., Serra, D. and Herrero, L. (2020) 'Dietary Options for Rodents in the Study of Obesity', *Nutrients*, 12(11), p. 3234. Available at: https://doi.org/10.3390/nu12113234.

Bates, S.H. *et al.* (2003) 'STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction', *Nature*, 421(6925), pp. 856–859. Available at: https://doi.org/10.1038/nature01388.

Baumann, H. *et al.* (1996) 'The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(16), pp. 8374–8378. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8374.

Bayley, N. (1965) 'COMPARISONS OF MENTAL AND MOTOR TEST SCORES FOR AGES 1-15 MONTHS BY SEX, BIRTH ORDER, RACE, GEOGRAPHICAL LOCATION, AND EDUCATION OF PARENTS', *Child Development*, 36, pp. 379–411.

Bayol, S.A., Farrington, S.J. and Stickland, N.C. (2007) 'A maternal "junk food" diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for "junk food" and a greater propensity for obesity in rat offspring', *British Journal of Nutrition*, 98(04). Available at: https://doi.org/10.1017/S0007114507812037.

Bays, H. (2014) 'Adiposopathy, "Sick Fat," Ockham's Razor, and Resolution of the Obesity Paradox', *Current Atherosclerosis Reports*, 16(5), p. 409. Available at: https://doi.org/10.1007/s11883-014-0409-1.

Belaïdouni, Y. *et al.* (2021) 'The Chloride Homeostasis of CA3 Hippocampal Neurons Is Not Altered in Fully Symptomatic Mepc2-null Mice', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, p. 724976. Available at: https://doi.org/10.3389/fncel.2021.724976.

Bellisario, V. *et al.* (2015) 'Maternal high-fat diet acts as a stressor increasing maternal glucocorticoids' signaling to the fetus and disrupting maternal behavior and brain activation in C57BL/6J mice', *Psychoneuroendocrinology*, 60, pp. 138–150. Available at: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.012.

Berry, D.C. *et al.* (2013) 'The developmental origins of adipose tissue', *Development (Cambridge, England)*, 140(19), pp. 3939–3949. Available at: https://doi.org/10.1242/dev.080549.

Bichteler, A. and Gershoff, E.T. (2018) 'Identification of Children's BMI Trajectories and Prediction from Weight Gain in Infancy', *Obesity*, 26(6), pp. 1050–1056. Available at: https://doi.org/10.1002/oby.22177.

Biddinger, J.E. *et al.* (2020) 'Leptin suppresses development of GLP-1 inputs to the paraventricular nucleus of the hypothalamus', *eLife*, 9, p. e59857. Available at: https://doi.org/10.7554/eLife.59857.

Bilbo, S.D. and Tsang, V. (2010) 'Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring', *The FASEB Journal*, 24(6), pp. 2104–2115. Available at: https://doi.org/10.1096/fj.09-144014.

Bilder, D.A. *et al.* (2013) 'Maternal Prenatal Weight Gain and Autism Spectrum Disorders', *Pediatrics*, 132(5), pp. e1276–e1283. Available at: https://doi.org/10.1542/peds.2013-1188.

Bjørbæk, C. *et al.* (1999) 'The Role of SOCS-3 in Leptin Signaling and Leptin Resistance', *Journal of Biological Chemistry*, 274(42), pp. 30059–30065. Available at: https://doi.org/10.1074/jbc.274.42.30059.

Björnholm, M. *et al.* (2007) 'Mice lacking inhibitory leptin receptor signals are lean with normal endocrine function', *Journal of Clinical Investigation*, 117(5), pp. 1354–1360. Available at: https://doi.org/10.1172/JCI30688.

Bland, T. *et al.* (2020) 'Leptin Controls Glutamatergic Synaptogenesis and NMDA-Receptor Trafficking via Fyn Kinase Regulation of NR2B', *Endocrinology*, 161(2), p. bqz030. Available at: https://doi.org/10.1210/endocr/bqz030.

Blondin, D.P. *et al.* (2014) 'Increased Brown Adipose Tissue Oxidative Capacity in Cold-Acclimated Humans', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(3), pp. E438–E446. Available at: https://doi.org/10.1210/jc.2013-3901.

Blouet, C., Ono, H. and Schwartz, G.J. (2008) 'Mediobasal Hypothalamic p70 S6 Kinase 1 Modulates the Control of Energy Homeostasis', *Cell Metabolism*, 8(6), pp. 459–467. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.004.

Blundell, J. *et al.* (2009) 'Increased anxiety-like behavior in mice lacking the inhibitory synapse cell adhesion molecule neuroligin 2', *Genes, Brain and Behavior*, 8(1), pp. 114–126. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00455.x.

Bolton, M.M., Pittman, A.J. and Lo, D.C. (2000) 'Brain-Derived Neurotrophic Factor Differentially Regulates Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission in Hippocampal Cultures', *The Journal of Neuroscience*, 20(9), pp. 3221–3232. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-09-03221.2000.

Bordeleau, M. *et al.* (2021) 'Maternal high-fat diet modifies myelin organization, microglial interactions, and results in social memory and sensorimotor gating deficits in adolescent mouse offspring', *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 15, p. 100281. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100281.

Bouret, S.G., Draper, S.J. and Simerly, R.B. (2004a) 'Formation of Projection Pathways from the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus to Hypothalamic Regions Implicated in the Neural

Control of Feeding Behavior in Mice', *The Journal of Neuroscience*, 24(11), pp. 2797–2805. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5369-03.2004.

Bouret, S.G., Draper, S.J. and Simerly, R.B. (2004b) 'Trophic Action of Leptin on Hypothalamic Neurons That Regulate Feeding', *Science*, 304(5667), pp. 108–110. Available at: https://doi.org/10.1126/science.1095004.

Boutari, C. and Mantzoros, C.S. (2022) 'A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on', *Metabolism*, 133, p. 155217. Available at: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217.

Boyle, C.N. and Le Foll, C. (2020) 'Amylin and Leptin interaction: Role During Pregnancy, Lactation and Neonatal Development', *Neuroscience*, 447, pp. 136–147. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.11.034.

Bozdagi, O. *et al.* (2010) 'Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication', *Molecular Autism*, 1(1), p. 15. Available at: https://doi.org/10.1186/2040-2392-1-15.

Braga, V.A., Antunes, V.R. and Machado, B.H. (2006) 'Autonomic and respiratory responses to microinjection of l-glutamate into the commissural subnucleus of the NTS in the working heart–brainstem preparation of the rat', *Brain Research*, 1093(1), pp. 150–160. Available at: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.105.

Brekke, H.K., Van Odijk, J. and Ludvigsson, J. (2007) 'Predictors and dietary consequences of frequent intake of high-sugar, low-nutrient foods in 1-year-old children participating in the ABIS study', *British Journal of Nutrition*, 97(1), pp. 176–181. Available at: https://doi.org/10.1017/S0007114507244460.

Briffa, J.F. *et al.* (2015) 'Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease?', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(5), pp. E335–E350. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00312.2014.

Brown, R.E. *et al.* (1999) 'Maternal Behavior in Female C57BL/6J and DBA/2J Inbred Mice', *Physiology & Behavior*, 67(4), pp. 599–605. Available at: https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00109-2.

Brown, R.S.E. *et al.* (2023) 'High fat diet-induced maternal obesity in mice impairs peripartum maternal behaviour', *Journal of Neuroendocrinology*, 35(12), p. e13350. Available at: https://doi.org/10.1111/jne.13350.

Brudzynski, S.M., Kehoe, P. and Callahan, M. (1999) 'Sonographic structure of isolation-induced ultrasonic calls of rat pups', *Developmental Psychobiology*, 34(3), pp. 195–204. Available at: https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199904)34:3<195::AID-DEV4>3.0.CO;2-S.

Buettner, R., Schölmerich, J. and Bollheimer, L.C. (2007) 'High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents', *Obesity*, 15(4), pp. 798–808. Available at: https://doi.org/10.1038/oby.2007.608.

Buffington, S.A. *et al.* (2016) 'Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring', *Cell*, 165(7), pp. 1762–1775. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.001.

Buonfiglio, D.C. *et al.* (2016) 'Obesity impairs lactation performance in mice by inducing prolactin resistance', *Scientific Reports*, 6, p. 22421. Available at: https://doi.org/10.1038/srep22421.

Butiaeva, L.I. *et al.* (2021) 'Leptin receptor-expressing pericytes mediate access of hypothalamic feeding centers to circulating leptin', *Cell Metabolism*, 33(7), pp. 1433-1448.e5. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.017.

Calligaris, S.D. *et al.* (2013) 'Mice Long-Term High-Fat Diet Feeding Recapitulates Human Cardiovascular Alterations: An Animal Model to Study the Early Phases of Diabetic Cardiomyopathy', *PLoS ONE*. Edited by P. Rouet, 8(4), p. e60931. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060931.

Cancedda, L. *et al.* (2007) 'Excitatory GABA Action Is Essential for Morphological Maturation of Cortical Neurons *In Vivo*', *The Journal of Neuroscience*, 27(19), pp. 5224–5235. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5169-06.2007.

Candler, T. *et al.* (2019) 'Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease', *Frontiers in Neuroendocrinology*, 54, p. 100773. Available at: https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100773.

Carlo, A.-S. *et al.* (2007) 'Leptin Sensitivity in the Developing Rat Hypothalamus', *Endocrinology*, 148(12), pp. 6073–6082. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2007-0822.

Caron, E. *et al.* (2010) 'Distribution of leptin-sensitive cells in the postnatal and adult mouse brain', *Journal of Comparative Neurology*, 518(4), pp. 459–476. Available at: https://doi.org/10.1002/cne.22219.

Carpentier, A.C. *et al.* (2023) 'Brown Adipose Tissue—A Translational Perspective', *Endocrine Reviews*, 44(2), pp. 143–192. Available at: https://doi.org/10.1210/endrev/bnac015.

Casabiell, X. *et al.* (1998) 'Gender Differences in Both Spontaneous and Stimulated Leptin Secretion by Human Omental Adipose Tissue in Vitro: Dexamethasone and Estradiol Stimulate Leptin Release in Women, But Not in Men1', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(6), pp. 2149–2155. Available at: https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4849.

Castracane, V.D. *et al.* (1998) 'Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration', *Fertility and Sterility*, 70(3), pp. 472–477. Available at: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00187-3.

Cava, A.L. and Matarese, G. (2004) 'The weight of leptin in immunity', *Nature Reviews Immunology*, 4(5), pp. 371–379. Available at: https://doi.org/10.1038/nri1350.

Challier, J.C. *et al.* (2008) 'Obesity in Pregnancy Stimulates Macrophage Accumulation and Inflammation in the Placenta', *Placenta*, 29(3), pp. 274–281. Available at: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.12.010.

Chavatte-Palmer, P. *et al.* (2016) 'DOHaD et programmation pré- et péri-conceptionnelle', *médecine/sciences*, 32(1), pp. 57–65. Available at: https://doi.org/10.1051/medsci/20163201010.

Che, C., Dudick, K. and Shoemaker, R. (2019) 'Cardiac hypertrophy with obesity is augmented after pregnancy in C57BL/6 mice', *Biology of Sex Differences*, 10(1), p. 59. Available at: https://doi.org/10.1186/s13293-019-0269-z.

Chehab, F.F., Lim, M.E. and Lu, R. (1996) 'Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin', *Nature Genetics*, 12(3), pp. 318–320. Available at: https://doi.org/10.1038/ng0396-318.

Chen, H. *et al.* (1996) 'Evidence That the Diabetes Gene Encodes the Leptin Receptor: Identification of a Mutation in the Leptin Receptor Gene in db/db Mice', *Cell*, 84(3), pp. 491–495. Available at: https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81294-5.

Chen, H. *et al.* (2008) 'Maternal and Postnatal Overnutrition Differentially Impact Appetite Regulators and Fuel Metabolism', *Endocrinology*, 149(11), pp. 5348–5356. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2008-0582.

Cheng, W. *et al.* (2020) 'Leptin receptor–expressing nucleus tractus solitarius neurons suppress food intake independently of GLP1 in mice', *JCI Insight*, 5(7), p. e134359. Available at: https://doi.org/10.1172/jci.insight.134359.

Cheung, C.C. *et al.* (1997) 'Leptin Is a Metabolic Gate for the Onset of Puberty in the Female Rat', *Endocrinology*, 138(2), pp. 855–858. Available at: https://doi.org/10.1210/endo.138.2.5054.

Chin, E.H. *et al.* (2017) 'A maternal high-fat, high-sucrose diet has sex-specific effects on fetal glucocorticoids with little consequence for offspring metabolism and voluntary locomotor activity in mice', *PLOS ONE*. Edited by C. Kanellopoulos-Langevin, 12(3), p. e0174030. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174030.

Chooi, Y.C., Ding, C. and Magkos, F. (2019) 'The epidemiology of obesity', *Metabolism*, 92, pp. 6–10. Available at: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005.

Chua, S.C. *et al.* (1997) 'Fine Structure of the Murine Leptin Receptor Gene: Splice Site Suppression Is Required to Form Two Alternatively Spliced Transcripts', *Genomics*, 45(2), pp. 264–270. Available at: https://doi.org/10.1006/geno.1997.4962.

Chung, W.K. *et al.* (1997) 'Exonic and Intronic Sequence Variation in the Human Leptin Receptor Gene (*LEPR*)', *Diabetes*, 46(9), pp. 1509–1511. Available at: https://doi.org/10.2337/diab.46.9.1509.

Clemente-Suárez, V.J. *et al.* (2023) 'Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review', *Nutrients*, 15(12), p. 2749. Available at: https://doi.org/10.3390/nu15122749.

Cogram, P. *et al.* (2019) 'Gaboxadol Normalizes Behavioral Abnormalities in a Mouse Model of Fragile X Syndrome', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, p. 141. Available at: https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00141.

Cohen, S.L. *et al.* (1996) 'Human leptin characterization', *Nature*, 382(6592), pp. 589–589. Available at: https://doi.org/10.1038/382589a0.

Coleman, D.L. (1973) 'Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice', *Diabetologia*, 9(4), pp. 294–298. Available at: https://doi.org/10.1007/BF01221857.

Coleman, D.L. (1978) 'Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice', *Diabetologia*, 14(3), pp. 141–148. Available at: https://doi.org/10.1007/BF00429772.

Collado, M.C. *et al.* (2010) 'Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), pp. 1023–1030. Available at: https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877.

Colldén, G., Caron, E. and Bouret, S.G. (2022) 'Neonatal leptin antagonism improves metabolic programming of postnatally overnourished mice', *International Journal of Obesity*, 46(6), pp. 1138–1144. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-022-01093-4.

Collingridge, G.L., Kehl, S.J. and McLennan, H. (1983) 'Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus.', *The Journal of Physiology*, 334(1), pp. 33–46. Available at: https://doi.org/10.1113/jphysiol.1983.sp014478.

Collins, K.H. *et al.* (2022) 'Leptin mediates the regulation of muscle mass and strength by adipose tissue', *The Journal of Physiology*, 600(16), pp. 3795–3817. Available at: https://doi.org/10.1113/JP283034.

Collins, S. *et al.* (2004) 'Genetic vulnerability to diet-induced obesity in the C57BL/6J mouse: physiological and molecular characteristics', *Physiology & Behavior*, 81(2), pp. 243–248. Available at: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.006.

Considine, R.V. *et al.* (1996) 'Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans', *New England Journal of Medicine*, 334(5), pp. 292–295. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503.

Cota, D. *et al.* (2006) 'Hypothalamic mTOR Signaling Regulates Food Intake', *Science*, 312(5775), pp. 927–930. Available at: https://doi.org/10.1126/science.1124147.

Cozzolino, M. *et al.* (2021) 'Female obesity increases the risk of miscarriage of euploid embryos', *Fertility and Sterility*, 115(6), pp. 1495–1502. Available at: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.139.

Curtis, C. and Davis, C. (2014) 'A Qualitative Study of Binge Eating and Obesity From an Addiction Perspective', *Eating Disorders*, 22(1), pp. 19–32. Available at: https://doi.org/10.1080/10640266.2014.857515.

Dagogo-Jack, S. *et al.* (2003) 'Leptin Response to Glucocorticoid Occurs at Physiological Doses and Is Abolished by Fasting', *Obesity Research*, 11(2), pp. 232–237. Available at: https://doi.org/10.1038/oby.2003.36.

Dalbye, R. *et al.* (2021) 'Maternal body mass index and risk of obstetric, maternal and neonatal outcomes: A cohort study of nulliparous women with spontaneous onset of labor', *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 100(3), pp. 521–530. Available at: https://doi.org/10.1111/aogs.14017.

Dalgaard, K. *et al.* (2016) 'Trim28 Haploinsufficiency Triggers Bi-stable Epigenetic Obesity', *Cell*, 164(3), pp. 353–364. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.025.

Dayabandara, M. *et al.* (2017) 'Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, pp. 2231–2241. Available at: https://doi.org/10.2147/NDT.S113099.

De Barros Mucci, D. *et al.* (2020) 'Impact of maternal obesity on placental transcriptome and morphology associated with fetal growth restriction in mice', *International Journal of Obesity*, 44(5), pp. 1087–1096. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-020-0561-3.

De Moura E Dias, M. *et al.* (2021a) 'Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers', *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), p. 32. Available at: https://doi.org/10.1186/s13098-021-00647-2.

De Moura E Dias, M. *et al.* (2021b) 'Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers', *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), p. 32. Available at: https://doi.org/10.1186/s13098-021-00647-2.

Dearden, L. *et al.* (2020) 'Maternal obesity causes fetal hypothalamic insulin resistance and disrupts development of hypothalamic feeding pathways', *Molecular Metabolism*, 42, p. 101079. Available at: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101079.

Deidda, G. *et al.* (2015) 'Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome', *Nature Medicine*, 21(4), pp. 318–326. Available at: https://doi.org/10.1038/nm.3827.

Denison, F.C. *et al.* (2008) 'Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term', *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115(6), pp. 720–725. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01694.x.

Denisova, E.I. *et al.* (2020) 'Sex-specific effects of leptin administration to pregnant mice on the placentae and the metabolic phenotypes of offspring', *FEBS Open Bio*, 10(1), pp. 96–106. Available at: https://doi.org/10.1002/2211-5463.12757.

Dennison, B.A. *et al.* (2006) 'Rapid Infant Weight Gain Predicts Childhood Overweight', *Obesity*, 14(3), pp. 491–499. Available at: https://doi.org/10.1038/oby.2006.64.

Deruelle, P. *et al.* (2023) 'Les recommandations de prise de poids gestationnelle pour les femmes obèses sont-elles encore adaptées ?', *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 51(1), pp. 73–75. Available at: https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.10.004.

Desai, M. and Ross, M.G. (2020) 'Maternal-infant nutrition and development programming of offspring appetite and obesity', *Nutrition Reviews*, 78(Supplement_2), pp. 25–31. Available at: https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa121.

Devaskar, S.U. *et al.* (1997) 'Developmental Changes inobGene Expression and Circulating Leptin Peptide Concentrations', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238(1), pp. 44–47. Available at: https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7237.

Dhar, M. *et al.* (2014) 'Leptin-Induced Spine Formation Requires TrpC Channels and the CaM Kinase Cascade in the Hippocampus', *Journal of Neuroscience*, 34(30), pp. 10022–10033. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2868-13.2014.

Di Spiezio, A. *et al.* (2018) 'The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward', *Molecular Metabolism*, 8, pp. 13–22. Available at: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.001.

Dodd, J.M. *et al.* (2011) 'Maternal and perinatal health outcomes by body mass index category: Maternal and perinatal health outcomes by BMI category', *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 51(2), pp. 136–140. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01272.x.

Donato, J. *et al.* (2009) 'The ventral premammillary nucleus links fasting-induced changes in leptin levels and coordinated luteinizing hormone secretion', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(16), pp. 5240–5250. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0405-09.2009.

Doyon, C. *et al.* (2001) 'Molecular Evolution of Leptin', *General and Comparative Endocrinology*, 124(2), pp. 188–198. Available at: https://doi.org/10.1006/gcen.2001.7701.

Duan, Y. *et al.* (2018) 'Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases', *Frontiers in Immunology*, 9, p. 2649. Available at: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02649.

Duarte, S.T. *et al.* (2013) 'Abnormal Expression of Cerebrospinal Fluid Cation Chloride Cotransporters in Patients with Rett Syndrome', *PLoS ONE*. Edited by M. D'Esposito, 8(7), p. e68851. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068851.

Dubern, B. *et al.* (2022) 'Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care', *Annales d'Endocrinologie*, 83(1), pp. 63–72. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.12.003.

Dumon, C. *et al.* (2018) 'The adipocyte hormone leptin sets the emergence of hippocampal inhibition in mice', *eLife*, 7, p. e36726. Available at: https://doi.org/10.7554/eLife.36726.

Durand, C.M. *et al.* (2007) 'Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders', *Nature Genetics*, 39(1), pp. 25–27. Available at: https://doi.org/10.1038/ng1933.

Ebert, D.H. and Greenberg, M.E. (2013) 'Activity-dependent neuronal signalling and autism spectrum disorder', *Nature*, 493(7432), pp. 327–337. Available at: https://doi.org/10.1038/nature11860.

Edlow, A.G. (2017) 'Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring', *Prenatal Diagnosis*, 37(1), pp. 95–110. Available at: https://doi.org/10.1002/pd.4932.

Edmondson, D.A. *et al.* (2020) 'A Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Superior Visual Search Abilities in Children with Autism Spectrum Disorder', *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 13(4), pp. 550–562. Available at: https://doi.org/10.1002/aur.2258.

Elahi, M.M. *et al.* (2009) 'Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice', *British Journal of Nutrition*, 102(04), p. 514. Available at: https://doi.org/10.1017/S000711450820749X.

Elinav, E. *et al.* (2009) 'Pegylated Leptin Antagonist Is a Potent Orexigenic Agent: Preparation and Mechanism of Activity', *Endocrinology*, 150(7), pp. 3083–3091. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2008-1706.

Elmquist, J.K. *et al.* (1998) 'Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(2), pp. 741–746. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.741.

Enriori, P.J. *et al.* (2011) 'Leptin Action in the Dorsomedial Hypothalamus Increases Sympathetic Tone to Brown Adipose Tissue in Spite of Systemic Leptin Resistance', *The Journal of Neuroscience*, 31(34), pp. 12189–12197. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2336-11.2011.

Eshriqui, I. *et al.* (2021) 'Pre-pregnancy BMI is associated with offspring body composition in adulthood before adiposity-related disorders: a retrospective cohort', *Public Health Nutrition*, 24(6), pp. 1296–1303. Available at: https://doi.org/10.1017/S1368980020005285.

Faouzi, M. *et al.* (2007) 'Differential Accessibility of Circulating Leptin to Individual Hypothalamic Sites', *Endocrinology*, 148(11), pp. 5414–5423. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2007-0655.

Farah, C.S. and Salome, C.M. (2012) 'Asthma and obesity: A known association but unknown mechanism', *Respirology*, 17(3), pp. 412–421. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02080.x.

Farooqi, I.S. *et al.* (1999) 'Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency', *New England Journal of Medicine*, 341(12), pp. 879–884. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411204.

Farooqi, I.S. *et al.* (2007) 'Leptin Regulates Striatal Regions and Human Eating Behavior', *Science*, 317(5843), pp. 1355–1355. Available at: https://doi.org/10.1126/science.1144599.

Fernandes, D.J. *et al.* (2021) 'Exposure to maternal high-fat diet induces extensive changes in the brain of adult offspring', *Translational Psychiatry*, 11(1), p. 149. Available at: https://doi.org/10.1038/s41398-021-01274-1.

Fiddian-Green, R.G. and Silen, W. (1975) 'Mechanisms of disposal of acid and alkali in rabbit duodenum', *The American Journal of Physiology*, 229(6), pp. 1641–1648. Available at: https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.229.6.1641.

Fontbonne, A. *et al.* (2023) 'Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité"', *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), p. 925. Available at: https://doi.org/10.3390/jcm12030925.

Fox, W.M. (1965) 'Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse', *Animal Behaviour*, 13(2–3), pp. 234-IN5. Available at: https://doi.org/10.1016/0003-3472(65)90041-2.

Frayn, K.N. *et al.* (2003) 'Integrative physiology of human adipose tissue', *International Journal of Obesity*, 27(8), pp. 875–888. Available at: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802326.

Frederich, R.C. *et al.* (1995) 'Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action', *Nature Medicine*, 1(12), pp. 1311–1314. Available at: https://doi.org/10.1038/nm1295-1311.

Friedman, J.M. (2019) 'Leptin and the endocrine control of energy balance', *Nature Metabolism*, 1(8), pp. 754–764. Available at: https://doi.org/10.1038/s42255-019-0095-y.

Fruh, S.M. (2017) 'Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management', *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29(S1), pp. S3–S14. Available at: https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510.

Frühbeck, G. (2006) 'Intracellular signalling pathways activated by leptin', *Biochemical Journal*, 393(1), pp. 7–20. Available at: https://doi.org/10.1042/BJ20051578.

Fuchs, F. *et al.* (2017) 'Impact of maternal obesity on the incidence of pregnancy complications in France and Canada', *Scientific Reports*, 7(1), p. 10859. Available at: https://doi.org/10.1038/s41598-017-11432-5.

Fuentes, T. *et al.* (2010) 'Leptin receptor 170 kDa (OB-R170) protein expression is reduced in obese human skeletal muscle: a potential mechanism of leptin resistance', *Experimental Physiology*, 95(1), pp. 160–171. Available at: https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.049270.

Fusco, S. *et al.* (2019) 'Maternal insulin resistance multigenerationally impairs synaptic plasticity and memory via gametic mechanisms', *Nature Communications*, 10(1), p. 4799. Available at: https://doi.org/10.1038/s41467-019-12793-3.

Gabory, A. *et al.* (2016) 'Impact de l'obésité et du diabète maternels sur la fonction placentaire', *médecine/sciences*, 32(1), pp. 66–73. Available at: https://doi.org/10.1051/medsci/20163201011.

Galanopoulou, A.S. and Moshé, S.L. (2003) 'Role of sex hormones in the sexually dimorphic expression of KCC2 in rat substantia nigra', *Experimental Neurology*, 184(2), pp. 1003–1009. Available at: https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00387-X.

Gallou-Kabani, C. *et al.* (2010) 'Sex- and Diet-Specific Changes of Imprinted Gene Expression and DNA Methylation in Mouse Placenta under a High-Fat Diet', *PLoS ONE*. Edited by J. Najbauer, 5(12), p. e14398. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014398.

Gesink Law, D.C., Maclehose, R.F. and Longnecker, M.P. (2006) 'Obesity and time to pregnancy', *Human Reproduction*, 22(2), pp. 414–420. Available at: https://doi.org/10.1093/humrep/del400.

Glavas, M.M. *et al.* (2010) 'Early Overnutrition Results in Early-Onset Arcuate Leptin Resistance and Increased Sensitivity to High-Fat Diet', *Endocrinology*, 151(4), pp. 1598–1610. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2009-1295.

Glendining, K.A. *et al.* (2020) 'Maternal obesity modulates sexually dimorphic epigenetic regulation and expression of leptin receptor in offspring hippocampus', *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, pp. 151–160. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.006.

Glendining, K.A., Fisher, L.C. and Jasoni, C.L. (2018) 'Maternal high fat diet alters offspring epigenetic regulators, amygdala glutamatergic profile and anxiety', *Psychoneuroendocrinology*, 96, pp. 132–141. Available at: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.015.

Glendining, K.A. and Jasoni, C.L. (2019) 'Maternal High Fat Diet-Induced Obesity Modifies Histone Binding and Expression of Oxtr in Offspring Hippocampus in a Sex-Specific Manner', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), p. 329. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms20020329.

Godfrey, K.M. *et al.* (2017) 'Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(1), pp. 53–64. Available at: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30107-3.

Gomot, M. *et al.* (2002) 'Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning', *Psychophysiology*, 39(5), pp. 577–584.

Goodarzi, M.O. (2018) 'Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), pp. 223–236. Available at: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0.

Graf, A.E. *et al.* (2016) 'Maternal high fat diet exposure is associated with increased hepcidin levels, decreased myelination, and neurobehavioral changes in male offspring', *Brain, Behavior, and Immunity*, 58, pp. 369–378. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.005.

Gregoire, F.M. *et al.* (2002) 'Diet-induced obesity and hepatic gene expression alterations in C57BL/6J and ICAM-1-deficient mice', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(3), pp. E703–E713. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00072.2001.

Grimaldi, D. *et al.* (2014) 'Association of Obstructive Sleep Apnea in Rapid Eye Movement Sleep With Reduced Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Therapeutic Implications', *Diabetes Care*, 37(2), pp. 355–363. Available at: https://doi.org/10.2337/dc13-0933.

Gruaz, N.M. *et al.* (1998) 'Chronic Administration of Leptin into the Lateral Ventricle Induces Sexual Maturation in Severely Food-restricted Female Rats', *Journal of Neuroendocrinology*, 10(8), pp. 627–633. Available at: https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1998.00247.x.

Gruzdeva, O. *et al.* (2019) 'Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 12, pp. 191–198. Available at: https://doi.org/10.2147/DMSO.S182406.

Guimond, D. *et al.* (2014) 'Leptin potentiates GABAergic synaptic transmission in the developing rodent hippocampus', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8. Available at: https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00235.

Gumusoglu, S.B. and Stevens, H.E. (2019) 'Maternal Inflammation and Neurodevelopmental Programming: A Review of Preclinical Outcomes and Implications for Translational Psychiatry', *Biological Psychiatry*, 85(2), pp. 107–121. Available at: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.08.008.

Gutzwiller, J.-P. *et al.* (2000) 'Interaction between CCK and a preload on reduction of food intake is mediated by CCK-A receptors in humans', *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(1), pp. R189–R195. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.1.R189.

Hafner, H. *et al.* (2019) 'Lactational High-Fat Diet Exposure Programs Metabolic Inflammation and Bone Marrow Adiposity in Male Offspring', *Nutrients*, 11(6), p. 1393. Available at: https://doi.org/10.3390/nu11061393.

Hardie, L. *et al.* (1997) 'Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy', *Clinical Endocrinology*, 47(1), pp. 101–106. Available at: https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2441017.x.

Harlan, S.M. and Rahmouni, K. (2013) 'PI3K signaling: A key pathway in the control of sympathetic traffic and arterial pressure by leptin', *Molecular Metabolism*, 2(2), pp. 69–73. Available at: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.03.004.

Harrison, L. *et al.* (2019) 'Fluorescent blood–brain barrier tracing shows intact leptin transport in obese mice', *International Journal of Obesity*, 43(6), pp. 1305–1318. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-018-0221-z.

Hasebe, K., Kendig, M.D. and Morris, M.J. (2021) 'Mechanisms Underlying the Cognitive and Behavioural Effects of Maternal Obesity', *Nutrients*, 13(1), p. 240. Available at: https://doi.org/10.3390/nu13010240.

Hatanaka, Y., Wada, K. and Kabuta, T. (2016) 'Maternal high-fat diet leads to persistent synaptic instability in mouse offspring via oxidative stress during lactation', *Neurochemistry International*, 97, pp. 99–108. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.03.008.

Haynes, W.G. (2000) 'Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension', *Current Hypertension Reports*, 2(3), pp. 311–318. Available at: https://doi.org/10.1007/s11906-000-0015-1.

He, Q. *et al.* (2014) 'The Developmental Switch in GABA Polarity Is Delayed in Fragile X Mice', *The Journal of Neuroscience*, 34(2), pp. 446–450. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4447-13.2014.

Herberg, L. and Coleman, D.L. (1977) 'Laboratory animals exhibiting obesity and diabetes syndromes', *Metabolism*, 26(1), pp. 59–99. Available at: https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90128-7.

Hileman, S.M. *et al.* (2002) 'Characterizaton of Short Isoforms of the Leptin Receptor in Rat Cerebral Microvessels and of Brain Uptake of Leptin in Mouse Models of Obesity', *Endocrinology*, 143(3), pp. 775–783. Available at: https://doi.org/10.1210/endo.143.3.8669.

Hoffman, D.J. *et al.* (2021) 'Developmental origins of metabolic diseases', *Physiological Reviews*, 101(3), pp. 739–795. Available at: https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2020.

Hoggard, N., Hunter, L., *et al.* (1997) 'Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(20), pp. 11073–11078. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.11073.

Hoggard, N., Mercer, J.G., *et al.* (1997) 'Localization of Leptin Receptor mRNA Splice Variants in Murine Peripheral Tissues by RT-PCR andin SituHybridization', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 232(2), pp. 383–387. Available at: https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6245.

Horakova, O. *et al.* (2024) 'Postnatal surge of adipose-secreted leptin is a robust predictor of fat mass trajectory in mice', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 327(6), pp. E729–E745. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00237.2024.

Howard, J.K. *et al.* (2004) 'Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3', *Nature Medicine*, 10(7), pp. 734–738. Available at: https://doi.org/10.1038/nm1072.

Howie, G.J. *et al.* (2009) 'Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet', *The Journal of Physiology*, 587(Pt 4), pp. 905–915. Available at: https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.163477.

Hu, F.B. (2007) 'Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight', *Archives of Internal Medicine*, 167(9), pp. 875–876. Available at: https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.875.

Hu, S. *et al.* (2018) 'Dietary Fat, but Not Protein or Carbohydrate, Regulates Energy Intake and Causes Adiposity in Mice', *Cell Metabolism*, 28(3), pp. 415-431.e4. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.010.

Huang, H.-Y., Chen, H.-L. and Feng, L.-P. (2017) 'Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis', *Obesity Research & Clinical Practice*, 11(2), pp. 188–197. Available at: https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.04.005.

Hube, F. *et al.* (1996) 'Difference in Leptin mRNA Levels Between Omental and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue From Obese Humans', *Hormone and Metabolic Research*, 28(12), pp. 690–693. Available at: https://doi.org/10.1055/s-2007-979879.

Hummel, K.P., Dickie, M.M. and Coleman, D.L. (1966) 'Diabetes, a New Mutation in the Mouse', *Science*, 153(3740), pp. 1127–1128. Available at: https://doi.org/10.1126/science.153.3740.1127.

Ikemoto, A. *et al.* (2000) 'Dietary n-3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus', *Neuroscience Letters*, 285(2), pp. 99–102. Available at: https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01035-1.

Ingalls, A.M., Dickie, M.M. and Snell, G.D. (1950) 'OBESE, A NEW MUTATION IN THE HOUSE MOUSE*', *Journal of Heredity*, 41(12), pp. 317–318. Available at: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a106073.

Ingvorsen, C. *et al.* (2014) 'Effects of pregnancy on obesity-induced inflammation in a mouse model of fetal programming', *International Journal of Obesity*, 38(10), pp. 1282–1289. Available at: https://doi.org/10.1038/ijo.2014.69.

Ishikawa, H. *et al.* (2003) 'Effects of Sex Chromosome Dosage on Placental Size in Mice1', *Biology of Reproduction*, 69(2), pp. 483–488. Available at: https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.012641.

Iwabuchi, T. *et al.* (2022) 'Associations Among Maternal Metabolic Conditions, Cord Serum Leptin Levels, and Autistic Symptoms in Children', *Frontiers in Psychiatry*, 12, p. 816196. Available at: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.816196.

Janthakhin, Y. *et al.* (2017) 'Maternal high-fat diet leads to hippocampal and amygdala dendritic remodeling in adult male offspring', *Psychoneuroendocrinology*, 83, pp. 49–57. Available at: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.003.

Jeste, S.S. *et al.* (2015) 'Electrophysiological evidence of heterogeneity in visual statistical learning in young children with ASD', *Developmental Science*, 18(1), pp. 90–105. Available at: https://doi.org/10.1111/desc.12188.

Jin, L. *et al.* (2000) 'Leptin and Leptin Receptor Expression in Rat and Mouse Pituitary Cells1', *Endocrinology*, 141(1), pp. 333–339. Available at: https://doi.org/10.1210/endo.141.1.7260.

Jockenhövel, F. *et al.* (1997) 'Testosterone Substitution Normalizes Elevated Serum Leptin Levels in Hypogonadal Men', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(8), pp. 2510–2513. Available at: https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4174.

Jones, K.L. *et al.* (2013) 'Maternal diet rich in omega-6 polyunsaturated fatty acids during gestation and lactation produces autistic-like sociability deficits in adult offspring', *Behavioural Brain Research*, 238, pp. 193–199. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.028.

Jutant, E.-M. *et al.* (2021) 'The Thousand Faces of Leptin in the Lung', *Chest*, 159(1), pp. 239–248. Available at: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.075.

Kahn, S.E., Hull, R.L. and Utzschneider, K.M. (2006) 'Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes', *Nature*, 444(7121), pp. 840–846. Available at: https://doi.org/10.1038/nature05482.

Kang, S.S. *et al.* (2014) 'Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring', *Journal of Neuroinflammation*, 11(1), p. 156. Available at: https://doi.org/10.1186/s12974-014-0156-9.

Karlsson, C. *et al.* (1997) 'Expression of Functional Leptin Receptors in the Human Ovary1', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), pp. 4144–4148. Available at: https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4446.

Karpe, F. and Pinnick, K.E. (2015) 'Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes', *Nature Reviews Endocrinology*, 11(2), pp. 90–100. Available at: https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.185.

Kasacka, I. *et al.* (2019) 'Differences in leptin biosynthesis in the stomach and in serum leptin level between men and women', *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(11), pp. 1922–1928. Available at: https://doi.org/10.1111/jgh.14688.

Kaul, P. *et al.* (2019) 'Association between maternal diabetes, being large for gestational age and breast-feeding on being overweight or obese in childhood', *Diabetologia*, 62(2), pp. 249–258. Available at: https://doi.org/10.1007/s00125-018-4758-0.

Kawai, M. *et al.* (2004) 'Poor maternal care and high maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), pp. 257–263. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00380.x.

Kebede, M.A. and Attie, A.D. (2014) 'Insights into obesity and diabetes at the intersection of mouse and human genetics', *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(10), pp. 493–501. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.06.006.

Keleher, M.R. *et al.* (2018) 'Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring', *PLOS ONE*. Edited by C.S. Rosenfeld, 13(2), p. e0192606. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192606.

Kelly, A. *et al.* (2023) 'Maternal obesity alters the placental transcriptome in a fetal sex-dependent manner', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, p. 1178533. Available at: https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1178533.

Kent, L., McGirr, M. and Eastwood, K.-A. (2024) 'Global trends in prevalence of maternal overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of routinely collected data retrospective cohorts', *International Journal of Population Data Science*, 9(2). Available at: https://doi.org/10.23889/ijpds.v9i2.2401.

Kerbage, Y. *et al.* (2020) 'Risk factors for failed induction of labor among pregnant women with Class III obesity', *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 99(5), pp. 637–643. Available at: https://doi.org/10.1111/aogs.13794.

Khandaker, G.M., Dibben, C.R.M. and Jones, P.B. (2012) 'Does maternal body mass index during pregnancy influence risk of schizophrenia in the adult offspring?', *Obesity Reviews*, 13(6), pp. 518–527. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00971.x.

Khazipov, R. *et al.* (2004) 'Developmental changes in GABAergic actions and seizure susceptibility in the rat hippocampus', *European Journal of Neuroscience*, 19(3), pp. 590–600. Available at: https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2003.03152.x.

Kim, J.G., Lee, B.J. and Jeong, J.K. (2020) 'Temporal Leptin to Determine Cardiovascular and Metabolic Fate throughout the Life', *Nutrients*, 12(11), p. 3256. Available at: https://doi.org/10.3390/nu12113256.

Kim, S. and Popkin, B.M. (2006) 'Commentary: Understanding the epidemiology of overweight and obesity—a real global public health concern', *International Journal of Epidemiology*, 35(1), pp. 60–67. Available at: https://doi.org/10.1093/ije/dyi255.

Kim, Y.C. *et al.* (2023) 'Expression of leptin receptor in renal tubules is sparse but implicated in leptin-dependent kidney gene expression and function', *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 324(6), pp. F544–F557. Available at: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00279.2022.

Kirmse, K., Witte, O.W. and Holthoff, K. (2010) 'GABA Depolarizes Immature Neocortical Neurons in the Presence of the Ketone Body β-Hydroxybutyrate', *The Journal of Neuroscience*, 30(47), pp. 16002–16007. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-10.2010.

Kline, A.D. *et al.* (1997) 'Leptin is a four-helix bundle: secondary structure by NMR', *FEBS Letters*, 407(2), pp. 239–242. Available at: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00353-0.

Knutson, B., Burgdorf, J. and Panksepp, J. (2002) 'Ultrasonic vocalizations as indices of affective states in rats.', *Psychological Bulletin*, 128(6), pp. 961–977. Available at: https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.6.961.

Kodas, E. *et al.* (2002) 'Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage', *Journal of Lipid Research*, 43(8), pp. 1209–1219.

Kovo, M. *et al.* (2015) 'The Effect of Maternal Obesity on Pregnancy Outcome in Correlation With Placental Pathology', *Reproductive Sciences*, 22(12), pp. 1643–1648. Available at: https://doi.org/10.1177/1933719115592712.

Kratzsch, J., Höckel, M. and Kiess, W. (2000) 'Leptin and pregnancy outcome':, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 12(6), pp. 501–505. Available at: https://doi.org/10.1097/00001703-200012000-00008.

Kretschmer, T. *et al.* (2020) 'Maternal high fat diet-induced obesity affects trophoblast differentiation and placental function in mice†', *Biology of Reproduction*, 103(6), pp. 1260–1274. Available at: https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa166.

Kuczewski, N. *et al.* (2008) 'Spontaneous glutamatergic activity induces a BDNF-dependent potentiation of GABAergic synapses in the newborn rat hippocampus', *The Journal of Physiology*, 586(21), pp. 5119–5128. Available at: https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158550.

Kuroda, K.O. *et al.* (2011) 'Neuromolecular basis of parental behavior in laboratory mice and rats: With special emphasis on technical issues of using mouse genetics', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(5), pp. 1205–1231. Available at: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.02.008.

Kurokawa, T., Uji, S. and Suzuki, T. (2005) 'Identification of cDNA coding for a homologue to mammalian leptin from pufferfish, Takifugu rubripes', *Peptides*, 26(5), pp. 745–750. Available at: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.12.017.

Ladyman, S.R., Carter, K.M. and Grattan, D.R. (2018) 'Energy homeostasis and running wheel activity during pregnancy in the mouse', *Physiology & Behavior*, 194, pp. 83–94. Available at: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.05.002.

Lamerz, A. *et al.* (2005) 'Prevalence of obesity, binge eating, and night eating in a cross-sectional field survey of 6-year-old children and their parents in a German urban population', *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(4), pp. 385–393. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00363.x.

Langley, E.A. *et al.* (2015) 'High maternal choline consumption during pregnancy and nursing alleviates deficits in social interaction and improves anxiety-like behaviors in the BTBR T+Itpr3tf/J mouse model of autism', *Behavioural Brain Research*, 278, pp. 210–220. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.043.

Langley-Evans, S.C., Pearce, J. and Ellis, S. (2022) 'Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review', *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 35(2), pp. 250–264. Available at: https://doi.org/10.1111/jhn.12999.

Lauterio, T.J., Preston Bond, J. and Ulman, E.A. (1994) 'Development and Characterization of a Purified Diet to Identify Obesity-Susceptible and Resistant Rat Populations', *The Journal of Nutrition*, 124(11), pp. 2172–2178. Available at: https://doi.org/10.1093/jn/124.11.2172.

Lauth, C. *et al.* (2021) 'Maternal obesity in prolonged pregnancy: Labor, mode of delivery, maternal and fetal outcomes', *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(1), p. 101909. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101909.

Le Ray, C. *et al.* (2022) 'Results of the 2021 French National Perinatal Survey and trends in perinatal health in metropolitan France since 1995', *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 51(10), p. 102509. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102509.

Lee, H.H.C. *et al.* (2007) 'Direct Protein Kinase C-dependent Phosphorylation Regulates the Cell Surface Stability and Activity of the Potassium Chloride Cotransporter KCC2', *Journal of Biological Chemistry*, 282(41), pp. 29777–29784. Available at: https://doi.org/10.1074/jbc.M705053200.

Lee, H.H.C., Jurd, R. and Moss, S.J. (2010) 'Tyrosine phosphorylation regulates the membrane trafficking of the potassium chloride co-transporter KCC2', *Molecular and Cellular Neuroscience*, 45(2), pp. 173–179. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mcn.2010.06.008.

Lee, M.-J. and Fried, S.K. (2009) 'Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion', *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 296(6), pp. E1230-1238. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpendo.90927.2008.

Leinninger, G.M. *et al.* (2011) 'Leptin Action via Neurotensin Neurons Controls Orexin, the Mesolimbic Dopamine System and Energy Balance', *Cell Metabolism*, 14(3), pp. 313–323. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.016.

Lewandowska, M. *et al.* (2020) 'Pre-Pregnancy Obesity vs. Other Risk Factors in Probability Models of Preeclampsia and Gestational Hypertension', *Nutrients*, 12(9), p. 2681. Available at: https://doi.org/10.3390/nu12092681.

Ley, R.E. *et al.* (2006) 'Human gut microbes associated with obesity', *Nature*, 444(7122), pp. 1022–1023. Available at: https://doi.org/10.1038/4441022a.

Li, M. *et al.* (2016) 'The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities', *Pediatrics*, 137(2), p. e20152206. Available at: https://doi.org/10.1542/peds.2015-2206.

Li, S. *et al.* (2017) 'Offspring risk of obesity in childhood, adolescence and adulthood in relation to gestational diabetes mellitus: a sex-specific association', *International Journal of Epidemiology*, 46(5), pp. 1533–1541. Available at: https://doi.org/10.1093/ije/dyx151.

Li, X.-L. *et al.* (2002) 'Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents', *Neuroscience*, 113(3), pp. 607–615. Available at: https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00162-8.

Li, Y.-M. *et al.* (2016) 'Association Between Maternal Obesity and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-analysis', *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), pp. 95–102. Available at: https://doi.org/10.1007/s10803-015-2549-8.

Licinio, J. *et al.* (1997) 'Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–ardenal function', *Nature Medicine*, 3(5), pp. 575–579. Available at: https://doi.org/10.1038/nm0597-575.

Lingwood, B.E. *et al.* (2011) 'Determinants of Body Fat in Infants of Women With Gestational Diabetes Mellitus Differ With Fetal Sex', *Diabetes Care*, 34(12), pp. 2581–2585. Available at: https://doi.org/10.2337/dc11-0728.

Lippert, R.N. *et al.* (2020) 'Maternal high-fat diet during lactation reprograms the dopaminergic circuitry in mice', *Journal of Clinical Investigation*, 130(7), pp. 3761–3776. Available at: https://doi.org/10.1172/JCI134412.

Liu, J. *et al.* (2018) 'The Leptin Resistance', in Q. Wu and R. Zheng (eds) *Neural Regulation of Metabolism*. Singapore: Springer Singapore (Advances in Experimental Medicine and Biology), pp. 145–163. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-13-1286-1_8.

Liu, W. *et al.* (2017) 'Leptin receptor knockout-induced depression-like behaviors and attenuated antidepressant effects of exercise are associated with STAT3/SOCS3 signaling', *Brain, Behavior, and Immunity*, 61, pp. 297–305. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.001.

Liu, Xiaoning *et al.* (2021) 'High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis', *Cell Metabolism*, 33(5), pp. 923-938.e6. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.002.

López-Gallardo, M. *et al.* (2015) 'Neonatal Treatment with a Pegylated Leptin Antagonist Induces Sexually Dimorphic Effects on Neurones and Glial Cells, and on Markers of Synaptic Plasticity in the Developing Rat Hippocampal Formation', *Journal of Neuroendocrinology*, 27(8), pp. 658–669. Available at: https://doi.org/10.1111/jne.12294.

Louwen, F. *et al.* (2024) 'Maternal obesity and placental function: impaired maternal–fetal axis', *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 309(6), pp. 2279–2288. Available at: https://doi.org/10.1007/s00404-024-07462-w.

Luckey, T.D., Mende, T.J. and Pleasants, J. (1954) 'The Physical and Chemical Characterization of Rat's Milk', *The Journal of Nutrition*, 54(3), pp. 345–359. Available at: https://doi.org/10.1093/jn/54.3.345.

Luo, X. *et al.* (2015) 'Leptin Induces a Novel Form of NMDA Receptor-Dependent LTP at Hippocampal Temporoammonic-CA1 Synapses', *eneuro*, 2(3), p. ENEURO.0007-15.2015. Available at: https://doi.org/10.1523/ENEURO.0007-15.2015.

Lynch, C., Chan, C.S. and Drake, A.J. (2017) 'Early life programming and the risk of non-alcoholic fatty liver disease', *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(3), pp. 263–272. Available at: https://doi.org/10.1017/S2040174416000805.

L□pez, M. *et al.* (2005) 'A possible role of neuropeptide Y, agouti-related protein and leptin receptor isoforms in hypothalamic programming by perinatal feeding in the rat', *Diabetologia*, 48(1), pp. 140–148. Available at: https://doi.org/10.1007/s00125-004-1596-z.

Macdonald, I.A. (2016) 'A review of recent evidence relating to sugars, insulin resistance and diabetes', *European Journal of Nutrition*, 55(S2), pp. 17–23. Available at: https://doi.org/10.1007/s00394-016-1340-8.

Madore, C. *et al.* (2020) 'Essential omega-3 fatty acids tune microglial phagocytosis of synaptic elements in the mouse developing brain', *Nature Communications*, 11(1), p. 6133. Available at: https://doi.org/10.1038/s41467-020-19861-z.

MAGIC *et al.* (2010) 'Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index', *Nature Genetics*, 42(11), pp. 937–948. Available at: https://doi.org/10.1038/ng.686.

Magliano, D.J. *et al.* (2021) 'Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(4), pp. 203–211. Available at: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30402-2.

Makino, H. *et al.* (2013) 'Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota', *PloS One*, 8(11), p. e78331. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078331.

Makker, H. (2010) 'Obesity and respiratory diseases', *International Journal of General Medicine*, p. 335. Available at: https://doi.org/10.2147/IJGM.S11926.

Maness, L.M., Banks, W.A. and Kastin, A.J. (2000) 'Persistence of blood-to-brain transport of leptin in obese leptin-deficient and leptin receptor-deficient mice', *Brain Research*, 873(1), pp. 165–167. Available at: https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02520-8.

Mann, D.R. *et al.* (2003) 'Changes in Circulating Leptin, Leptin Receptor, and Gonadal Hormones from Infancy until Advanced Age in Humans', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(7), pp. 3339–3345. Available at: https://doi.org/10.1210/jc.2002-022030.

Manore, M.M. (2005) 'Exercise and the Institute of Medicine Recommendations for Nutrition':, *Current Sports Medicine Reports*, 4(4), pp. 193–198. Available at: https://doi.org/10.1097/01.CSMR.0000306206.72186.00.

Mao, J. *et al.* (2010) 'Contrasting effects of different maternal diets on sexually dimorphic gene expression in the murine placenta', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(12), pp. 5557–5562. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.1000440107.

Marchi, J. *et al.* (2015) 'Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews', *Obesity Reviews*, 16(8), pp. 621–638. Available at: https://doi.org/10.1111/obr.12288.

Markakis, E.A. (2002) 'Development of the neuroendocrine hypothalamus', *Frontiers in Neuroendocrinology*, 23(3), pp. 257–291. Available at: https://doi.org/10.1016/S0091-3022(02)00003-1.

Markowitz, S., Friedman, M.A. and Arent, S.M. (2008) 'Understanding the relation between obesity and depression: Causal mechanisms and implications for treatment.', *Clinical Psychology: Science and Practice*, 15(1), pp. 1–20. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2008.00106.x.

Marques, P. *et al.* (2000) 'Physiology of GnRH and Gonadotrophin Secretion', in K.R. Feingold et al. (eds) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/ (Accessed: 14 April 2025).

Martin, B. *et al.* (2008) 'Conserved and Differential Effects of Dietary Energy Intake on the Hippocampal Transcriptomes of Females and Males', *PLoS ONE*. Edited by R. Mayeux, 3(6), p. e2398. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002398.

Maslin, K. *et al.* (2024) 'What is known about the use of weight loss medication in women with overweight/obesity on fertility and reproductive health outcomes? A scoping review', *Clinical Obesity*, 14(6), p. e12690. Available at: https://doi.org/10.1111/cob.12690.

Masood, B. and Moorthy, M. (2023) 'Causes of obesity: a review', *Clinical Medicine*, 23(4), pp. 284–291. Available at: https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0168.

Masuzaki, H. *et al.* (1997) 'Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans', *Nature Medicine*, 3(9), pp. 1029–1033. Available at: https://doi.org/10.1038/nm0997-1029.

Matsuda, J. *et al.* (1999) 'Developmental Changes in Long-Form Leptin Receptor Expression and Localization in Rat Brain', *Endocrinology*, 140(11), pp. 5233–5238. Available at: https://doi.org/10.1210/endo.140.11.7152.

Maukonen, M., Männistö, S. and Tolonen, H. (2018) 'A comparison of measured versus self-reported anthropometrics for assessing obesity in adults: a literature review', *Scandinavian Journal of Public Health*, 46(5), pp. 565–579. Available at: https://doi.org/10.1177/1403494818761971.

Maymó, J.L. *et al.* (2011) 'Review: Leptin gene expression in the placenta – Regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival', *Placenta*, 32, pp. S146–S153. Available at: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.01.004.

Mazon, J.N. *et al.* (2017) 'The impact of obesity on neurodegenerative diseases', *Life Sciences*, 182, pp. 22–28. Available at: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.002.

McGillick, E.V. *et al.* (2017) 'Maternal obesity mediated predisposition to respiratory complications at birth and in later life: understanding the implications of the obesogenic intrauterine environment', *Paediatric Respiratory Reviews*, 21, pp. 11–18. Available at: https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.10.003.

McGregor, G. and Harvey, J. (2019) 'Leptin Regulation of Synaptic Function at Hippocampal TA-CA1 and SC-CA1 Synapses: Implications for Health and Disease', *Neurochemical Research*, 44(3), pp. 650–660. Available at: https://doi.org/10.1007/s11064-017-2362-1.

Medina, I. *et al.* (2014) 'Current view on the functional regulation of the neuronal K+-Cl– cotransporter KCC2', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8. Available at: https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00027.

Mela, V. *et al.* (2012) 'Neonatal Treatment with a Pegylated Leptin Antagonist has a Sexually Dimorphic Effect on Hypothalamic Trophic Factors and Neuropeptide Levels', *Journal of Neuroendocrinology*, 24(5), pp. 756–765. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02279.x.

Mela, V. *et al.* (2015) 'Blockage of the Neonatal Leptin Surge Affects the Gene Expression of Growth Factors, Glial Proteins, and Neuropeptides Involved in the Control of Metabolism and Reproduction in Peripubertal Male and Female Rats', *Endocrinology*, 156(7), pp. 2571–2581. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2014-1981.

Mendes-da-Silva, C. *et al.* (2014) 'Maternal high-fat diet during pregnancy or lactation changes the somatic and neurological development of the offspring', *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(2), pp. 136–144. Available at: https://doi.org/10.1590/0004-282X20130220.

Mercer, J.G. *et al.* (1996) 'Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization', *FEBS Letters*, 387(2–3), pp. 113–116. Available at: https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00473-5.

Minokoshi, Y. *et al.* (2004) 'AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus', *Nature*, 428(6982), pp. 569–574. Available at: https://doi.org/10.1038/nature02440.

Mistry, A.M., Swick, A. and Romsos, D.R. (1999) 'Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice', *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 277(3), pp. R742–R747. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.3.R742.

Mitanchez, D. and Chavatte-Palmer, P. (2018) 'Review shows that maternal obesity induces serious adverse neonatal effects and is associated with childhood obesity in their offspring', *Acta Paediatrica*, 107(7), pp. 1156–1165. Available at: https://doi.org/10.1111/apa.14269.

Mizera, J. *et al.* (2021) 'Maternal high-sugar diet results in NMDA receptors abnormalities and cognitive impairment in rat offspring', *The FASEB Journal*, 35(5). Available at: https://doi.org/10.1096/fj.202002691R.

Mizera, J. *et al.* (2022) 'Maternal High-Fat diet During Pregnancy and Lactation Disrupts NMDA Receptor Expression and Spatial Memory in the Offspring', *Molecular Neurobiology*, 59(9), pp. 5695–5721. Available at: https://doi.org/10.1007/s12035-022-02908-1.

Moazzam, S. *et al.* (2021) 'Effects of high fat diet-induced obesity and pregnancy on prepartum and postpartum maternal mouse behavior', *Psychoneuroendocrinology*, 126, p. 105147. Available at: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105147.

Montague, C.T. *et al.* (1997) 'Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans', *Nature*, 387(6636), pp. 903–908. Available at: https://doi.org/10.1038/43185.

Moore, L.L. *et al.* (2000) 'A Prospective Study of the Risk of Congenital Defects Associated with Maternal Obesity and Diabetes Mellitus':, *Epidemiology*, 11(6), pp. 689–694. Available at: https://doi.org/10.1097/00001648-200011000-00013.

Moore, Y.E. *et al.* (2019) 'Developmental Regulation of KCC2 Phosphorylation Has Long-Term Impacts on Cognitive Function', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, p. 173. Available at: https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00173.

Morrison, S.F., Madden, C.J. and Tupone, D. (2014) 'Central Neural Regulation of Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Energy Expenditure', *Cell Metabolism*, 19(5), pp. 741–756. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.007.

Mort, E.J. *et al.* (2023) 'Age and an obesogenic diet affect mouse behaviour in a sex-dependent manner', *European Journal of Neuroscience*, 58(2), pp. 2451–2468. Available at: https://doi.org/10.1111/ejn.16070.

Morton, G.J. *et al.* (2005) 'Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons', *Cell Metabolism*, 2(6), pp. 411–420. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.10.009.

Moult, P.R. and Harvey, J. (2011) 'NMDA receptor subunit composition determines the polarity of leptin-induced synaptic plasticity', *Neuropharmacology*, 61(5–6), pp. 924–936. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.06.021.

Moult, P.R., Milojkovic, B. and Harvey, J. (2009) 'Leptin reverses long-term potentiation at hippocampal CA1 synapses', *Journal of Neurochemistry*, 108(3), pp. 685–696. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05810.x.

Mounzih, K., Lu, R. and Chehab, F.F. (1997) 'Leptin Treatment Rescues the Sterility of Genetically Obese ob/ob Males*', *Endocrinology*, 138(3), pp. 1190–1193. Available at: https://doi.org/10.1210/endo.138.3.5024.

Münzberg, H. *et al.* (2024) 'History and future of leptin: Discovery, regulation and signaling', *Metabolism*, 161, p. 156026. Available at: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156026.

Myers, M.G. *et al.* (2012) 'Challenges and Opportunities of Defining Clinical Leptin Resistance', *Cell Metabolism*, 15(2), pp. 150–156. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.002.

Näslund, E. *et al.* (2000) 'Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men', *Journal of Internal Medicine*, 248(4), pp. 299–308. Available at: https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00737.x.

Neri, C. and Edlow, A.G. (2015) 'Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(2), p. a026591. Available at: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026591.

Niciu, M.J., Kelmendi, B. and Sanacora, G. (2012) 'Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system', *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 100(4), pp. 656–664. Available at: https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.08.008.

Niculescu, M.D. and Lupu, D.S. (2009) 'High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development', *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 27(7), pp. 627–633. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.08.005.

Niswender, K.D. *et al.* (2001) 'Key enzyme in leptin-induced anorexia', *Nature*, 413(6858), pp. 794–795. Available at: https://doi.org/10.1038/35101657.

O'Donnell, C.P. *et al.* (2000) 'Leptin, obesity, and respiratory function', *Respiration Physiology*, 119(2–3), pp. 163–170. Available at: https://doi.org/10.1016/S0034-5687(99)00111-5.

O'Dwyer, V. *et al.* (2013) 'Maternal obesity and induction of labor', *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 92(12), pp. 1414–1418. Available at: https://doi.org/10.1111/aogs.12263.

Oh, W.C. *et al.* (2016) 'De novo synaptogenesis induced by GABA in the developing mouse cortex', *Science*, 353(6303), pp. 1037–1040. Available at: https://doi.org/10.1126/science.aaf5206.

O'Malley, D. *et al.* (2007) 'Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology', *Molecular and Cellular Neuroscience*, 35(4), pp. 559–572. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.05.001.

on behalf of the Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group *et al.* (2019) 'Female infertility: which role for obesity?', *International Journal*

of Obesity Supplements, 9(1), pp. 65–72. Available at: https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1.

Ornellas, F. *et al.* (2020) 'Sex-linked changes and high cardiovascular risk markers in the mature progeny of father, mother, or both father and mother consuming a high-fructose diet', *Nutrition*, 71, p. 110612. Available at: https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110612.

Osborn, O. and Olefsky, J.M. (2012) 'The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease', *Nature Medicine*, 18(3), pp. 363–374. Available at: https://doi.org/10.1038/nm.2627.

Otero, M. *et al.* (2006) 'Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin', *Rheumatology*, 45(8), pp. 944–950. Available at: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel157.

Page, K.C., Jones, E.K. and Anday, E.K. (2014) 'Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function', *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(8), pp. R527–R537. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00319.2013.

Pan, W. *et al.* (2008) 'Astrocyte Leptin Receptor (ObR) and Leptin Transport in Adult-Onset Obese Mice', *Endocrinology*, 149(6), pp. 2798–2806. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2007-1673.

Panchal, S.K. and Brown, L. (2011) 'Rodent Models for Metabolic Syndrome Research', *BioMed Research International*. Edited by A. Vecchione, 2011(1), p. 351982. Available at: https://doi.org/10.1155/2011/351982.

Park, H. and Poo, M. (2013) 'Neurotrophin regulation of neural circuit development and function', *Nature Reviews Neuroscience*, 14(1), pp. 7–23. Available at: https://doi.org/10.1038/nrn3379.

Peleg-Raibstein, D., Luca, E. and Wolfrum, C. (2012) 'Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood', *Behavioural Brain Research*, 233(2), pp. 398–404. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.027.

Peng, J., Yin, L. and Wang, X. (2021) 'Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise', *Hormones and Behavior*, 133, p. 105006. Available at: https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2021.105006.

Perrini, S. *et al.* (2008) 'Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion, and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells', *Diabetologia*, 51(1), pp. 155–164. Available at: https://doi.org/10.1007/s00125-007-0841-7.

Perrot-Sinal, T.S. *et al.* (2007) 'Sex Differences in the Chloride Cotransporters, NKCC1 and KCC2, in the Developing Hypothalamus', *Journal of Neuroendocrinology*, 19(4), pp. 302–308. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01530.x.

Phelps, N.H. *et al.* (2024) 'Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults', *The Lancet*, 403(10431), pp. 1027–1050. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2.

Pinto, S. *et al.* (2004) 'Rapid Rewiring of Arcuate Nucleus Feeding Circuits by Leptin', *Science*, 304(5667), pp. 110–115. Available at: https://doi.org/10.1126/science.1089459.

Plows, J.F. *et al.* (2018) 'The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), p. 3342. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms19113342.

Porter, S.A. *et al.* (2009) 'Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue: A Protective Fat Depot?', *Diabetes Care*, 32(6), pp. 1068–1075. Available at: https://doi.org/10.2337/dc08-2280.

Power, C. and Thomas, C. (2011) 'Changes in BMI, Duration of Overweight and Obesity, and Glucose Metabolism: 45 Years of Follow-up of a Birth Cohort', *Diabetes Care*, 34(9), pp. 1986–1991. Available at: https://doi.org/10.2337/dc10-1482.

Prolo, P., Wong, M.-L. and Licinio, J. (1998) 'Leptin', *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 30(12), pp. 1285–1290. Available at: https://doi.org/10.1016/S1357-2725(98)00094-6.

Puttabyatappa, M., Sargis, R.M. and Padmanabhan, V. (2020) 'Developmental programming of insulin resistance: are androgens the culprits?', *Journal of Endocrinology*, 245(3), pp. R23–R48. Available at: https://doi.org/10.1530/JOE-20-0044.

Raghavan, R. *et al.* (2018) 'Fetal and Infancy Growth Pattern, Cord and Early Childhood Plasma Leptin, and Development of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort', *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(10), pp. 1416–1431. Available at: https://doi.org/10.1002/aur.2011.

Raghavan, R. and Wang, X. (2024) 'Early Life Origins of Neurodevelopmental Disabilities in the Boston Birth Cohort: Research findings and future directions', *Precision Nutrition*, 3(1), p. e00062.

Rahmouni, K. *et al.* (2009) 'Hypothalamic ERK Mediates the Anorectic and Thermogenic Sympathetic Effects of Leptin', *Diabetes*, 58(3), pp. 536–542. Available at: https://doi.org/10.2337/db08-0822.

Rajan, T. and Menon, V. (2017) 'Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies', *Journal of Postgraduate Medicine*, 63(3), pp. 182–190. Available at: https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_712_16.

Rautureau, G.J.P. *et al.* (2021) 'Dietary obesity in mice is associated with lipid deposition and metabolic shifts in the lungs sharing features with the liver', *Scientific Reports*, 11(1), p. 8712. Available at: https://doi.org/10.1038/s41598-021-88097-8.

Rees, D.A. and Alcolado, J.C. (2005) 'Animal models of diabetes mellitus', *Diabetic Medicine*, 22(4), pp. 359–370. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x.

Rezai-Zadeh, K. *et al.* (2014) 'Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and body weight, but not food intake', *Molecular Metabolism*, 3(7), pp. 681–693. Available at: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.07.008.

Riffault, B. *et al.* (2018) 'Pro-Brain-Derived Neurotrophic Factor (proBDNF)-Mediated p75NTR Activation Promotes Depolarizing Actions of GABA and Increases Susceptibility to Epileptic Seizures', *Cerebral Cortex*, 28(2), pp. 510–527. Available at: https://doi.org/10.1093/cercor/bhw385.

Rinaldi, T. *et al.* (2007) 'Elevated NMDA receptor levels and enhanced postsynaptic long-term potentiation induced by prenatal exposure to valproic acid', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(33), pp. 13501–13506. Available at: https://doi.org/10.1073/pnas.0704391104.

Rinaldi, T., Perrodin, C. and Markram, H. (2008) 'Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic Acid animal model of autism', *Frontiers in Neural Circuits*, 2, p. 4. Available at: https://doi.org/10.3389/neuro.04.004.2008.

Rincel, M. *et al.* (2018) 'Maternal high-fat diet and early life stress differentially modulate spine density and dendritic morphology in the medial prefrontal cortex of juvenile and adult rats', *Brain Structure and Function*, 223(2), pp. 883–895. Available at: https://doi.org/10.1007/s00429-017-1526-8.

Rivera, H.M., Christiansen, K.J. and Sullivan, E.L. (2015) 'The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders', *Frontiers in Neuroscience*, 9. Available at: https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00194.

Robb, J.-L. *et al.* (2017) 'A maternal diet high in saturated fat impairs offspring hippocampal function in a sex-specific manner', *Behavioural Brain Research*, 326, pp. 187–199. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.02.049.

Roberts, J.M. and Gammill, H.S. (2005) 'Preeclampsia: Recent Insights', *Hypertension*, 46(6), pp. 1243–1249. Available at: https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000188408.49896.c5.

Rodgers, R.J. *et al.* (2002) 'Orexins and appetite regulation', *Neuropeptides*, 36(5), pp. 303–325. Available at: https://doi.org/10.1016/S0143-4179(02)00085-9.

Rodriguez, A. (2010) 'Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children', *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(2), pp. 134–143. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02133.x.

Rodriguez, E. *et al.* (2005) 'Hypothalamic Tanycytes: A Key Component of Brain–Endocrine Interaction', *International Review of Cytology*, 247, pp. 89–164. Available at: https://doi.org/10.1016/S0074-7696(05)47003-5.

Rodríguez-Cruz, M. *et al.* (2016) 'Leptin and metabolic syndrome in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy', *Acta Neurologica Scandinavica*, 133(4), pp. 253–260. Available at: https://doi.org/10.1111/ane.12450.

Rogers, R.C., McDougal, D.H. and Hermann, G.E. (2011) 'Leptin amplifies the action of thyrotropin-releasing hormone in the solitary nucleus: an in vitro calcium imaging study', *Brain Research*, 1385, pp. 47–55. Available at: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.02.029.

Rolf, L.H. *et al.* (1993) 'Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(5), pp. 312–316. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03378.x.

Rosario, F.J. *et al.* (2015) 'Increased placental nutrient transport in a novel mouse model of maternal obesity with fetal overgrowth', *Obesity*, 23(8), pp. 1663–1670. Available at: https://doi.org/10.1002/oby.21165.

Roseboom, T., De Rooij, S. and Painter, R. (2006) 'The Dutch famine and its long-term consequences for adult health', *Early Human Development*, 82(8), pp. 485–491. Available at: https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001.

Rossmeisl, M. *et al.* (2003) 'Variation in Type 2 Diabetes-Related Traits in Mouse Strains Susceptible to Diet-Induced Obesity', *Diabetes*, 52(8), pp. 1958–1966. Available at: https://doi.org/10.2337/diabetes.52.8.1958.

Roubertoux, P.L., Ghata, A. and Carlier, M. (2018) 'Measuring Preweaning Sensorial and Motor Development in the Mouse', *Current Protocols in Mouse Biology*, 8(1), pp. 54–78. Available at: https://doi.org/10.1002/cpmo.41.

Roux, S. *et al.* (2018) 'Maturation of GABAergic Transmission in Cerebellar Purkinje Cells Is Sex Dependent and Altered in the Valproate Model of Autism', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, p. 232. Available at: https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00232.

Rutter, M. (2000) '[No title found]', *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(1), pp. 3–14. Available at: https://doi.org/10.1023/A:1005113900068.

Saad, M.F. *et al.* (1998) 'Diurnal and Ultradian Rhythmicity of Plasma Leptin: Effects of Gender and Adiposity[1]', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(2), pp. 453–459. Available at: https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4532.

Saben, J.L., Asghar, Z., *et al.* (2016) 'Excess Maternal Fructose Consumption Increases Fetal Loss and Impairs Endometrial Decidualization in Mice', *Endocrinology*, 157(2), pp. 956–968. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2015-1618.

Saben, J.L., Boudoures, A.L., *et al.* (2016) 'Maternal Metabolic Syndrome Programs Mitochondrial Dysfunction via Germline Changes across Three Generations', *Cell Reports*, 16(1), pp. 1–8. Available at: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.065.

Sáinz, N. *et al.* (2012) 'Leptin Reduces the Expression and Increases the Phosphorylation of the Negative Regulators of GLUT4 Traffic TBC1D1 and TBC1D4 in Muscle of ob/ob Mice',

PLoS ONE. Edited by G. Sesti, 7(1), p. e29389. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029389.

Saladin, R. *et al.* (1995) 'Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration', *Nature*, 377(6549), pp. 527–528. Available at: https://doi.org/10.1038/377527a0.

Samà, M., Musillo, C. and Cirulli, F. (2025) 'Counteracting the effects of maternal obesity on offspring neurodevelopment through Omega-3-based nutritional strategies', *Neuroscience*, 566, pp. 142–148. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.12.041.

Samuelsson, A.-M. *et al.* (2013) 'Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension, and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring', *Frontiers in Physiology*, 4. Available at: https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00014.

Sanchez, C.E. *et al.* (2018) 'Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis', *Obesity Reviews*, 19(4), pp. 464–484. Available at: https://doi.org/10.1111/obr.12643.

Sapey-Triomphe, L. *et al.* (2019) 'Tactile hypersensitivity and GABA concentration in the sensorimotor cortex of adults with autism', *Autism Research*, 12(4), pp. 562–575. Available at: https://doi.org/10.1002/aur.2073.

Schaab, M. and Kratzsch, J. (2015) 'The soluble leptin receptor', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(5), pp. 661–670. Available at: https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.08.002.

Schaefer, C.A. *et al.* (2000) 'Maternal Prepregnant Body Mass and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring', *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), pp. 275–286. Available at: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033452.

Schoeller, D.A. *et al.* (1997) 'Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing', *The Journal of Clinical Investigation*, 100(7), pp. 1882–1887. Available at: https://doi.org/10.1172/JCI119717.

Schoettl, T., Fischer, I.P. and Ussar, S. (2018) 'Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function', *Journal of Experimental Biology*. Edited by R.K. Suarez and H.H. Hoppeler, 221(Suppl_1), p. jeb162958. Available at: https://doi.org/10.1242/jeb.162958.

Schubring, C. *et al.* (1999) 'Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight', *Clinical Endocrinology*, 51(2), pp. 199–204. Available at: https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00761.x.

Sebire, N. *et al.* (2001) 'Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London', *International Journal of Obesity*, 25(8), pp. 1175–1182. Available at: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670.

Segovia, S.A., Vickers, M.H. and Reynolds, C.M. (2017) 'The impact of maternal obesity on inflammatory processes and consequences for later offspring health outcomes', *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(5), pp. 529–540. Available at: https://doi.org/10.1017/S2040174417000204.

Sermondade, N. *et al.* (2019) 'Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis', *Human Reproduction Update*, 25(4), pp. 439–451. Available at: https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011.

Serradeil-Le Gal, C. *et al.* (1997) 'Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney', *FEBS Letters*, 404(2–3), pp. 185–191. Available at: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00125-7.

Shek, E.W., Brands, M.W. and Hall, J.E. (1998) 'Chronic Leptin Infusion Increases Arterial Pressure', *Hypertension*, 31(1), pp. 409–414. Available at: https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.1.409.

Siersbæk, M.S. *et al.* (2020) 'C57BL/6J substrain differences in response to high-fat diet intervention', *Scientific Reports*, 10(1), p. 14052. Available at: https://doi.org/10.1038/s41598-020-70765-w.

Skibicka, K.P. and Grill, H.J. (2009) 'Hindbrain Leptin Stimulation Induces Anorexia and Hyperthermia Mediated by Hindbrain Melanocortin Receptors', *Endocrinology*, 150(4), pp. 1705–1711. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2008-1316.

Skowronski, A.A. *et al.* (2022) 'The postnatal leptin surge in mice is variable in both time and intensity and reflects nutritional status', *International Journal of Obesity*, 46(1), pp. 39–49. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-021-00957-5.

Slack, E., Brandon, H. and Heslehurst, N. (2018) 'Obesity and Pregnancy', in *Practical Guide to Obesity Medicine*. Elsevier, pp. 143–151. Available at: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48559-3.00013-0.

Smith, J. *et al.* (2009) 'Effects of Maternal Surgical Weight Loss in Mothers on Intergenerational Transmission of Obesity', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(11), pp. 4275–4283. Available at: https://doi.org/10.1210/jc.2009-0709.

Solovyova, N. *et al.* (2009) 'Bi-directional modulation of fast inhibitory synaptic transmission by leptin', *Journal of Neurochemistry*, 108(1), pp. 190–201. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05751.x.

Speakman, J.R. (2019) 'Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity', *International Journal of Obesity*, 43(8), pp. 1491–1492. Available at: https://doi.org/10.1038/s41366-019-0363-7.

Stothard, K.J. *et al.* (2009) 'Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis', *JAMA*, 301(6), p. 636. Available at: https://doi.org/10.1001/jama.2009.113.

Stott, N.L. and Marino, J.S. (2020) 'High Fat Rodent Models of Type 2 Diabetes: From Rodent to Human', *Nutrients*, 12(12), p. 3650. Available at: https://doi.org/10.3390/nu12123650.

Strobel, A. *et al.* (1998) 'A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity', *Nature Genetics*, 18(3), pp. 213–215. Available at: https://doi.org/10.1038/ng0398-213.

Sun, C., Zhang, L. and Chen, G. (2013) 'An unexpected role of neuroligin-2 in regulating KCC2 and GABA functional switch', *Molecular Brain*, 6(1), p. 23. Available at: https://doi.org/10.1186/1756-6606-6-23.

Susic, D. and Varagic, J. (2017) 'Obesity', *Medical Clinics of North America*, 101(1), pp. 139–157. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.008.

Takahashi, M., Ikemoto, S. and Ezaki, O. (1999) 'Effect of the Fat/Carbohydrate Ratio in the Diet on Obesity and Oral Glucose Tolerance in C57BL/6J Mice.', *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 45(5), pp. 583–593. Available at: https://doi.org/10.3177/jnsv.45.583.

Talukdar, P.M. *et al.* (2020) 'Maternal Immune Activation Causes Schizophrenia-like Behaviors in the Offspring through Activation of Immune-Inflammatory, Oxidative and Apoptotic Pathways, and Lowered Antioxidant Defenses and Neuroprotection', *Molecular Neurobiology*, 57(10), pp. 4345–4361. Available at: https://doi.org/10.1007/s12035-020-02028-8.

Tan, C.L. and Knight, Z.A. (2018) 'Regulation of Body Temperature by the Nervous System', *Neuron*, 98(1), pp. 31–48. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.022.

Tanaka, T., Saito, H. and Matsuki, N. (1997) 'Inhibition of $GABA_A$ Synaptic Responses by Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Rat Hippocampus', *The Journal of Neuroscience*, 17(9), pp. 2959–2966. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-09-02959.1997.

Tartaglia, L.A. *et al.* (1995) 'Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R', *Cell*, 83(7), pp. 1263–1271. Available at: https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90151-5.

The DDD Study *et al.* (2014) 'Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism', *Nature*, 515(7526), pp. 209–215. Available at: https://doi.org/10.1038/nature13772.

Thompson, A.L. and Bentley, M.E. (2013) 'The critical period of infant feeding for the development of early disparities in obesity', *Social Science & Medicine*, 97, pp. 288–296. Available at: https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.12.007.

Tian, Q. *et al.* (2020) 'All-cause mortality in metabolically healthy individuals was not predicted by overweight and obesity', *JCI insight*, 5(16), pp. e136982, 136982. Available at: https://doi.org/10.1172/jci.insight.136982.

Tobar-Bernal, F.A., Zamudio, S.R. and Quevedo-Corona, L. (2021) 'The high-fructose intake of dams during pregnancy and lactation exerts sex-specific effects on adult rat offspring

metabolism', *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 12(3), pp. 411–419. Available at: https://doi.org/10.1017/S2040174420000501.

Tomimatsu, T. *et al.* (1997) 'Increase of Mouse Leptin Production by Adipose Tissue after Midpregnancy: Gestational Profile of Serum Leptin Concentration', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 240(1), pp. 213–215. Available at: https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7638.

Tonkiss, J. *et al.* (2003) 'Ultrasonic call characteristics of rat pups are altered following prenatal malnutrition', *Developmental Psychobiology*, 43(2), pp. 90–101. Available at: https://doi.org/10.1002/dev.10124.

Toop, C.R. *et al.* (2017) 'Impact of perinatal exposure to sucrose or high fructose corn syrup (HFCS-55) on adiposity and hepatic lipid composition in rat offspring', *The Journal of Physiology*, 595(13), pp. 4379–4398. Available at: https://doi.org/10.1113/JP274066.

Torres Irizarry, V.C. *et al.* (2022) 'Hypothalamic Estrogen Signaling and Adipose Tissue Metabolism in Energy Homeostasis', *Frontiers in Endocrinology*, 13, p. 898139. Available at: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.898139.

Tozuka, Y. *et al.* (2010) 'Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring', *Neurochemistry International*, 57(3), pp. 235–247. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015.

Trayhurn, P. (2017) 'Origins and early development of the concept that brown adipose tissue thermogenesis is linked to energy balance and obesity', *Biochimie*, 134, pp. 62–70. Available at: https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.09.007.

Turnbaugh, P.J. *et al.* (2008) 'Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome', *Cell Host & Microbe*, 3(4), pp. 213–223. Available at: https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015.

Uçar, B. *et al.* (2000) 'Breast Milk Leptin Concentrations in Initial and Terminal Milk Samples: Relationships to Maternal and Infant Plasma Leptin Concentrations, Adiposity, Serum Glucose, Insulin, Lipid and Lipoprotein Levels', *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 13(2). Available at: https://doi.org/10.1515/JPEM.2000.13.2.149.

Udagawa, J. *et al.* (2000) 'Expression of the long form of leptin receptor (Ob-Rb) mRNA in the brain of mouse embryos and newborn mice', *Brain Research*, 868(2), pp. 251–258. Available at: https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02334-9.

Udagawa, J. *et al.* (2006) 'The Role of Leptin in the Development of the Cerebral Cortex in Mouse Embryos', *Endocrinology*, 147(2), pp. 647–658. Available at: https://doi.org/10.1210/en.2005-0791.

Upadhyay, J. *et al.* (2018) 'Obesity as a Disease', *Medical Clinics of North America*, 102(1), pp. 13–33. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004.

Urbonaite, G. *et al.* (2022) 'The impact of maternal high-fat diet on offspring neurodevelopment', *Frontiers in Neuroscience*, 16, p. 909762. Available at: https://doi.org/10.3389/fnins.2022.909762.

Valassi, E., Scacchi, M. and Cavagnini, F. (2008) 'Neuroendocrine control of food intake', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(2), pp. 158–168. Available at: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004.

Valleau, J.C. and Sullivan, E.L. (2014) 'The impact of leptin on perinatal development and psychopathology', *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 61–62, pp. 221–232. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2014.05.001.

Van Lieshout, R.J. (2013) 'Role of maternal adiposity prior to and during pregnancy in cognitive and psychiatric problems in offspring', *Nutrition Reviews*, 71, pp. S95–S101. Available at: https://doi.org/10.1111/nure.12059.

Van Lieshout, R.J., Robinson, M. and Boyle, M.H. (2013) 'Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index and Internalizing and Externalizing Problems in Offspring', *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(3), pp. 151–159. Available at: https://doi.org/10.1177/070674371305800305.

Vargas-Aguirre, P. *et al.* (2020) 'Comparison of leptin levels in neonates born to mothers with high or low gestational weight gain', *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(4), pp. 517–523. Available at: https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0356.

Veenstra-Vanderweele, J. and Cook, E.H. (2003) 'Genetics of Childhood Disorders: XLVI. Autism, Part 5: Genetics of Autism', *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(1), pp. 116–118. Available at: https://doi.org/10.1097/00004583-200301000-00018.

Ventura, A.K., Phelan, S. and Silva Garcia, K. (2021) 'Maternal Diet During Pregnancy and Lactation and Child Food Preferences, Dietary Patterns, and Weight Outcomes: a Review of Recent Research', *Current Nutrition Reports*, 10(4), pp. 413–426. Available at: https://doi.org/10.1007/s13668-021-00366-0.

Verdot, C. (no date) 'CORPULENCE DES ENFANTS ET DES ADULTES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2015. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN ET ÉVOLUTION DEPUIS 2006 / CHILDREN AND ADULTS BODY MASS INDEX IN FRANCE IN 2015. RESULTS OF THE ESTEBAN STUDY AND TRENDS'.

Vicario-Abejón, C. *et al.* (1998) 'Neurotrophins Induce Formation of Functional Excitatory and Inhibitory Synapses between Cultured Hippocampal Neurons', *The Journal of Neuroscience*, 18(18), pp. 7256–7271. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-18-07256.1998.

Voerman, E. *et al.* (2019) 'Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis', *PLOS*

Medicine. Edited by R.C.W. Ma, 16(2), p. e1002744. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002744.

Vogt, M.C. *et al.* (2014) 'Neonatal Insulin Action Impairs Hypothalamic Neurocircuit Formation in Response to Maternal High-Fat Feeding', *Cell*, 156(3), pp. 495–509. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.008.

Wang, D. *et al.* (2021) 'Maternal high sugar and fat diet benefits offspring brain function via targeting on the gut–brain axis', *Aging*, 13(7), pp. 10240–10274. Available at: https://doi.org/10.18632/aging.202787.

Wang, D.D. and Kriegstein, A.R. (2008) 'GABA Regulates Excitatory Synapse Formation in the Neocortex via NMDA Receptor Activation', *The Journal of Neuroscience*, 28(21), pp. 5547–5558. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5599-07.2008.

Wang, Y. *et al.* (2016) 'Maternal Body Mass Index and Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Meta-analysis', *Scientific Reports*, 6(1), p. 34248. Available at: https://doi.org/10.1038/srep34248.

Wauman, J., Zabeau, L. and Tavernier, J. (2017) 'The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected?', *Frontiers in Endocrinology*, 8. Available at: https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00030.

Weber, E.M. *et al.* (2016) 'Do Laboratory Mouse Females that Lose Their Litters Behave Differently around Parturition?', *PLOS ONE*. Edited by K.R. Pritchett-Corning, 11(8), p. e0161238. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161238.

Weindl, A. and Sofroniew, M.V. (1981) 'Relation of neuropeptides to mammalian circumventricular organs', *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 28, pp. 303–320.

West, D.B. *et al.* (1992) 'Dietary obesity in nine inbred mouse strains', *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 262(6), pp. R1025–R1032. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpregu.1992.262.6.R1025.

White, C.L. *et al.* (2009) 'HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and -independent mechanisms', *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 296(2), pp. E291-299. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpendo.90513.2008.

Witek, K., Wydra, K. and Filip, M. (2022) 'A High-Sugar Diet Consumption, Metabolism and Health Impacts with a Focus on the Development of Substance Use Disorder: A Narrative Review', *Nutrients*, 14(14), p. 2940. Available at: https://doi.org/10.3390/nu14142940.

Wöhr, M. and Schwarting, R.K.W. (2008) 'Maternal care, isolation-induced infant ultrasonic calling, and their relations to adult anxiety-related behavior in the rat.', *Behavioral Neuroscience*, 122(2), pp. 310–330. Available at: https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.2.310.

Xu, G. *et al.* (2011) 'Late development of the GABAergic system in the human cerebral cortex and white matter', *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(10), pp. 841–858. Available at: https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31822f471c.

Xu, H. *et al.* (2018) 'Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), p. 128. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms20010128.

Yamamoto, J.M. *et al.* (2018) 'Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight', *Diabetes Care*, 41(7), pp. 1346–1361. Available at: https://doi.org/10.2337/dc18-0102.

Yenkoyan, K., Mkhitaryan, M. and Bjørklund, G. (2024) 'Environmental Risk Factors in Autism Spectrum Disorder: ANarrative Review', *Current Medicinal Chemistry*, 31(17), pp. 2345–2360. Available at: https://doi.org/10.2174/0109298673252471231121045529.

Yoo, S. *et al.* (2019) 'Tanycyte-Independent Control of Hypothalamic Leptin Signaling', *Frontiers in Neuroscience*, 13, p. 240. Available at: https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00240.

Yu, S. *et al.* (2016) 'Glutamatergic Preoptic Area Neurons That Express Leptin Receptors Drive Temperature-Dependent Body Weight Homeostasis', *The Journal of Neuroscience*, 36(18), pp. 5034–5046. Available at: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0213-16.2016.

Yuan, F. *et al.* (2018) 'Leptin Signaling in the Carotid Body Regulates a Hypoxic Ventilatory Response Through Altering TASK Channel Expression', *Frontiers in Physiology*, 9, p. 249. Available at: https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00249.

Zabolotny, J.M. *et al.* (2002) 'PTP1B Regulates Leptin Signal Transduction In Vivo', *Developmental Cell*, 2(4), pp. 489–495. Available at: https://doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00148-X.

Zargaraan, A. *et al.* (2016) 'Effect of Substitution of Sugar by High Fructose Corn Syrup on the Physicochemical Properties of Bakery and Dairy Products: A Review', *Nutrition and Food Sciences Research*, 3(4), pp. 3–11. Available at: https://doi.org/10.18869/acadpub.nfsr.3.4.3.

Zhang, F. *et al.* (1997) 'Crystal structure of the obese protein Ieptin-E100', *Nature*, 387(6629), pp. 206–209. Available at: https://doi.org/10.1038/387206a0.

Zhang, Y. *et al.* (1994) 'Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue', *Nature*, 372(6505), pp. 425–432. Available at: https://doi.org/10.1038/372425a0.

Zhang, Y. *et al.* (2002) 'Determinants of leptin gene expression in fat depots of lean mice', *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 282(1), pp. R226–R234. Available at: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00392.2001.

Zhang, Y. and Giovannucci, E.L. (2023) 'Ultra-processed foods and health: a comprehensive review', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(31), pp. 10836–10848. Available at: https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2084359.

Zhao, H. *et al.* (2021) 'GABAergic System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, p. 781327. Available at: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.781327.

Zieba, J. *et al.* (2019) 'Long-term behavioural effects of maternal obesity in C57BL/6J mice', *Physiology & Behavior*, 199, pp. 306–313. Available at: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.11.004.

Zwick, R.K. *et al.* (2018) 'Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue', *Cell Metabolism*, 27(1), pp. 68–83. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.002.