

Effet de l'hyperglycémie maternelle et de la composition du lait sur la programmation métabolique hépatique et pancréatique de la descendance : étude expérimentale chez le rat.

Bobin Paul¹, Castellano Blandine¹, de Coppet Pierre¹, Grit Isabelle¹, Massias Corentin¹, David-Sochard Agnès¹, Chloé Cloteau^{2,3}, Axel Raux⁴, Darmaun Dominique¹, Le Dréan Gwenola¹, Alexandre-Gouabau Marie-Cécile¹.

1. Nantes Université, INRAE, UMR 1280, PhAN, CRNH-OUEST, IMAD, F-44000 Nantes, France.
2. Nantes Université, CNRS, INSERM, L'institut du Thorax, Nantes, France
3. Nantes Université, CHU Nantes, Inserm, CNRS, SFR Santé
4. Oniris, INRAE, LABERCA, 44300 Nantes, France

Contexte : Le diabète gestationnel (DG) est un facteur de risque majeur de la programmation métabolique de la descendance, augmentant leur vulnérabilité au diabète de type 2 (DT2) et à la maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD). Si les bénéfices de l'allaitement sont bien établis, leur modulation dans un contexte de DG reste peu étudiée.

Objectifs : Evaluer l'impact de la composition du lait maternel associée à une hyperglycémie maternelle sur la maturation des cellules β pancréatiques et l'homéostasie hépatique des descendants selon leur sexe.

Méthodes : Selon la directive 2010/63/UE et les 3Rs, un modèle murin de DG a été développé par exposition à un régime riche en graisses et en sucres (HFHS), soit restreinte à la gestation (4HFHS), soit prolongé jusqu'à la lactation (7HFHS), comparé à un groupe témoin euglycémique (CTL). Des adoptions croisées à la naissance ont permis de dissocier les effets de la gestation par rapport à la lactation. Le lait a été caractérisé au JPN1 et JPN14 (métabolome et lipidome). L'impact sur la progéniture a été évalué à différents âges (naissance, JPN8, JPN14, JPN220 en réponse à un régime Western-diet) à l'aide de tests métaboliques (test de tolérance au glucose oral

(OGTT), clamp euglycémique-hyperinsulinémique, composition corporelle), d'analyses d'expression génique (pancréas, foie) et de métabolome plasmatique.

Résultats : Le colostrum de mères DG, en particulier 7HFHS, était enrichi en sphingolipides à longue chaîne. À la naissance, les descendants DG présentaient hyperplasie des cellules β . A JPN14, ceux allaités par les mères 7HFHS présentaient une sur-expression de gènes pancréatiques (NeuroD1, GLUT2, insuline) et une hyperglycémie à jeun. À l'âge adulte, la descendance DG allaitée par des mères CTL montrait une altération de la tolérance au glucose (mâles) et une sensibilité réduite à l'insuline (femelles), associées à une dérégulation hépatique (oxydation incomplète des acides gras (FAO), FETUA augmentée). A l'inverse, l'allaitement par des mères 4HFHS améliorait certains marqueurs métaboliques, notamment chez les femelles (FAO complète, réduction de la gluconéogenèse et de la lipogenèse, FETUA diminuée).

Conclusions : La tolérance au glucose maternelle pendant la période périnatale influence la composition du lait et la trajectoire métabolique des descendants. Ces effets, avec des spécificités liées au sexe, soulignent l'allaitement comme une période clé pour moduler, en postnatal, le risque de MASLD et de DT2, ouvrant des pistes d'intervention nutritionnelle ciblée.

Funding:

ANR-22-CE17-0039-GDM-MILK ; INRAE AlimH ; Région Pays de la Loire ; Société Française de Néonatalogie

Thematic axes:

- Interventional strategies to prevent late-life outcomes resulting from early-life insults