

Effet de l'hyperglycémie maternelle et de la composition du lait associée sur la programmation de l'insulino-résistance de la descendance : étude expérimentale chez le rat.

Bobin Paul¹, Hariprasath Perumal¹, Castellano Blandine¹, de Coppet Pierre¹, Grit Isabelle¹, Anne-Lise Panhaleux¹, Massias Corentin¹, David-Sochard Agnès¹, Chloé Cloteau^{2,3}, Axel Raux⁴, Delphine Mitanchez⁵, 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
5. Département de Néonatalogie, Hôpital Bretonneau, Université François Rabelais, Tours, France
6. INSERM UMRS_938, Centre de Recherche Saint Antoine, Paris, France

Introduction : Le diabète gestationnel (DG) est associé à un risque d'insulino-résistance (IR) chez la descendance, mais les bénéfices de l'allaitement sur la programmation de l'IR restent peu étudiés.

Objectifs : Evaluer l'impact de la composition du lait DG sur la maturation des cellules β pancréatiques et l'homéostasie hépatique de la descendance.

Méthodes : Les rates DG ont développé une hyperglycémie pendant la gestation en réponse à un régime gras et sucré (HFHS), *versus* des rates euglycémiques. Cette hyperglycémie est corrigée ou non *postpartum* selon que le régime HFHS est restreint à la gestation ou maintenu jusqu'au sevrage. Des adoptions croisées à la naissance ont permis de dissocier les effets de la gestation et de la lactation. Le métabolome/lipidome du colostrum et du lait mature DG ont été caractérisés. L'impact du lait sur la descendance a été évalué au cours de la vie et à l'âge adulte en réponse à un régime hypercalorique à l'aide de test de tolérance au glucose oral, de clamp

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

Résultats : Le lait DG était enrichi en régulateurs de l'insuline. Les nouveau-nés DG présentaient une hyperplasie et une hypertrophie des cellules β , combinée à un métabolome plasmatique spécifique. En milieu de lactation, ceux allaités par les mères maintenues hyperglycémiques présentaient une hyperglycémie à jeun et une surexpression de gènes pancréatiques (NeuroD1, GLUT2, insuline). À l'âge adulte, la descendance DG allaitée par des mères contrôles montrait une altération de la tolérance au glucose (mâles) et une sensibilité réduite à l'insuline (femelles), associées à une dérégulation hépatique (oxydation des acides gras (FAO) incomplète, gluconéogenèse). A l'inverse, l'allaitement par des mères dont l'hyperglycémie a été corrigée *postpartum* améliorait certains marqueurs métaboliques, notamment chez les femelles (FAO complète, gluconéogenèse et lipogenèse réduites).

Conclusions : Le lait DG module la mise en place de l'IR chez la descendance, de façon sexe-dépendant, soulignant l'intérêt de l'allaitement comme une période clé de programmation métabolique, ouvrant des pistes d'intervention nutritionnelle ciblée.