

L'exposition *in utero* à l'hyperglycémie maternelle impacte le métabolome/lipidome plasmatique de la descendance à court terme et son homéostasie énergétique à long terme selon la composition du lait maternel reçu pendant la période d'allaitement.

Bobin Paul¹, Castellano Blandine¹, Lefebvre Amandine², Grit Isabelle¹, David-Sochard Agnès¹, Gourdel Mathilde³, Croyal Mikaël³, Le Dréan Gwenola¹, Alexandre-Gouabau Marie-Cécile¹.

1. Nantes Université, INRAE, UMR 1280, PhAN, CRNH-OUEST, IMAD, F-44000 Nantes, France.
2. Structure Fédérative de Recherche Bonamy - Unité Thérapeutique Expérimentale, Nantes Université - UFR Médecine et Techniques Médicales, Nantes, France
3. Nantes Université, Plateforme de Spectrométrie de Masse CRNH-O, Biogenouest-Corsaire, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, F-44 000 Nantes, France.

Introduction et but de l'étude : Le Diabète Gestationnel (DG) est un véritable enjeu de santé publique qui concerne 1 grossesse sur 6 dans le monde. Le DG augmente les risques pour la descendance de développer un diabète de type 2 (DT2) à l'âge adulte. Des études épidémiologiques montrent les bénéfices de la durée d'allaitement sur le statut glycémique de l'enfant, néanmoins les effets à long terme restent encore débattus. Des résultats préliminaires suggèrent une adaptation de la composition du lait à l'hyperglycémie maternelle. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'hyperglycémie maternelle pourrait modifier la composition du lait en régulateurs clés de la sensibilité à l'insuline et aurait des répercussions sur le métabolisme de la descendance. Pour tester cette hypothèse, des adoptions croisées ont été réalisées dans un modèle nutritionnel de rates DG.

Matériel et méthodes : Des rates ont été nourries, une semaine avant et pendant les 3 semaines de gestation, avec un régime riche en lipides et saccharose (HFHS), ou un régime standard (CTL). Pendant les 3 semaines de lactation, le groupe HFHS a été nourri avec un régime standard (4HFHS) ou maintenu sous HFHS (7HFHS). Nous avons calculé l'aire sous la courbe (ASC) et un indice de sensibilité à l'insuline (ISI_{Gutt}) suite à des tests de tolérance orale au glucose (OGTT) réalisés pendant la gestation (G12) et la lactation (L12). La composition du lait a été caractérisée au 1^{er} jour de lactation (L1), puis à L8, L14 et L18 par une analyse ciblée des profils d'acides gras totaux (chromatographie gazeuse), ou des concentrations en acides aminés et en sphingolipides et des analyses non-ciblées des profils lipidomiques (chromatographie liquide/spectrométrie de masse en tandem). Le phénotypage du lipidome/métabolome plasmatique des ratons nouveau-nés (J0) a été réalisé à l'aide du kit MxP500 quant de Biocrates sur le Sciex QTRAP 6500+. Puis, à la suite d'adoptions croisées avec des mères normoglycémiques ou hyperglycémiques, un suivi postnatal de la descendance a été réalisé. La sensibilité à l'insuline de la descendance adulte a été mesurée (clamps euglycémiques hyperinsulinémiques) ainsi que sa capacité de sécrétion d'insuline (OGTT) en réponse à un challenge hypercalorique de J120 à J220.

Résultats et Analyses statistiques : A G12, les mères HFHS présentaient des ASC insuline et glucose augmentées et un indice ISI_{Gutt} réduit *versus* (vs) les mères CTL (t.test). A L12, l'ASC glucose était augmentée et l' ISI_{Gutt} réduit chez les mères 7HFHS vs 4HFHS et CTL (ANOVA 1 facteur). Le lait 7HFHS présentait tout le long de la lactation, vs le lait CTL, une augmentation de la concentration en acides aminés insulino-trophiques, une hausse du ratio acides gras polyinsaturés $\omega 6/\omega 3$, associés à une altération des profils en certaines espèces lipidiques connues pour interférer avec la sensibilité à l'insuline (ANOVA 2 facteurs). Ces différences de composition étaient également significatives à L1 dans le lait 4HFHS vs le lait CTL. Enfin, à L1, le lait des rates 4HFHS et 7HFHS présentait une signature lipidomique différente du lait des mères CTL (Analyse discriminante par les moindres carrés partiels - PLS-DA). A J0, les ratons 4HFHS présentaient des signatures lipidomiques et métabolomiques plasmatiques très différentes des ratons CTL (Analyse en composantes principales ACP). A J220, la descendance mâle née de mères HFHS et allaitée par des mères CTL présentait une augmentation de l'ASC glucose en réponse à un challenge hypercalorique (ANOVA 2 facteurs).

Conclusion : Ces résultats préliminaires suggèrent que l'exposition *in utero* à l'hyperglycémie maternelle est associée à une signature lipidomique et métabolomique différente chez la descendance à la naissance. L'hyperglycémie pendant la gestation et lactation est également associée à une adaptation de la composition du lait qui pourrait avoir des répercussions sur la capacité de sécrétion d'insuline de la descendance à long terme, selon qu'elle soit allaitée par des mères normo vs hyperglycémiques. Ces

résultats tendent à renforcer le concept selon lequel l'allaitement exclusif pourrait représenter un levier d'action durable pour réduire les risques de DT2 chez la descendance.

Mots Clés : Diabète Gestationnel, Lactation, Insulino-sensibilité, Programmation

Conflits d'intérêts : Aucun conflit à déclarer

50 lignes maximum