

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Nutrition et Pathologies Métaboliques

Par

Paul BOBIN

La lactation comme période de reprogrammation du système métabolique et endocrinien de la descendance exposée *in utero* à l'hyperglycémie maternelle.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 02/12/2025

Unité de recherche : UMR 1280 Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles

Rapporteurs avant soutenance :

Sophie Blat Chargée de Recherche, Université de Rennes, Rennes
Béatrice Morio Directrice de Recherche, Université Lyon 1, Lyon

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice
Examineurs :	Jamileh Movassat Xavier Prieur	Professeure des Universités, Université Paris Cité, Paris Professeur des Universités, Nantes Université, Nantes
Dir. de thèse :	Marie-Cécile Alexandre-Gouabau	Ingénieure de Recherche, Nantes Université, Nantes
Co-dir. de thèse :	Gwenola Le Dréan	Chargée de Recherche, Nantes Université, Nantes

Titre : La lactation comme période de reprogrammation du système métabolique et endocrine de la descendance exposée *in utero* à l'hyperglycémie maternelle.

Mots clés : Diabète Gestationnel, Allaitement maternel, Pancréas, β -Cell Mass, Insulino-Résistance

Résumé : Le diabète gestationnel (DG) augmente le risque de diabète de type 2 chez les enfants plus tard dans leur vie. Dans le contexte du DG, l'effet des composés bioactifs du lait maternel reste à démontrer en particulier sur l'expansion et la maturation des cellules β chez les nourrissons, afin de maintenir l'homéostasie glucidique et de réduire le risque de troubles métaboliques à l'âge adulte. Une intolérance au glucose (IGT) induite par le DG a été provoquée chez un modèle de rates nourries avec un régime riche en gras et en sucre pendant la gestation (4HFHS) ou pendant la gestation et la lactation (7HFHS), par rapport à des rates témoins recevant un régime contrôle (CTL). Le *colostrum* provenant des rates 4HFHS et 7HFHS a été analysé et présentait un métabotype spécifique. À J14, ces différences de composition étaient maintenues dans le lait mature 7HFHS par rapport au lait 4HFHS. À la naissance, les rats issus de mères DG présentaient une altération de l'expansion des cellules β . L'impact du lait maternel sur l'homéostasie du glucose a ensuite été étudié chez les petits nés de mères DG et allaités par des mères ayant corrigé leur IGT (4HFHS) ou non (7HFHS)

après la mise-bas, et en comparaison à ceux allaités par des mères CTL. L'expression transcriptionnelle des îlots a été quantifiée par RT-qPCR chez les descendants à différents âges. Pendant la période d'allaitement, les petits nés de mères DG et allaités par des mères 7HFHS semblaient présenter des altérations de la maturation fonctionnelle de leurs cellules β . Des tests *in vivo* ont été réalisés à l'âge adulte pour mesurer leur sensibilité à l'insuline. En réponse à un défi hypercalorique, la descendance mâle née de mères hyperglycémiques et allaitée par des mères CTL présentait une capacité réduite à sécréter de l'insuline, tandis que les femelles présentaient des altérations de leur sensibilité périphérique à l'insuline. Ce phénotype était associé à des adaptations métaboliques au niveau hépatique dépendantes du genre. L'hyperglycémie pendant la gestation était associée à une adaptation de la composition du lait maternel, qui pourrait avoir des répercussions sur la maturation des cellules β et le métabolisme à l'âge adulte, en fonction de la tolérance au glucose de la mère pendant l'allaitement.

Title: Lactation as a period of reprogramming of the metabolic and endocrine system of the offspring exposed *in utero* to maternal hyperglycemia

Keywords: Gestational diabetes Mellitus, Breastfeeding, Pancreas, β -CM, Insulin resistance

Abstract: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) increases type 2 diabetes risk in offspring later in their life. In a context of GDM, whether breast milk bioactive compounds support offspring pancreatic β -cell proliferation and maturation, promoting healthy glucose homeostasis and reducing the risk of adulthood metabolic disorders, remains unclear. GDM-impaired glucose tolerance (IGT) was induced in rat dams fed High-Fat, High-Sucrose diet during gestation (4HFHS) or gestation and lactation (7HFHS) compared to those under Chow diet (CTL). *Colostrum* from 4HFHS and 7HFHS was analysed and had a specific metabolite. At PND14, these compositional differences were maintained in 7HFHS compared to 4HFHS mature milk. At birth, GDM-pups presented an alteration of their β -Cell Mass expansion. Breast milk impact on glucose homeostasis were investigated in GDM-offspring nursed by foster dams with IGT-corrected (4HFHS)

or not (7HFHS) *postpartum* and compared to those nursed by CTL. Islet gene expression was quantified by RT-qPCR in offspring at different ages. During breastfeeding period, offspring born from hyperglycemic dams and suckled by hyperglycemic dams seems to have alterations of their β -CM functional maturation. As adults, in response to a high-calorie challenge, male rats born to hyperglycemic mothers and breastfed by CTL mothers showed reduced insulin secretion capacity, while females showed impaired insulin sensitivity. This phenotype was associated with liver metabolic adaptations, gender-dependent. Hyperglycemia during pregnancy is associated with adaptation of maternal milk composition, that may have offspring repercussions on β -cell maturation and adult metabolic trajectories depending on maternal glucose tolerance during lactation.