

Offre de stage M2 Cursus Master/Doctorat
Ecole Universitaire de Recherche Sciences et Technologies de la Santé
et Master 2 Biologie et Médicaments
UE XMS2BU100&101 – (2 pages max.)

FORMATION CONCERNEE

- GP Immunologie et Immuno-Intervention (I³)
- GP Oncologie, Hématologie et Médecine Nucléaire (OHNU)
- GP Microbiote, Intestin, Cerveau, Alimentation, Santé (MICAS)**
- GP Innovation for CARdiovascular, metabolic and RESpiratory diseases (InnoCARE)
- GP Médecine 4R, Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer (M4R)

TITRE DU STAGE :

Etude des altérations de la fonction endocrine placentaire chez la rate gestante DG : impact sur l'axe pancréas-placenta-glande mammaire.

LABORATOIRE D'ACCUEIL :

Nantes Université & INRAE (UMR_1280 Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles)

EQUIPE D'ACCUEIL :

UMR_1280 Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles

RESPONSABLE(S) SCIENTIFIQUE(S) ET ADRESSE(S) MAIL :

NOM : ALEXANDRE-GOUABAU Prénom : Marie-Cécile

Mail : Marie-Cecile.Alexandre-Gouabau@univ-nantes.fr N° téléphone 02 53 48 20 12

NOM : FERCHAUD-ROUCHER Prénom : Véronique

Mail : Veronique.Ferchaud-Roucher@univ-nantes.fr N° téléphone 02 53 48 20 00

TITRES ET TRAVAUX DE L'EQUIPE D'ACCUEIL (5 PUBLICATIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES) :

1. Bobin P, Mitanchez D, Castellano B, Grit I, Moyon T, Raux A, Vambergue A, Winer N, Darmaun D, Michel C, Le Drean G, Alexandre-Gouabau MC. A specific metabolomic and lipidomic signature reveals the postpartum resolution of gestational diabetes mellitus or its evolution to type 2 diabetes in rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2025;328(4): E493-E512. [doi: 10.1152/ajpendo.00396.2024](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00396.2024)
2. Alexandre-Gouabau MC, David-Sochard A, Royer AL, Parnet P, Paillé V. Moderate High Caloric Maternal Diet Impacts Dam Breast Milk Metabotype and Offspring Lipidome in a Sex-Specific Manner. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5428. doi.org/10.3390/ijms21155428

3. Martin Agnoux, A. ; Antignac, J.P. ; Simard, G. ; Poupeau, G. ; Darmaun, D. ; Parnet, P. ; Alexandre Gouabau, M. C. Time window-dependent effect of perinatal maternal protein restriction on insulin sensitivity and energy substrate oxidation in adult male offspring. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2014, 307 (2): R184-R197. [doi:10.1152/ajpregu.00015.2014](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00015.2014).
4. Powell TL, Barner K, Madi L, Armstrong M, Manke J, Uhlson C, Jansson T, Ferchaud-Roucher V. Sex-specific responses in placental fatty acid oxidation, esterification and transfer capacity to maternal obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866(3):158861. [doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158861](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158861).
5. Powell TL, Uhlson C, Madi L, Berry KZ, Chassen SS, Jansson T, Ferchaud-Roucher V. Fetal sex differences in placental LCPUFA ether and plasmalogen phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine contents in pregnancies complicated by obesity. *Biol Sex Differ*. 2023 Sep 28;14(1):66. [doi: 10.1186/s13293-023-00548-1](https://doi.org/10.1186/s13293-023-00548-1)

RESUME DU PROJET PROPOSE ET TECHNIQUES ENVISAGEES (MAXIMUM 1 PAGE) :

Le diabète gestationnel (DG), qui touche environ 16, 4% des grossesses en France (2021), est en constante augmentation dans le monde. Cette pathologie, caractérisée par une hyperglycémie maternelle détectée au cours de la grossesse, serait due à un défaut d'adaptation des cellules β pancréatiques à l'augmentation de besoins en insuline liée aux modifications du statut physiologique de la femme pendant la gestation. Le DG est un facteur de risque majeur pour le développement ultérieur du diabète de type 2 (DT2) chez la mère et l'enfant. Dans le cadre du concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), il est établi que les altérations métaboliques maternelles peuvent affecter le développement de l'enfant via des signaux hormonaux et nutritionnels transmis *in utero* par le placenta, et pendant la période d'allaitement par les composants bioactifs du lait maternel (LM).

Des études récentes, incluant une étude pilote conduite par le laboratoire PhAN sur la cohorte Canadienne DEPART de mères DG, ont mis en évidence un métabolome/lipidome spécifique du lait de mères DG vs des mères normoglycémiques. De plus, des différences hormonales (insuline, nesfatine-1, ghréline, adiponectine) du LM-DG ont été reportées. Dans un modèle nutritionnel de rate DG (Bobin et al, 2025), nous avons identifié une signature lipidique spécifique du lait DG enrichie en espèces lipidiques contenant de la choline (phosphatidylcholines et sphingomyélines), biomarqueurs impliqués dans la signalisation de l'insuline, et la régulation du stress oxydatif (Bobin et al, *submitted*).

Lors d'une grossesse euglycémique, le placenta sécrète diverses hormones : la prolactine (ayant un rôle régulateur dans la sécrétion d'insuline), la lactogène placentaire humaine (hPL) et l'hormone de croissance placentaire (pGH), un régulateur majeur du facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-I) maternel. Ce dernier pourrait à son tour agir sur le pancréas maternel via les récepteurs de la prolactine (PRLR) et de l'hormone de croissance (GHR) situés sur les cellules β . Cela pourrait contribuer à une hyperplasie et une hypertrophie des cellules β , ainsi qu'à une augmentation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (GSIS). Ce mécanisme surviendrait probablement en amont de l'augmentation de la résistance à l'insuline observée pendant la grossesse euglycémique, afin de répondre aux besoins énergétiques du fœtus et de maintenir l'homéostasie glucidique maternelle. En revanche, une sécrétion maternelle d'insuline altérée, due à un défaut d'adaptation des cellules β pancréatiques, et l'hyperglycémie observée dans le cadre du DG ont été associées à une diminution des sécrétions placentaires hormonales (prolactine, hPL, pGH, œstrogènes, progestérone, neuropeptides) pouvant affecter en retour le développement de la glande mammaire.

Nous faisons l'hypothèse que l'hyperglycémie maternelle perturbe l'axe pancréas-placenta-glande mammaire, impactant la lactogénèse et la composition du LM dans un contexte de DG. Nous cherchons à mieux comprendre les mécanismes endocriniens qui sous-tendent ces altérations et leur rôle potentiel dans la programmation métabolique du nouveau-né exposé *in utero* à l'hyperglycémie maternelle. Ce travail sera réalisé en collaboration avec l'unité GABI de INRAE Jouy-en-Josas (partenaire du projet ANR auquel est rattaché cette étude) qui réalise le phénotypage morphologique et fonctionnel de la glande mammaire.

Objectif du stage de Master 2. L'étudiant(e) étudiera les altérations endocriniennes potentielles au sein de l'axe pancréas-placenta-glande mammaire à partir d'échantillons tissulaires et plasmatiques déjà disponibles dans notre modèle rongeur DG. Plus particulièrement, il/elle quantifiera la prolactine (PRL), la lactogène placentaire, l'hormone de croissance placentaire, la progestérone et les œstrogènes par dosage ELISA dans la zone labyrinthique et la décidua (partie maternelle) du placenta, ainsi que dans la circulation maternelle, à deux stades de gestation : G12 (avant l'apparition du DG) et G18 (juste avant la mise bas). Etant donné leur rôle crucial dans les réponses hormonales, l'expression des récepteurs à la prolactine et à l'hormone de croissance sera quantifiée dans le placenta et le pancréas endocrine maternel par RT-qPCR et western blot à G12 et G18 de la gestation, et comparée entre les femelles DG et les témoins. Une intégration des données métaboliques existantes avec les nouvelles données transcriptomiques et hormonales sera réalisée via des approches statistiques multivariées (analyses exploratoires et prédictives).

Mots Clés : Diabète gestationnel, axe placenta-pancréas-glande mammaire, dialogue endocrine

TECHNIQUES ENVISAGEES :

-analyse RT-qPCR d'expression de gènes cibles dans pancréas et le placenta et analyse par western-blot d'expression protéique

-analyse métabolites cibles par chromatographie liquide haute performance combinée à la spectrométrie de masse

-analyse statistique univariée (ANOVA) et multivariées (PCA, PLS/LDA, régression multiple linéaire).

