

**Congrès de l'ADLF
(Association Des Lactariums de France)**

16 et 17 novembre 2017

Hôpital Necker Enfants Malades

149 rue de sèvres - Paris

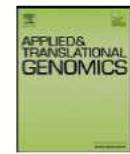


Epigénétique et allaitement maternel (AM)



Rachel LEVY et Virginie RIGOUD





Review

Maternal regulation of offspring development in mammals is an ancient adaptation tied to lactation☆

Michael L. Power ^{a,b,*}, Jay Schulkin ^{a,c,d}

QQ molécules détectées dans le lait, la plupart ont également été détectées dans le liquide amniotique

| | Detected in amniotic fluid |
|---|----------------------------|
| Epidermal growth factor (EGF) | Yes |
| Hepatic growth factor (HGF) | Yes |
| Vascular endothelial growth factor (VEGF) | Yes |
| Basic fibroblast growth factor (b-FGF) | Yes |
| Insulin-like growth factor-I (IGF-I) | |
| Platelet-derived growth factor (PDGF) | |
| Transforming growth factor-β1 (TGF-β1) | |
| Transforming growth factor-β2 (TGF-β2) | Yes |
| Interleukin 4 (IL-4) | |
| Interleukin 5 (IL-5) | |
| Interleukin 6 (IL-6) | Yes |
| Interleukin 10 (IL-10) | Yes |
| Interleukin 13 (IL-13) | |
| Interferon-gamma (IFN-γ) | Yes |
| Relaxin | Yes |
| Leptin | Yes |
| Ghrelin | Yes |
| Adiponectin | Yes |
| Insulin | Yes |
| Cortisol | |



L'AM, un mécanisme d'adaptation très ancien...

Top 20 des miRNA détectés dans le lait et dans le liquide amniotique

| Breast milk | Amniotic fluid |
|----------------|-----------------|
| miRNA-335* | miRNA-518e |
| miRNA-26a-2* | miRNA-335* |
| miRNA-181d | [miRNA-302c] |
| miRNA-509-5p | miRNA-515-3p |
| miRNA-524-5p | [miRNA-452] |
| miRNA-137 | miRNA-892a |
| miRNA-26a-1* | miRNA-671-5p |
| [miRNA-595] | miRNA-515-5p |
| miRNA-580 | miRNA-137 |
| miRNA-130a | [miRNA-593*] |
| miRNA-515-3p | miRNA-590-3p |
| [miRNA-513c] | miRNA-873 |
| miRNA-671-5p | miRNA-410 |
| [miRNA-490-5p] | miRNA-509-5p |
| miRNA-367 | [miRNA-548d-5p] |
| miRNA-181b | miRNA-223* |
| miRNA-598 | miRNA-616* |
| miRNA-515-5p | [miRNA-148b*] |
| [miRNA-578] | miRNA-590-5p |
| miRNA-487b | miRNA-302d |

6 miRNA communs parmi le top 20

Depuis 250 millions d'années, continuité du contrôle maternel de l'embryon jusqu' au sevrage via l'AM
L'allaitement maternel constitue chez le nouveau né la suite de l'ingestion de liquide amniotique du fœtus
Est il en train d'être dépassé par des modes de vie inadéquats ?



L'AM, cela régule quoi ?...

Impact de la nutrition maternelle au cours de la gestation et de la lactation sur la longévité des souris mâles ?

Table 1 Dietary factors and lifespan of male mice

| Group | Pregnancy diet (% protein) | Lactation diet (% protein) | Weaning diet | Average age at death (days) |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Normal chow | 20 | 20 | Chow | 765 ± 22 |
| Normal cafeteria | 20 | 20 | Cafeteria | 715 ± 21 |
| Catch-up chow | 8 | 20 | Chow | 568 ± 36 |
| Catch-up cafeteria | 8 | 20 | Cafeteria | 517 ± 35 |
| Postnatal low-protein chow | 20 | 8 | Chow | 814 ± 25 |
| Postnatal low-protein cafeteria | 20 | 8 | Cafeteria | 807 ± 28 |

The different dietary regimes are summarized in the first three columns ($n=24$ mice per group). Lifespans are expressed as mean \pm standard error and were analysed by two-way analysis of variance followed by Duncan's post-hoc testing where appropriate. Effect of early diet: $P<0.001$; effect of obesity, $P<0.01$.

Une restriction protéique à 8% in utero ↴ la longévité du petit mâle, et plus sévèrement encore si après sevrage, il y a administration d'un régime obésogène
Si cette restriction protéique survient pendant la lactation, alors ↑ importante de la longévité

Table 1 Dietary factors and lifespan of male mice

| Group | Pregnancy diet (% protein) | Lactation diet (% protein) | Weaning diet | Average age at death (days) |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Normal chow | 20 | 20 | Chow | 765 ± 22 |
| Normal cafeteria | 20 | 20 | Cafeteria | 715 ± 21 |
| Catch-up chow | 8 | 20 | Chow | 568 ± 36 |
| Catch-up cafeteria | 8 | 20 | Cafeteria | 517 ± 35 |
| Postnatal low-protein chow | 20 | 8 | Chow | 814 ± 25 |
| Postnatal low-protein cafeteria | 20 | 8 | Cafeteria | 807 ± 28 |

The different dietary regimes are summarized in three columns ($n = 24$ mice/group). Lifespans are expressed as mean ± standard error and were analysed by two-way analysis of variance followed by Tukey's post-hoc testing where appropriate. Effect of early diet: $P < 0.001$; effect of obesity, $P < 0.01$.

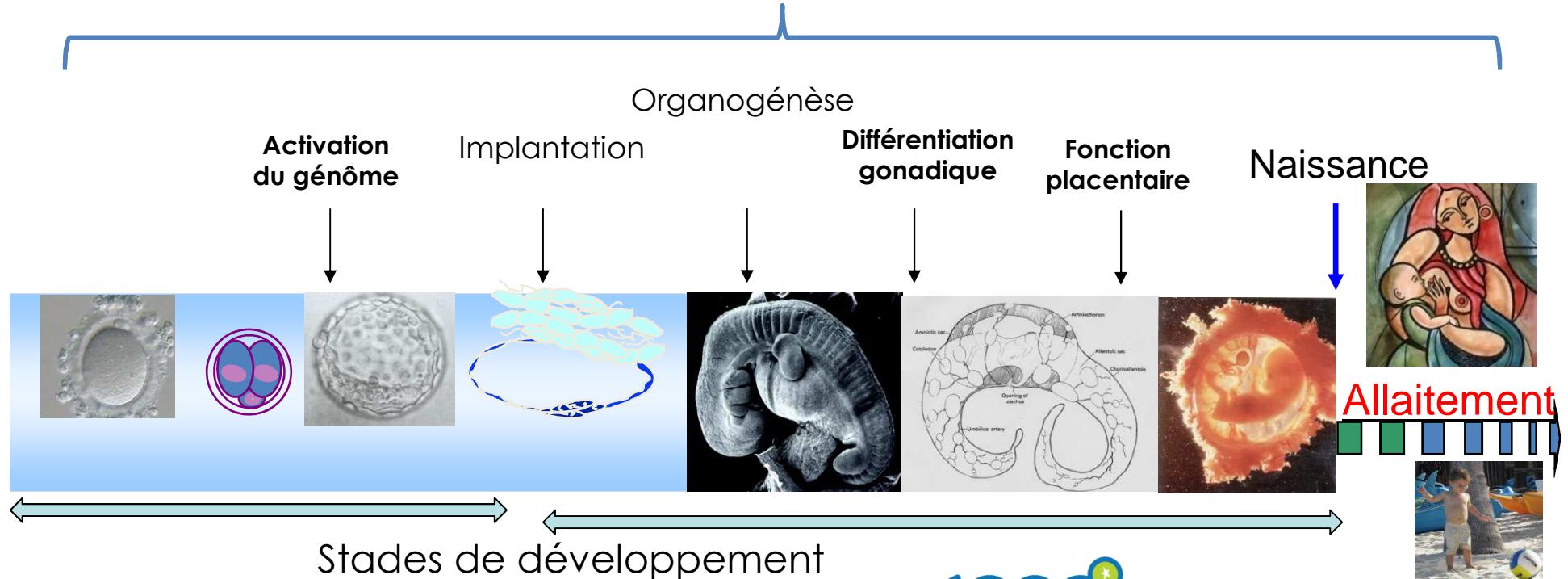
-57%

Périodes clés

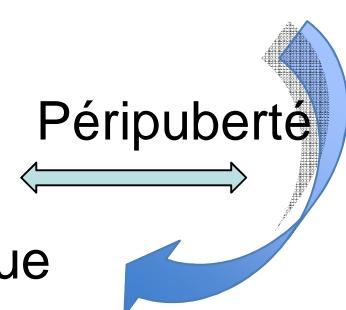
Croissance fœtale / Fonction placentaire Allaitement

PERIODES ET CONDITIONS CRITIQUES

Alimentation maternelle



Développement
de la maladie chronique



HYPOTHESE DE BARKER : DOHaD *



Environnement précoce inadéquat Anomalie placentaire



Croissance fœtale réduite (RCIU)

ACTE I

Marques épigénétiques

Phénotype :
“ÉCONOME”



Réponse
adaptative
prédictive

Structure et/ou fonction altérée / croissance réduite
cellules β pancréas, muscle, adipocytes, cardiomyocytes, rein,



Mismatch

ACTE II

Marques épigénétiques

Cancer

Obésité

HTA

IR/Diabète Type 2

MCV

Fertilité



Maladie chronique
adulte

**Santé métabolique et
reproductive**

**DOHaD et
programmation
pré- et péri-
conceptionnelle**

Pascale Chavatte-Palmer¹, François Vialard²,
Anne Tarrade¹, Charlotte Dupont^{1,3},
Véronique Duranthon¹, Rachel Lévy³



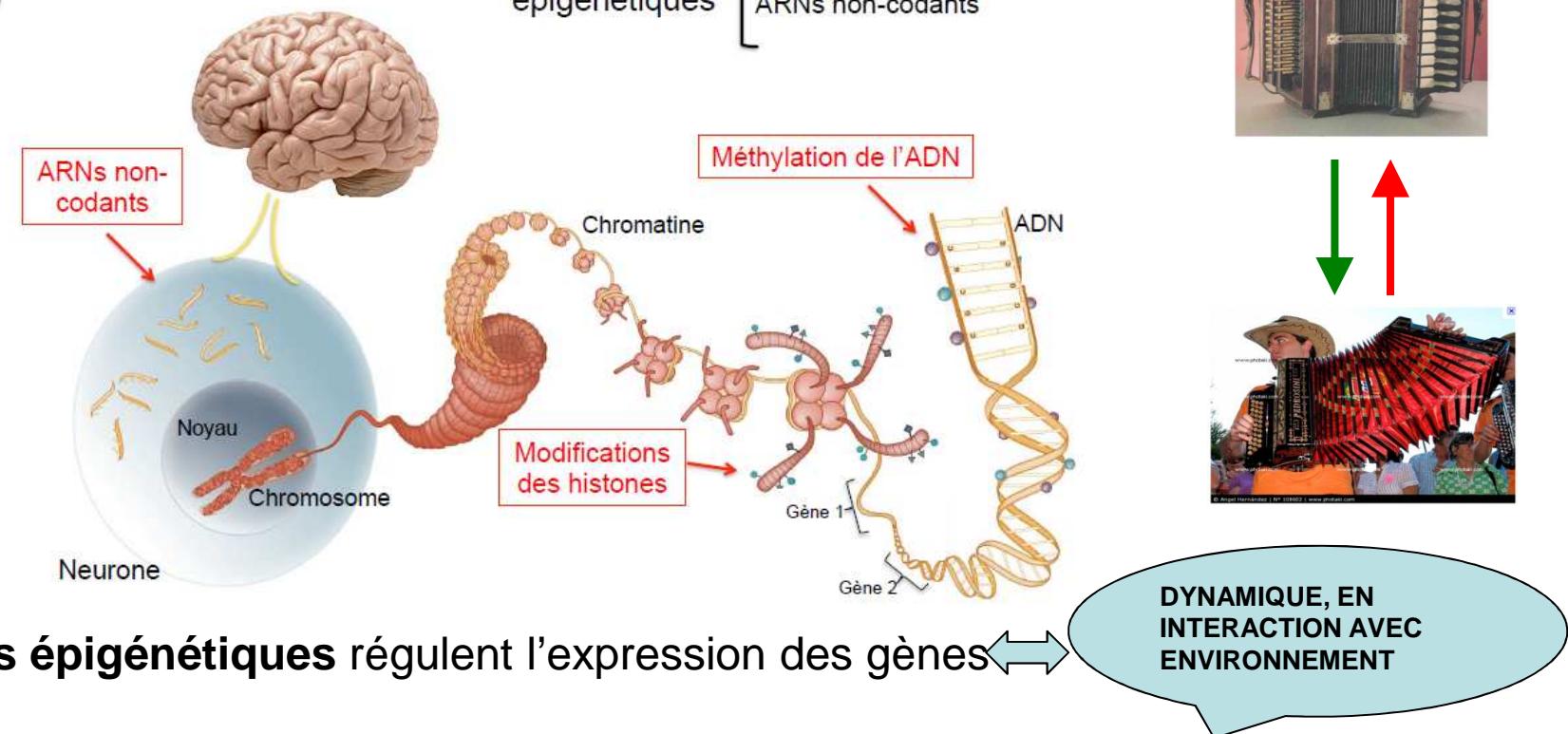
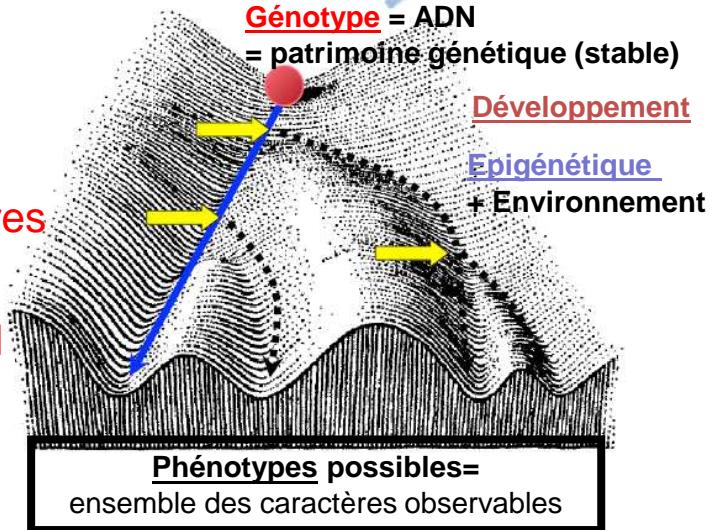
*Origines développementales de la Santé et des Maladies de l'adulte
D'après Pascale Chavatte-Palmer,



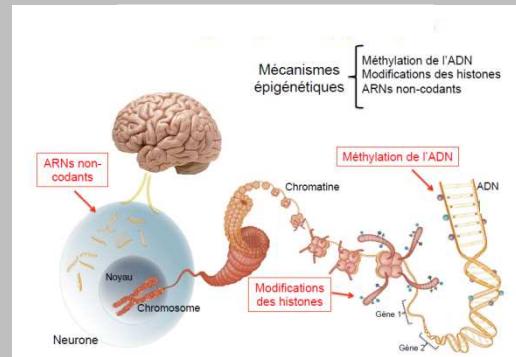
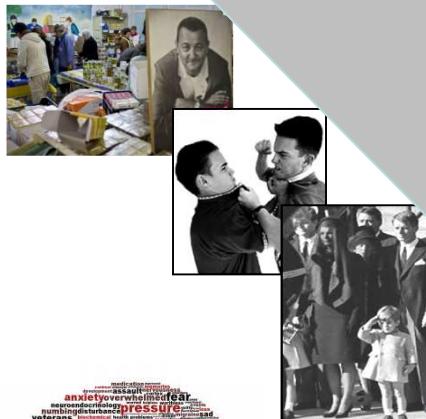
CH Waddington
1905-1975
The Strategy of the Genes
1957

EPIGENETIQUE

L'étude des changements **héritaires**
dans la **fonction** de gènes,
sans altération de la séquence ADN



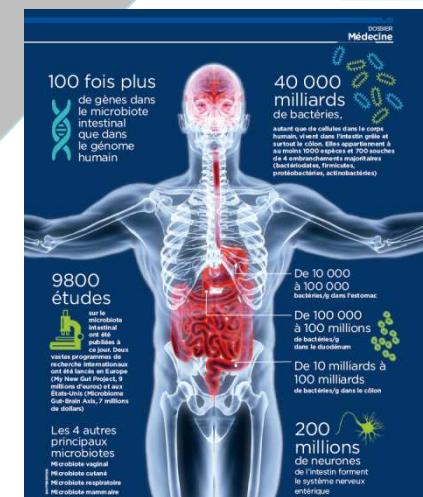
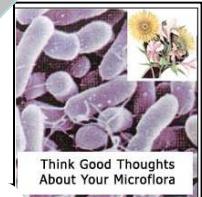
Des exemples où l'environnement modifie les marques épigénétiques...



Dimorphisme sexuel

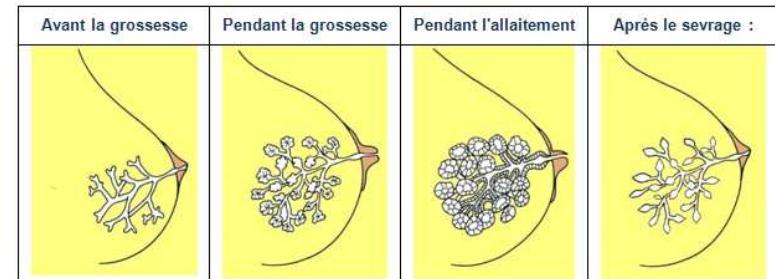
Fenêtre d'exposition

Plasticité



The Epigenetic Landscape of Mammary Gland Development and Functional Differentiation

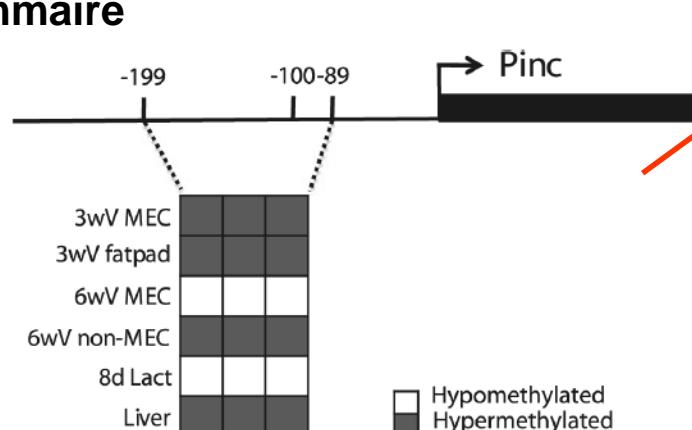
Monique Rijnkels



EPIGENETIQUE ET REMODELAGE DE LA GLANDE MAMMAIRE

Il existe des modifications épigénétiques et de la conformation de la chromatine au cours du développement de la glande mammaire normale, à la fois au niveau global et au niveau local

- Induits par les signaux de développement et par les conditions environnementales
- Avec profils épigénétiques distincts des cellules souches et pro-génitrices de la glande mammaire



Statut de du miRNA Pinc au cours du développement mammaire

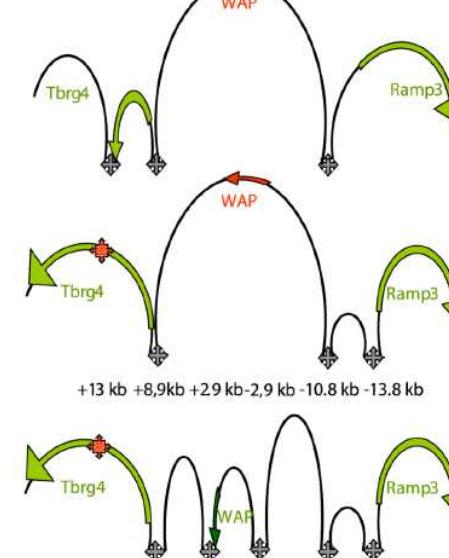
Interactions with :

- Type II topoisomerase
- Nuclear matrix

4T1 mammary cells

HC11 mammary cells
- lactogenic hormones

HC11 mammary cells
+ lactogenic hormones



au niveau des régions régulatrices, ouverture de la chromatine et expression des gènes codant pour protéines du lait

REGULATION DU VOLUME ET DUREE AM

Animal (2012), 6(3), pp 375–381 © The Animal Consortium 2011
doi:10.1017/S175173111002564

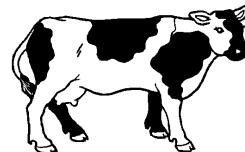


Les gènes β et γ caséine hypométhylés dans glande mammaire active (Singh 2008, Singh 2005)
≠ foie hyperméthylés (ne s'expriment pas)



L' α S1 caséine

- hypométhylée dans glande mammaire active
- hyperméthylée en cas d'infection *E. Coli* ou *Streptococcus uberis*, et de mastite (Swanson 2009) → taux mRNA chute à 50%, de protéine à 2.5% et compaction ADN ↗31 à 45%



- Après 8 jours d'arrêt, ↑ méthylation ADN ↑ compaction ADN de 1.9% par jour jusqu'à 30%
- **Grande variabilité inter-individus**
- Variation au cours du temps : phénomène encore réversible dans 92%, 48% et moins de 20% des cas selon période concernée d'arrêt de 7j, 14j ou 28j

Epigenetics: a possible role in acute and transgenerational regulation of dairy cow milk production

K. Singh^{1†}, A. J. Molenaar¹, K. M. Swanson¹, B. Gudex², J. A. Arias², R. A. Erdman³ and K. Stelwagen⁴

nature publishing group

Allaitement protecteur contre l'obésité ?

Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the *LEPTIN* gene in very young children

Sylvia A. Obermann-Borst¹, Paul H.C. Eilers², Elmar W. Tobi³, Frank H. de Jong⁴, P. Eline Slagboom^{3,5}, Bastiaan T. Heijmans^{3,5} and Régine P.M. Steegers-Theunissen^{1,6,7}



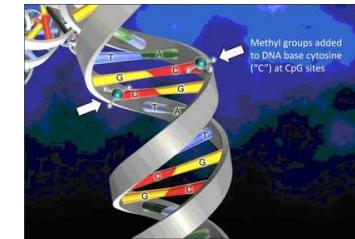
- 120 enfants hollandais 17 mois
- La durée de l'allaitement est négativement associée à la méthylation du gène de la leptine LEP : +1 U, -2.9% méthylation ADN LEP, effet protecteur contre l'obésité ?

1/ AM ET METHYLATION ADN CHEZ L'ENFANT

RESEARCH ARTICLE

Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review

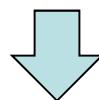
Fernando Pires Hartwig^{1,2*}, Christian Loret de Mola¹, Neil Martin Davies^{2,3}, Cesar Gomes Victora¹, Caroline L. Relton^{2,3}



AM ↓ méthylation du promoteur des gènes :

LEP (qui code pour l'hormone anorexigène leptine) Homme
CDKN2A (impliquée dans la suppression de tumeur) Homme
et *Slc2a4* (qui code pour un transporteur du glucose lié à l'insuline) Rat

AM↑ méthylation du promoteur du gène *Nyp* (code pour neuropeptide orexigène) Rat



↑Expression des gènes *LEP*, *Pomc* et *Slc2a4* et ↓expression de *Nyp* chez les individus allaités: *I'allaitement protègerait de l'obésité et du diabète*

↑ Expression de *CDKN2A* : *I'allaitement protecteur vis-à-vis du cancer*

2/ AM ET ARN

452 4
Views | CrossRef citations | Altmetric
Research Paper

Detection of long non-coding RNAs in human breastmilk extracellular vesicles: Implications for early child development

Oskar Karlsson, Rodosthenis S. Rodosthenous, Calvin Jara, Kasey J. Brennan, Robert O. Wright, Andrea A. Baccarelli &
Pages 721-729 | Received 08 Jun 2016, Accepted 20 Jul 2016, Accepted author version posted online: 05 Aug 2016, Published online: 05 Aug 2016

ARNs longs non-codants
lncRNA

Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12, 13981-14020; doi:10.3390/ijerph121113981

OPEN ACCESS

International Journal of
Environmental Research and
Public Health
ISSN 1660-4601
www.mdpi.com/journal/ijerph

Micro ARNs non-codants
miRNA (22 nucléotides)

Article

MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother

Mohammed Alsaweed ^{1,2}, Peter E. Hartmann ¹, Donna T. Geddes ¹ and Foteini Kakulas ^{1,*}

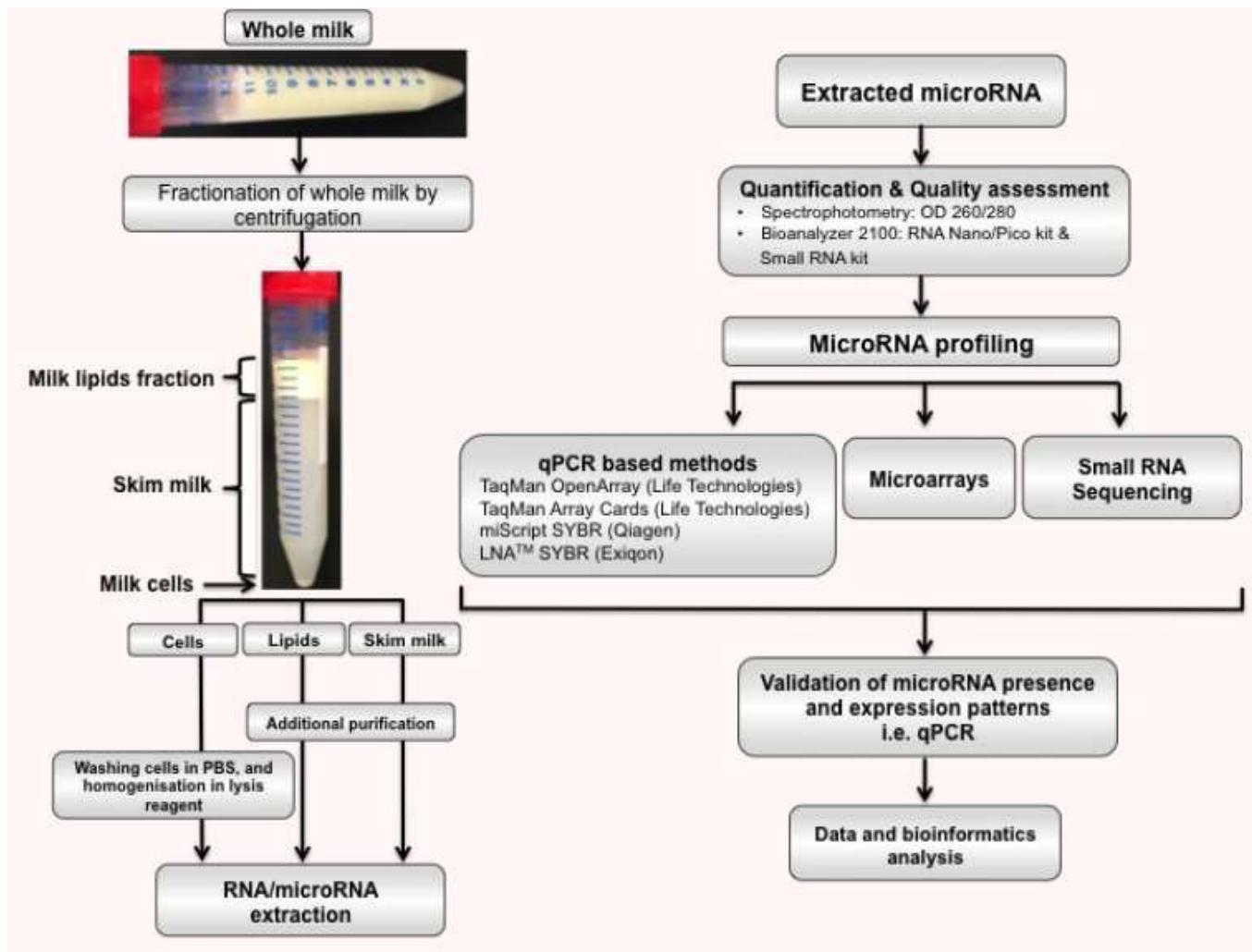


Rôle crucial :
Régulation post-transcriptionnelle de
l'expression des gènes

Fonctions enfant:
Immunité (T, B, macrophages)
SNC et développement cérébral
Métabolisme des lipides

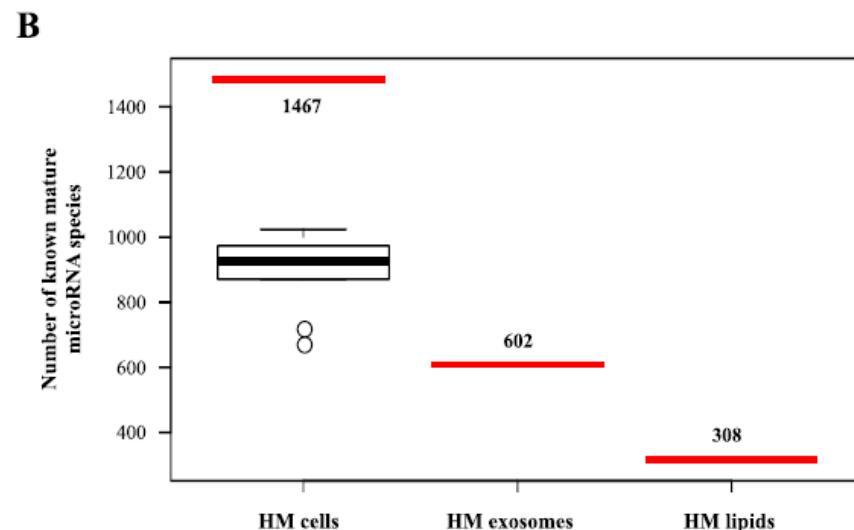
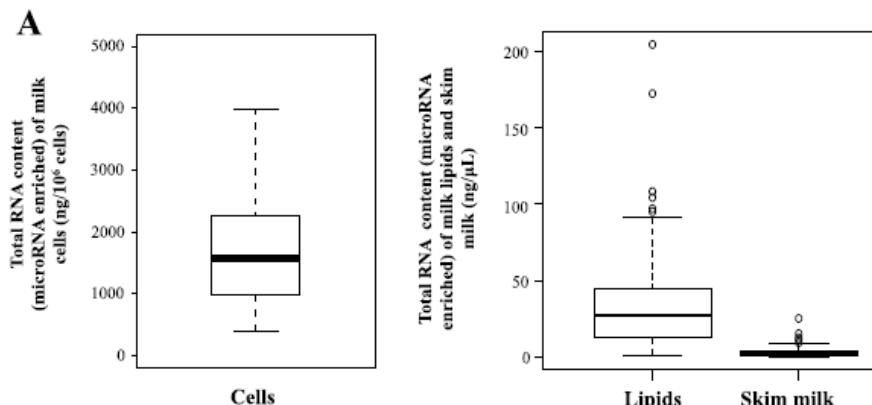
Fonctions glande mammaire :
Cycle cellulaire, prolifération
différenciation, apoptose
réponse immunitaire

DIFFERENTES FRACTIONS DES MIR



MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother

Mohammed Alsaweed ^{1,2}, Peter E. Hartmann ¹, Donna T. Geddes ¹ and Foteini Kakulas ^{1,*}



HM : LE LIQUIDE BIOLOGIQUE LE + RICHE EN MIR (Top1 sur 12) !

1467 miRNA dans le lait humain
(cellules et vésicules)
Synthèse endogène par glande
mammaire

3 X plasma séminal (Top 2)

80 x liquide amniotique

Variations inter-individuelles selon
la parité, le terme de naissance, le
régime alimentaire
et intra-individuelles : stade de
lactation, infection

miRNA stables dans les conditions
extrêmes, résistent à la digestion
et la congélation/décongélation
≠ détruits par la pasteurisation

MIR : COMPARAISON LAIT MATERNISE/LAIT DE VACHE/AM

Table 3. Comparison of selected microRNAs and their abundance in infant formulae, bovine milk, and human milk (HM).

| MicroRNA | Mature Sequence (miRBase 20.0) | Existence | Expression Level | References |
|----------------------------------|--|--------------------------------------|--|------------------|
| bta-miR-26a hsa-miR-26a-5p | UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU | Bovine milk. Infant formula HM | Low in formulae compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipid fraction. | [44,52] |
| bta-miR-26b hsa-miR-26b-5p | UUCAAGUAAUCAGGAUAGGUU UUCAAGUAAUCAGGAUAGGU | Bovine milk. Infant formula HM | Low in formulae compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipids and exosomes. | [36,44,52] |
| bta-miR-200c hsa-miR-200c-3p | UAAAUCUGCCGGUAAUGAUGGA UAAAUCUGCCGGUAAUGAUGGA | Bovine milk. Infant formula HM | Low in formulae compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipid fraction. | [44,52,54] |
| bta-miR-21-5p hsa-miR-21-5p | UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACU UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA | Bovine milk. Infant formula HM | Low in formulae compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipids, skim milk and exosomes. | [30,36,44,48,52] |
| bta-miR-30d hsa-miR-30d-5p | UGUAAACAUCCCCGACUGGAAGCU UGUAAACAUCCCCGACUGGAAG | Bovine milk. Infant formula HM | Low in formulae compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipids and skim milk. | [30,44,52] |
| bta-miR-99a-5p hsa-miR-99a-5p | AACCCGUAGAUCCGAUCUUGU AACCCGUAGAUCCGAUCUUGUG | Bovine milk. Infant formula HM | Low in formulae compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipids and skim milk. | [30,44,52] |
| bta-miR-148 hsa-miR-148a-3p | UCAGUGCACUACAGAACUUUGU UCAGUGCACUACAGAACUUUGU | Bovine milk. Infant formula HM | Low in formula compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipid, skim milk and exosomes. | [30,36,44,52,54] |

1/ miR surtout retrouvés dans la fraction lipidique du lait humain

2/ le lait maternisé contient beaucoup moins de miRNA que le lait de vache

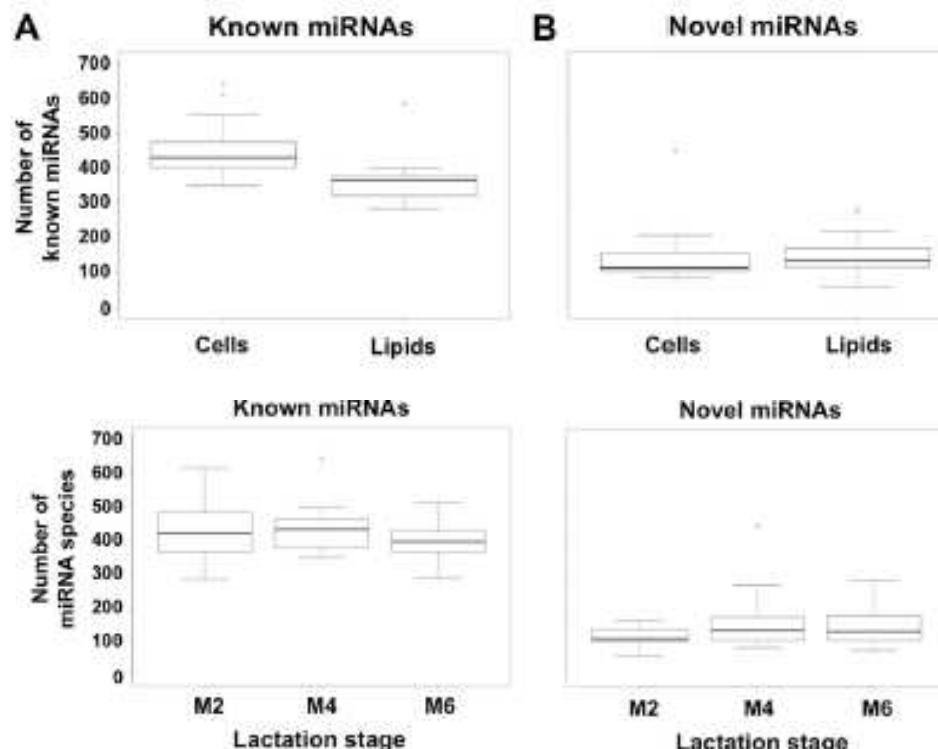
→un profil complètement ≠ lait humain

→effets sur la croissance, le développement et la protection immunitaire de l'enfant ?

RESEARCH ARTICLE

Human Milk Cells and Lipids Conserve Numerous Known and Novel miRNAs, Some of Which Are Differentially Expressed during Lactation

Mohammed Alsaweed^{1,2}, Ching Tat Lai¹, Peter E. Hartmann¹, Donna T. Geddes¹, Foteini Kakulas^{1*}



EXPRESSION miR VARIE AU 4^e MOIS

10 femmes allaitant 2,4 et 6 mois

miRNA connus : 1195 miRNA connus identifiés (1136 cellules/835 lipides)

Nouveaux miRNA : + 5167 miRNA (cellules en majorité)



Bien que la concentration totale en miRNA transmis à l'enfant ne change pas dans les 6 premiers mois, la composition des miRNA est modifiée au 4^e mois, avec une expression diférente pour certains miRNA, correspondant au remodelage de la glande qui s'adapte aux besoins de l'enfant

The levels of human milk microRNAs and their association with maternal weight characteristics

Y Xi, X Jiang, R Li, M Chen, W Song and X Li

[miRNA] liée au poids maternel et au sexe de l'enfant

miRNA
Adipogénèse :
Let-7a
miRNA-378
miRNA -30B



- Let-7a et miRNA-378 plus concentrés dans le colostrum ≠ miRNA-30B dans le lait mature
- miRNA-30B, let-7a et miRNA-378 du colostrum négativement corrélés au poids maternel pré-conception
- Plus de miRNA-30B et miRNA-378 dans le colostrum reçu par les filles > garçons



© Can Stock Photo



Impact sur le devenir neurologique

Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil

Lancet Glob Health 2015;
3: e199–205

Cesar G Victora, Bernardo Lessa Horta, Christian Loret de Mola, Luciana Quevedo, Ricardo Tavares Pinheiro, Denise P Gigante, Helen Gonçalves,
Fernando C Barros

| | IQ | | Educational attainment (years) | | Monthly income (R\$) | |
|--------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| | Mean (95% CI) | Adjusted regression β (95% CI)* | Mean (95% CI) | Adjusted regression β (95% CI)* | Mean (95% CI) | Adjusted regression β (95% CI)* |
| Breastfeeding duration, months | p<0.0001† | p<0.0001‡ | p<0.0001† | p=0.003‡ | p<0.0001‡ | p<0.0001‡ |
| <1 | 96.4 (95.5–97.3) | Reference (0) | 10.9 (10.6–11.2) | Reference (0) | 1238 (1142–1333) | Reference (0) |
| 1–2.9 | 96.9 (96.0–97.7) | 0.38 (-1.03 to 1.79) | 11.0 (10.7–11.3) | 0.31 (-0.13 to 0.75) | 1452 (1335–1570) | 222.5 (0.26 to 444.7) |
| 3–5.9 | 98.7 (97.9–99.6) | 1.77 (0.35 to 3.19) | 11.7 (11.4–11.9) | 0.49 (0.05 to 0.94) | 1584 (1458–1711) | 285.1 (61.0 to 509.2) |
| 6–11.9 | 101.3 (100.1–102.5) | 3.50 (1.84 to 5.16) | 12.1 (11.7–12.5) | 0.65 (0.12 to 1.17) | 1915 (1753–2104) | 485.0 (222.2 to 747.8) |
| ≥12 | 98.1 (97.0–99.1) | 3.76 (2.20 to 5.33) | 11.2 (10.9–11.5) | 0.91 (0.42 to 1.40) | 1429 (1289–1569) | 341.0 (93.8 to 588.3) |

Association dose-réponse entre durée de l'allaitement et QI, niveau d'étude et revenu

Si allaitement > 12 mois, score QI + élevé de 3,76 points, niveau d'étude + élevé d'1 an et revenu mensuel supérieur

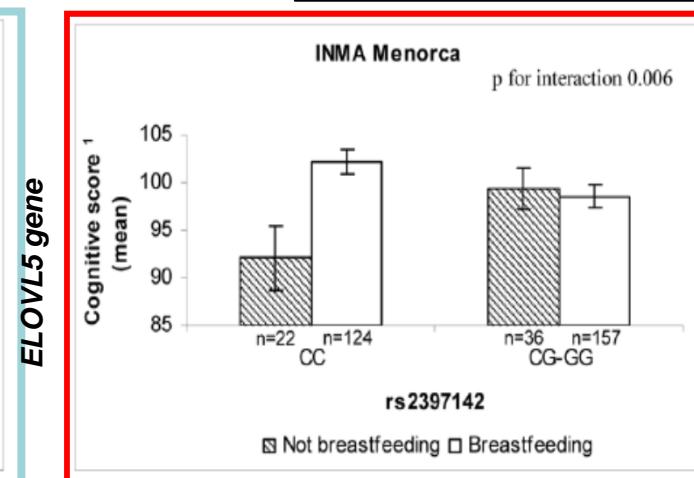
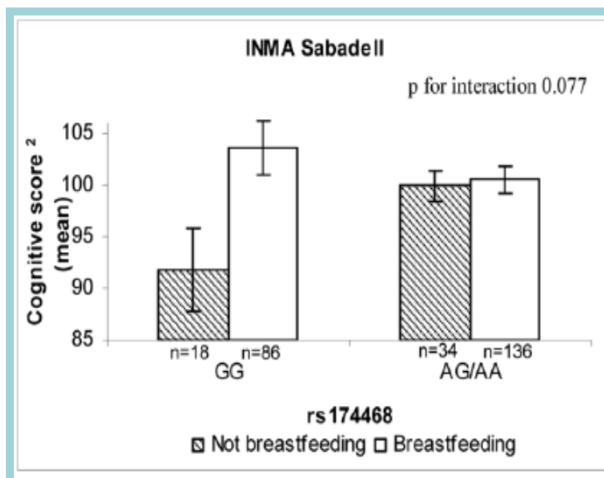
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS one

Genetic Variants of the *FADS* Gene Cluster and *ELOVL* Gene Family, Colostrums LC-PUFA Levels, Breastfeeding, and Child Cognition

L'apport maternel génétiquement déterminé d'acides gras polyinsaturés à longues chaînes au cours de la grossesse et de la lactation est crucial pour la cognition de l'enfant
Les effets de l'allaitement sur la cognition dépendent des polymorphismes de l'enfant

FADS cluster



Ne pas être allaité confère une perte de 8 à 9 points pour les enfants HZ GG pour rs 174468, pas pour ceux avec l'allèle AA

Ne pas être allaité confère une perte de 5 à 8 points pour les enfants HZ CC pour rs 2397142, pas pour ceux avec l'allèle G

Morales et al, PlosOne 2011

Epigenetic Effects of Human Breast Milk

Elvira Verduci ^a, Giuseppe Banderali, Salvatore Barberi, Giovanni Radaelli, Alessandra Lops,
Federica Betti, Enrica Riva and Marcello Giovannini

Entérocolite nécrosante
Obésité, diabète, sd métabolique
Hypercholestérolémie
Infections gastro-intestinales et
respiratoires
Stéato-hépatite non alcoolique
Cancer (de la mère aussi !)
Imunité



Table 1. Epigenetic effect of human breast milk components on the child's health outcomes.

| Human Milk Component | Prevention of | Gene (Expression) |
|-------------------------------|--|---|
| Lactoferrin | NEC | NF- κ B (reduced) ^(a) |
| Prostaglandin J | Disorders of immune system Obesity and related-disorders | PPAR γ (increased) ^(b) liver lipogenic and cholesterol biosynthesis enzymes (reduced) ^(a) |
| LCPUFA n -3 | NAFLD Progression of NAFLD High blood total cholesterol in adulthood | PPAR α and γ (increased) ^(b) HMGCoA reductase (reduced) ^(a) |
| Cholesterol content | High blood total cholesterol in adulthood | HMGCoA reductase (reduced) ^(b) |
| Undigestible oligosaccharides | Gut dysbiosis and related alterations (NEC, infectious diseases, disorders of immune system, obesity and linked disorders) | action on expression of different genes (e.g., NF- κ B) ^(b) |

^(a) proved *in vitro* and/or animals ^(b) hypothesized in humans.

Les effets épigénétiques de l'allaitement maternel sur la santé de l'enfant

Rôle préventif dans les populations à risque

(Patel 2006, AAP 2012, Verduci 2014))



Cancer sein

Mutation BRCA1

- Mécanismes:
 - Alteration milieu hormonal et différenciation glande mammaire
 - *In vitro* DHA module expression PPAR β inhibe croissance cellules tumorales mammaire (Wannous 2013)

Pathologies digestives

↳ risque de *pathologies inflammatoires MCI (31%) et maladie cœliaque (52%) dans populations à risque*

- Mécanismes: microbiote et facteurs immuno-modulateurs (Moloney 2014)

Oties Gastroentérites

polymorphisme à risque: IL6⁻¹⁷⁴TNF α -308

- Mécanisme: cytokines anti-inflammatoires et IgAs (Patel 2006)

REVIEW

Open Access

Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy?

Prévention de l'atopie

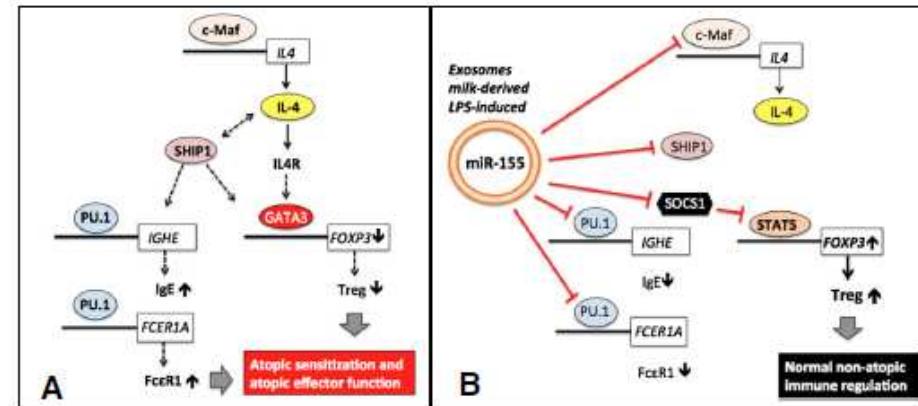
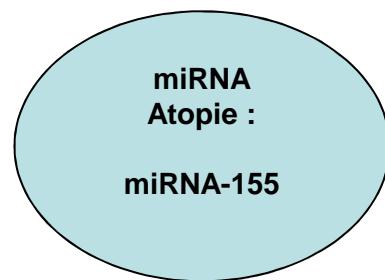


Figure 3 Impact of miR-155 on immune regulating transcription factors. A) atopic immune deviations in the absence of miR-155 and B) non-atopic development of the immune system due to appropriate miR-155 signaling.

- ↘ atopie et eczéma à 5 ans



- Mères atopiques transmettent plus souvent atopie que le père (\downarrow FoxP3⁺Treg)
→ \downarrow miR -155 dans lait

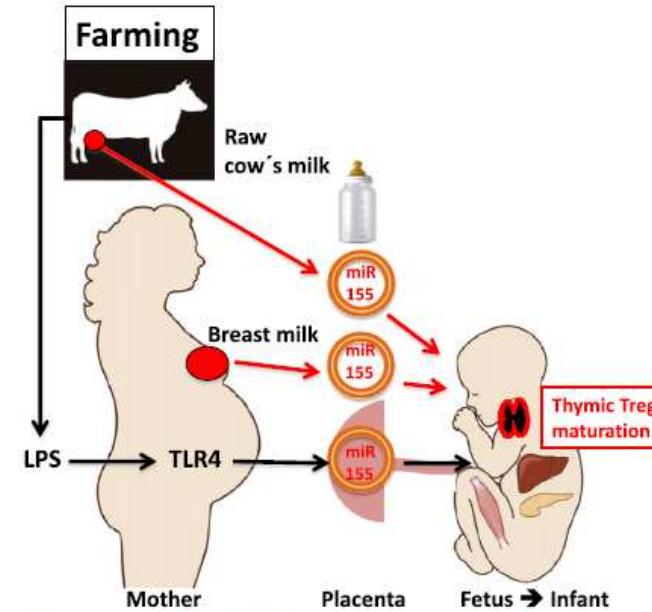
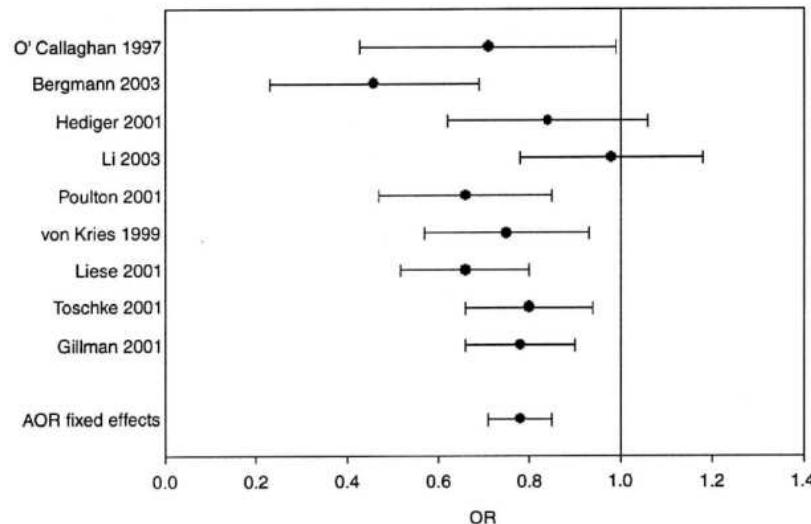


Figure 4 Perinatal scenario of milk-and LPS-induced miR-155-exosome-signaling promoting thymic Treg maturation. Fetuses and infants raised in an active farming environment are exposed to abundant sources of LPS and raw cow's milk that either stimulate or provide miR-155 compared to infants raised under civic conditions and artificial formula feeding.

Allaitement et prévention de l'obésité

ALLAITEMENT DES PREMIERS MOIS ET SURVENUE ULTERIEURE D'OBESITE



Arenz S et al. Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review
Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:1247-56

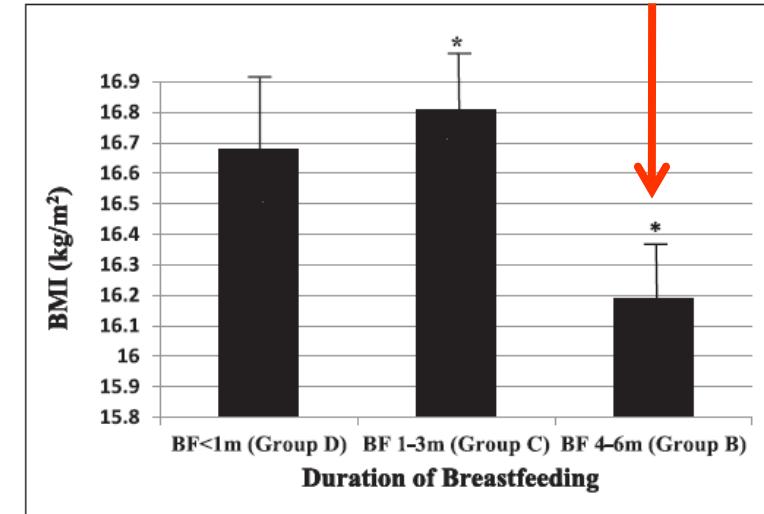
Mécanismes

- Régulation de la quantité de lait ingérée
- ↓insulinémie, IgF2
- Modifications épigénétiques du promoteur de la leptine
- Vieillissement biologique (sénescence cellulaire, taille télomères)



Rôle de la durée de l'AM 4-6 mois

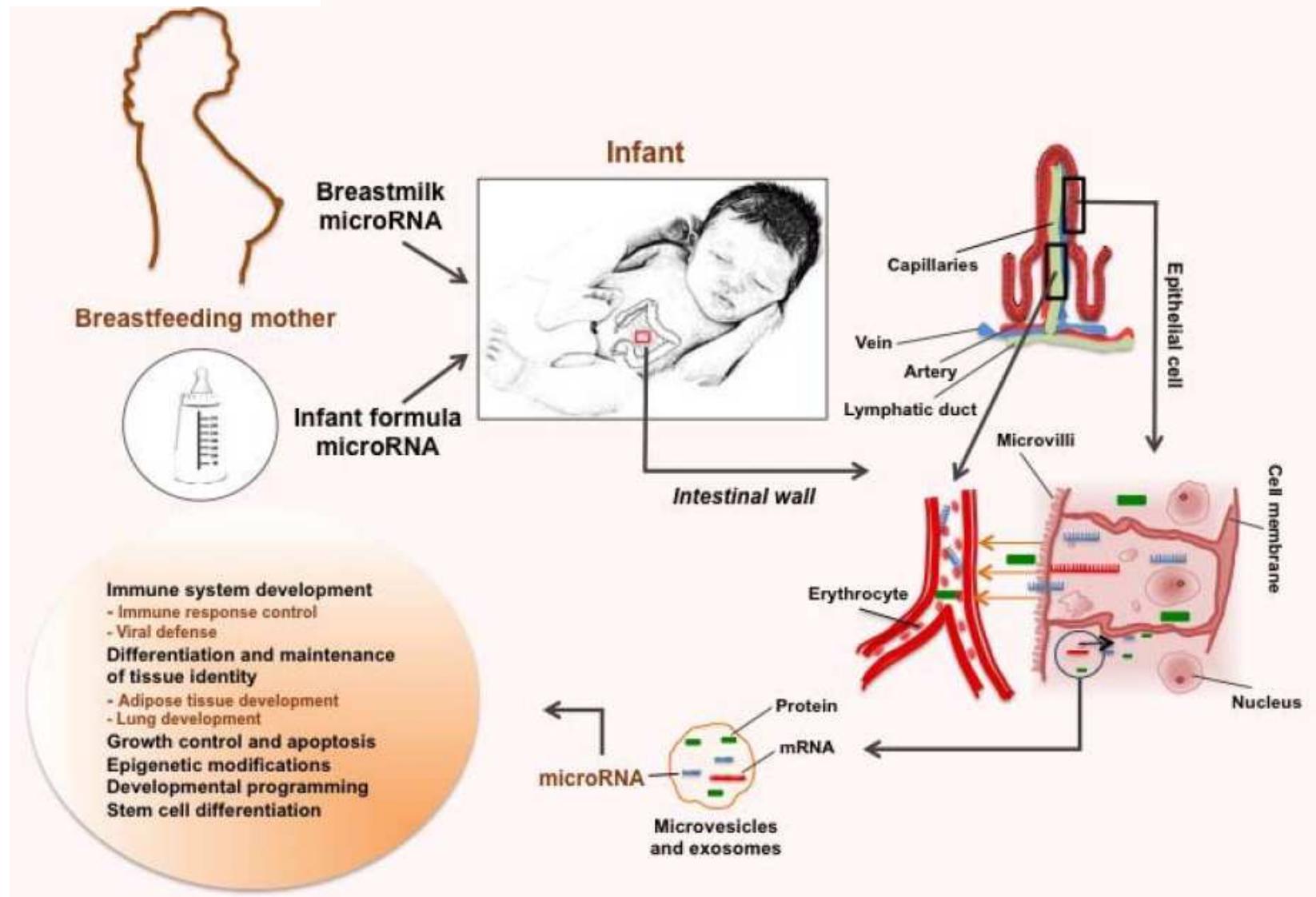
Figure 2. Mean BMI of 179 Eighteen-Month-Old Children in the PETS according to Breastfeeding Duration.



(Underwood, 2012, Temples 2016)

MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother

Mohammed Alsaeed^{1,2}, Peter E. Hartmann¹, Donna T. Geddes¹ and Fotini Kakulas^{1,*}



CALL FOR PAPERS | *Fetal and Neonatal Programming: Epigenetic Modification of Phenotype*

More than just a gut instinct—the potential interplay between a baby's nutrition, its gut microbiome, and the epigenome

Mona Mischke¹ and Torsten Plösch²

MICROBIOME, UN ACTEUR EPIGENETIQUE

INTERACTIONS ENTRE ALIMENTATION DU BEBE, SON MICROBIOME INTESTINAL ET SON EPIGENOME

ROLE DU MICROBIOME DANS LES MODIFICATIONS EPIGENETIQUES

→ AM = EFFET BENIFIQUE CONTRE OBESITE

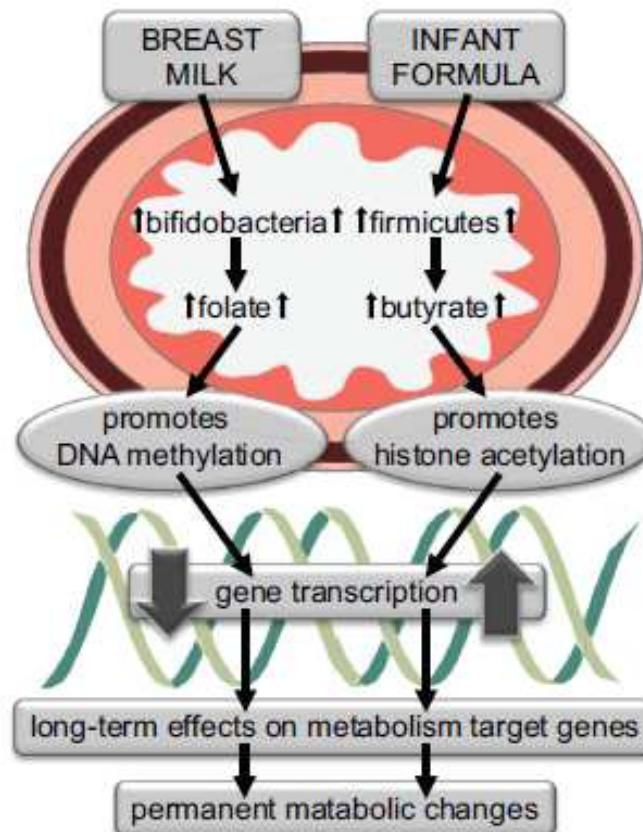
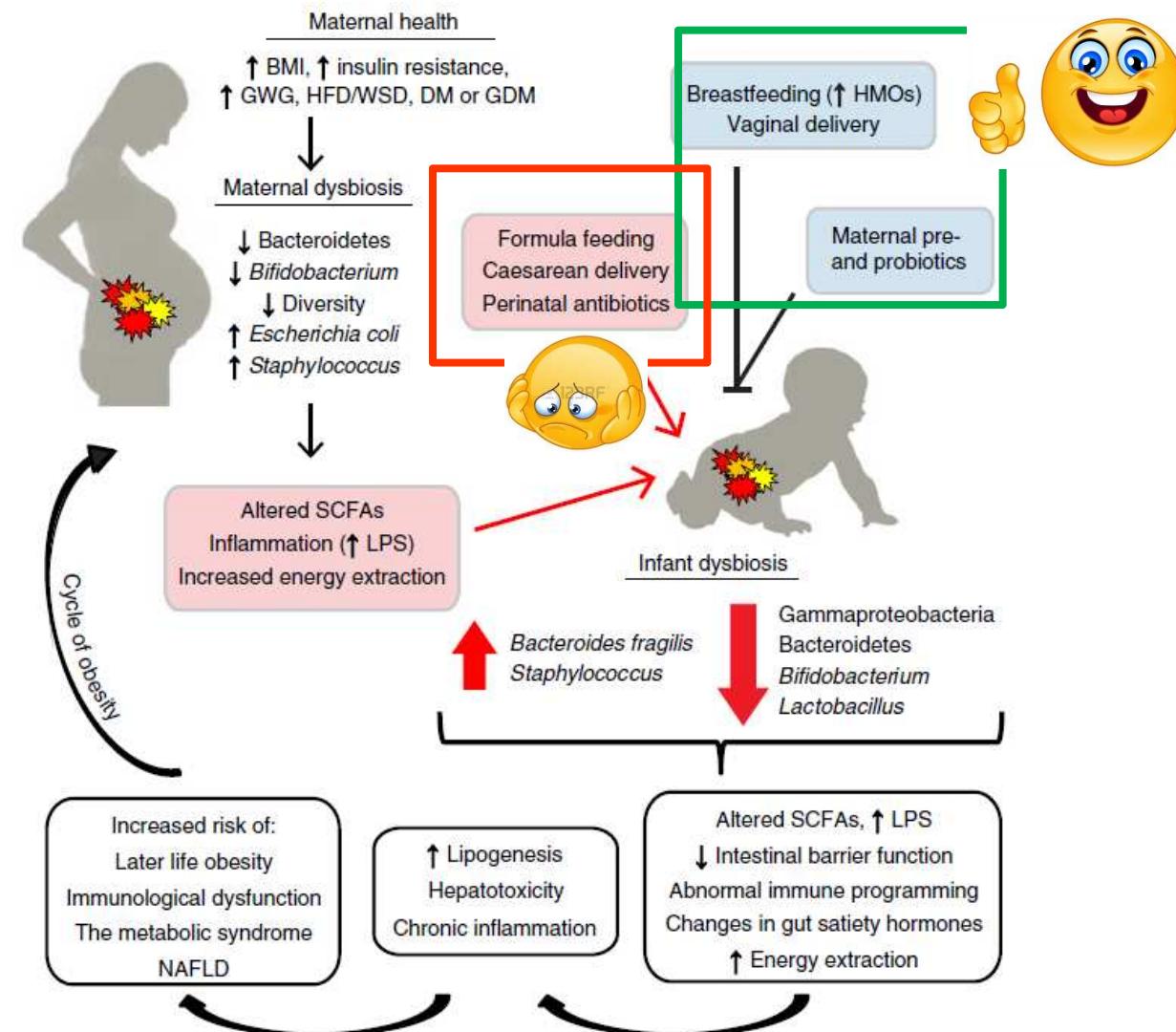


Fig. 1. A proposed molecular mechanism linking early nutrition, bacterial metabolites, epigenetics, and obesity.

Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle

Taylor K. Soderborg¹ · Sarah J. Borengasser² · Linda A. Barbour^{3,4} ·
Jacob E. Friedman^{1,3,5}

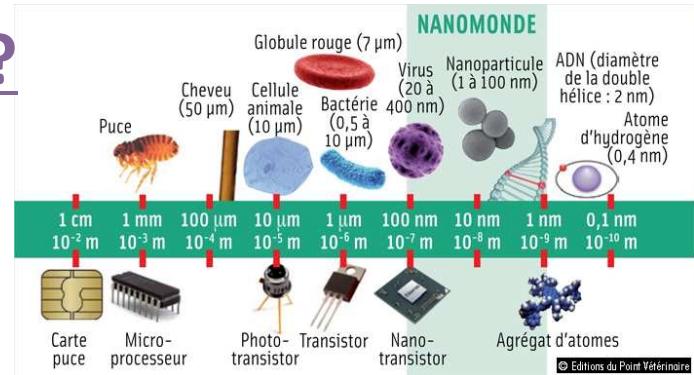
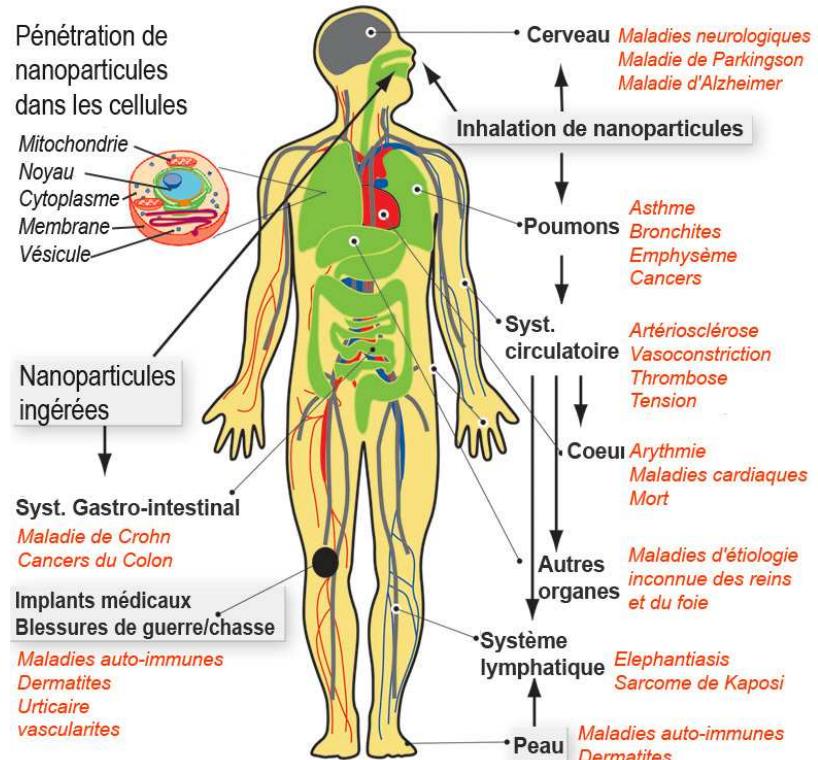
CYCLE TRANSGENERATIONNEL DE L'OBESITE



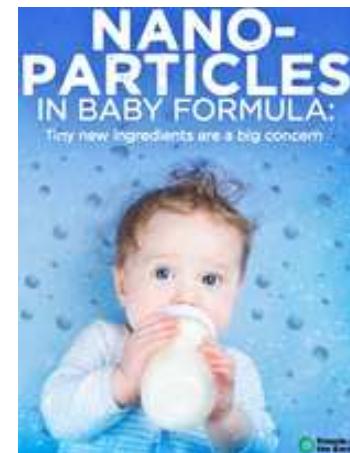
NANOParticules DANS LE LAIT ?

Maladies associées à l'exposition à des nanoparticules

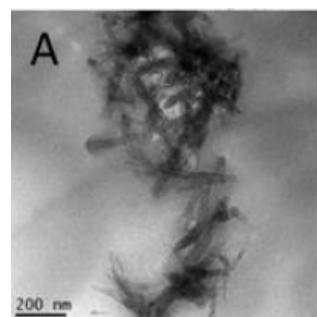
C. Buzea, I. Pacheco, & K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, *Biointerphases* 2 (2007) MR17-MR71



New Report Finds Undisclosed Nanoparticles in Popular Baby Formulas



Les Amis de la Terre révèlent la présence de nanomatériaux en forme d'aiguille dans des produits en poudre commercialisés aux Etats-Unis... mais aussi en France. Le débat sur leur potententielle toxicité bat son plein.



nanohydroxyapatites

NPs fabriqués par l'homme ou présents dans la nature ?



Invited Review

Nanoparticles in food. Epigenetic changes induced by nanomaterials and possible impact on health

Bozena Smolkova ^a, Naouale El Yamani ^{b,c}, Andrew R. Collins ^c, Arno C. Gutleb ^d,
Maria Dusinska ^{b,*}



Main findings of *in vitro* studies analysing epigenetic effects of nanoparticle (NP) exposure on various cell types.

| NP | Cells | Effect of NPs exposure |
|---|--|--|
| SiO ₂ | Immortalized epithelial HaCaT cell line | Global hypomethylation; dose-dependent decrease in DNMT1, DNMT3a and methyl-CpG binding protein 2 (MBD2) gene and protein expressions |
| CdTe QDs | HaCaT cell line THP1 human monocytic cell line MCF-7 human breast adenocarcinoma cells | PARP-1 hypermethylation and repression of gene expression Binding to core histones and stimulation of aggregate formation Histone 3 hypoacetylation and chromatin decondensation leading to reduction in global gene transcription especially for anti-apoptotic genes; increase in p53 protein level by its activation via phosphorylation, nuclear and mitochondrial translocation Global alteration of miRNAs expression patterns resulting in the apoptosis-like cell death |
| Au | NIH/3T3 mouse embryonic fibroblast line HeLa cervical cancer cell line Enzymatic method | Modulation of heterochromatin connections with lamin proteins and core histones Decrease of histone deacetylase activity by NPs binding to sulphydryl groups on the surface of HDAC8 |
| TiO ₂ MWCNTs Super paramagnetic Fe | MRC5 lung fibroblast line HaCaT cells NIH/3T3 cell line Human prostate cancer cells PC-3 and human breast cancer cells Sk-Br-3 Different cancer cell lines (U87, U373, Lipari, DF) | Upregulation of miR-155 with downregulation of PROS1 gene, chromatin condensation Dysfunction of methylation cycle and methionine deficiency Changes of various miRNAs expression K-182 histone deacetylase inhibitor (HDACI)-coated cationic NPs resulted in an increase in gene expression and core histone hyperacetylation Cholestrylbutyrate solid lipid NPs releasing butyric acid have been shown to act as histone deacetylase inhibitors |



Cytotoxicité
Mort cellulaire
Stress oxydant
Immuno-toxicité
Géno-toxicité
→Modifications épigénétiques ?

Légiférer..
EFSA, OECD TG...

TABAC

[Arch Dis Child.](#) 2008 May;93(5):414-8. doi: 10.1136/adc.2007.129817.

 Full text

Maternal smoking habits are associated with differences in infants' long-chain polyunsaturated fatty acids in whole blood: a case-control study.

[Agostoni C¹](#), [Riva E](#), [Giovannini M](#), [Pinto F](#), [Colombo C](#), [Risé P](#), [Galli C](#), [Marangoni F](#).



AVERTISSEMENT LA FUMÉE DU TABAC NUIT AUX BÉBÉS

L'usage du tabac pendant la grossesse accroît le risque d'un accouchement prématuré. Les bébés prématures font face à des risques plus grands de mort infantile, de maladies et d'incapacités.

Santé Canada

- ↳ contenu en n-3 LCPUFA (DHA) du lait
- ↳ synthèse des LCPUFA des cellules de GM



Endocrine effects of tobacco smoke exposure during lactation in weaned and adult male offspring

A P Santos-Silva¹, E Oliveira¹, C R Pinheiro¹, A C Santana², C C Nascimento-Saba², Y Abreu-Villaça³, E G Moura¹ and P C Lisboa¹



Exposition du petit mâle uniquement pendant lactation : désordres métaboliques dès l'enfance, s'aggravant au cours du développement obésité, hyperleptinémie, hyperglycémie, dyslipidémie, hypocorticostéronémie, thyroïde...

[Cancer Res.](#) 2017 Apr 1;77(7):1674-1683. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2571. Epub 2017 Feb 15. 

Correlates of Prenatal and Early-Life Tobacco Smoke Exposure and Frequency of Common Gene Deletions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.



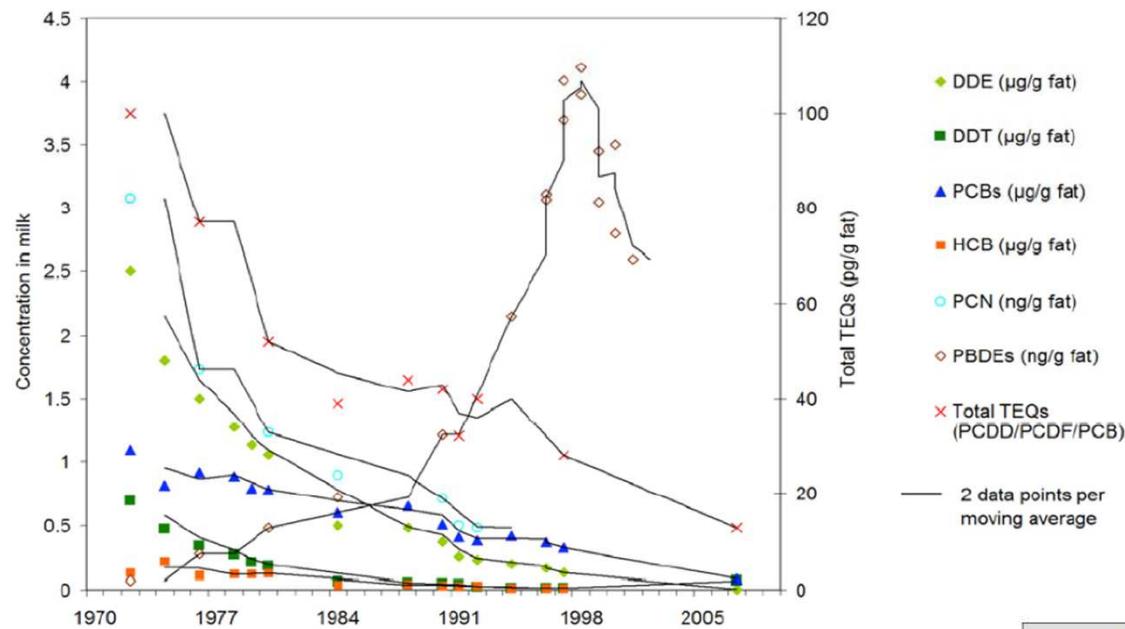
Table 3 Blood glucose and hormones of 180-day-old offspring who were exposed to tobacco smoke or not during lactation. Values represent mean \pm s.e.m. of eight rat pups per group

| | Control group | Smoke  |
|---|------------------|---|
| Glycemia (mg/dl) | 69.9 ± 2.6 | 77.7 ± 1.8^a |
| Serum insulin (μ U/ml) | 25.9 ± 2.4 | 24.3 ± 2.8 |
| Serum adiponectin (ng/dl) | 8.44 ± 2.0 | 20.24 ± 4.3^a |
| Serum leptin (ng/ml) | 9.7 ± 1.8 | 17.9 ± 2.2^a |
| Adrenal catecholamine content (μ M/mg) | 1.4 ± 0.3 | 0.8 ± 0.1^a |
| Serum corticosterone (ng/ml) | 347.9 ± 33.4 | 203.8 ± 47.9^a |
| Serum ACTH (ng/ml) | 3.42 ± 0.31 | 4.49 ± 0.65 |
| Serum TT ₃ (ng/dl) | 51.6 ± 5.0 | 88.4 ± 9.1^a |
| Serum FT ₄ (ng/dl) | 1.27 ± 0.21 | 2.00 ± 0.15^a |
| Serum TSH (ng/ml) | 0.19 ± 0.01 | 0.26 ± 0.03^a |

LAL de l'enfant : le nombre total de délétions par cas positivement associé à l'exposition tabac :

- ❑ Mère (ratio of means, RM, **1.31**; 95% CI, 1.08–1.59)
- ❑ Grossesse (RM, **1.48**; 95% CI, 1.12–1.94)
- ❑ **Allaitement (RM, 2.11; 95% CI, 1.48–3.02).**

Polluants de l'environnement et allaitement



Perturbateurs endocriniens,
pesticides, phyto-oestrogènes

Tableau 13 Effets potentiels chez l'humain de la contamination du lait maternel par les substances chimiques présentées dans la recension des écrits

| Substance chimique | MCL (mg/L) ¹ | Effets potentiels |
|-----------------------|-------------------------|---|
| Plomb | 0,015 | Chez l'enfant ² : Retard de croissance physique et mentale Problèmes d'apprentissage |
| Cuivre | 1,3 | Chez l'enfant ² : Nausées, vomissements, diarrhée ³ |
| Zinc | - | Chez l'enfant ⁴ : Nausées, vomissements, diarrhée ³ |
| BPC | 0,0005 | Chez l'humain ⁵ : Problèmes cutanés Atteinte du thymus Déficits immunitaires Atteintes du système nerveux Atteinte de la fonction reproductrice Augmentation du risque de cancer |
| Chloroprène | - | Chez l'humain ⁵ : Atteinte de la fonction reproductrice |
| Chlorure de méthylène | 0,005 | Chez l'humain ⁵ : Problèmes hépatiques Augmentation du risque de cancer |
| Styrène | 0,1 | Chez l'humain ⁵ : Problèmes hépatiques, rénaux et circulatoires |
| Halothane | - | Chez l'humain ⁴ : Atteinte de la fonction hépatique Augmentation du risque d'avortement spontané |

¹ Norme de l'EPA pour l'eau potable (source : U.S. Environmental Protection Agency, Current Drinking Water Standards, www.epa.gov/safewater/mcl.html)

² Information disponible sur le site de l'EPA, www.epa.gov/safewater

³ Suite à une exposition de courte durée à des niveaux supérieurs à la norme.

⁴ Casarett abd Doull's Toxicology (2001).

**Autisme,
Hyper-activité
Obésité
Reproduction**
(De Cokk 2012)

CONCLUSION EPIGENETIQUE ET ALLAITEMENT (1)

Google : « epigenetics breastfeeding »

132 000 réponses

10 juin 2017

- ❑ Méthylation ADN, lncRNA, miRNA: Le liquide biologique le + riche en miR (Top 1)
- ❑ Grande variabilité d'une mère à l'autre, et intra-individu
 - Méthylation *modifiable* ..par ex. par une supplémentation en acides gras oméga- 3
 - influence de *l'alimentation maternelle* ? *Tabac* ? *Stress*? *Perturbateurs endocriniens* ?



- ❑ Etudes prospectives pour comprendre le rôle de l'épigénétique dans les associations entre allaitement et santé future de l'enfant

CONCLUSION : EPIGENETIQUE ET ALLAITEMENT (2)

❑ Allaitement , un « outil » de la DOHaD pour prévenir les « NCD » ?

Proceedings of the Nutrition Society (2016), 75, 162–168
© The Author 2016 First published online 24 February 2016

doi:10.1017/S0029665116000057

The Nutrition Society Irish Section Meeting was held at the University College Cork, Cork on 16–19 June 2015
Conference on ‘Nutrition at key life stages: new findings, new approaches’
Symposium 2: Nutrition in early life

The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease

Atul Singhal

Biochimica et Biophysica Acta 1861 (2017) 3071–3084

Contents lists available at ScienceDirect

Biochimica et Biophysica Acta



journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbagen

Review

Oxytocin, a main breastfeeding hormone, prevents hypertension acquired *in utero*: A therapeutics preview

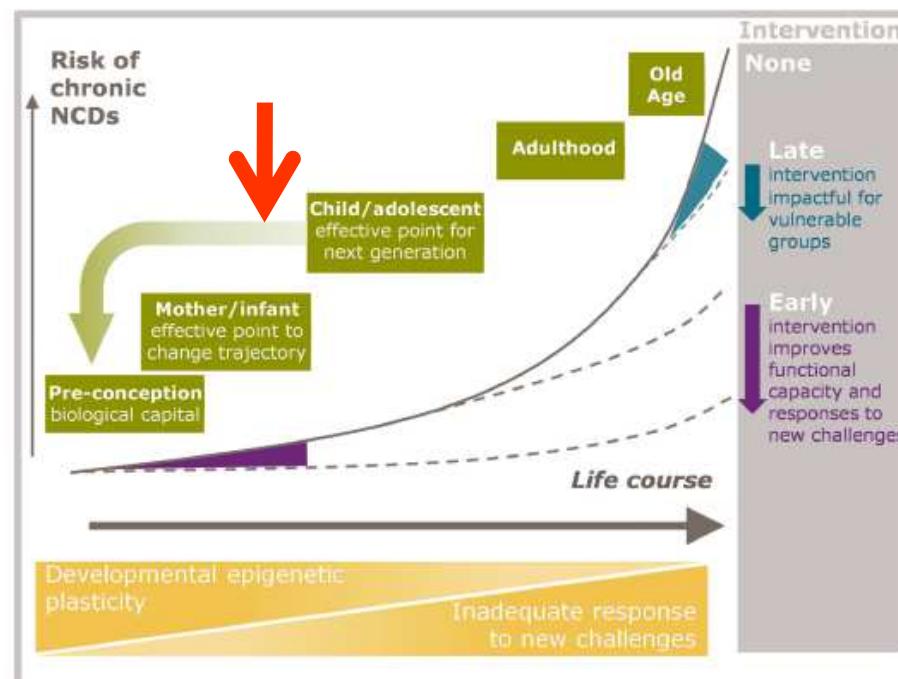


Figure 1. Conceptual framework illustrating a lifecourse approach to the prevention and treatment of non-communicable diseases.

ALIFERT

METASPERME

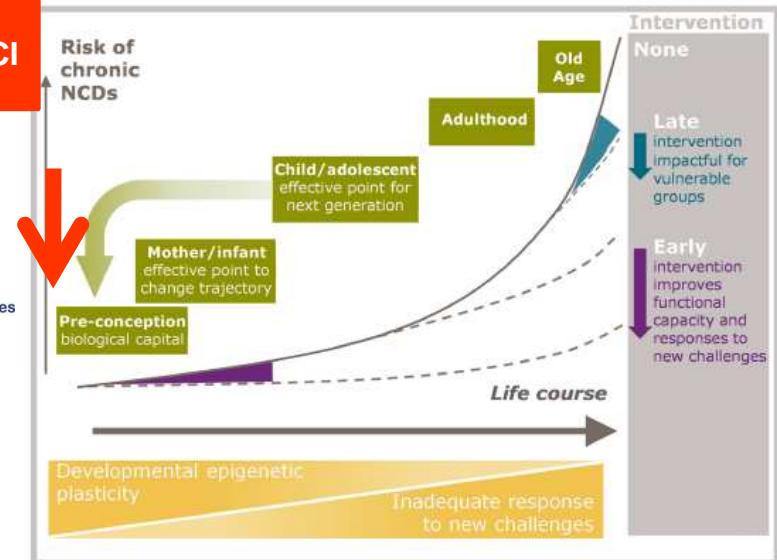
BARIASPERM

METEOFIV

PEPCI

Professionnels de santé + plateforme web

- Endocrino-nutrition
- Activité physique
- Addictologie
- Psychologue



PARCOURS ENVIRONNEMENT PERICONCEPTIONNEL DU COUPLE INFERTILE

Prise en charge personnalisée globale du couple

Santé du couple et la qualité de leurs gamètes

Grossesse spontanée (DNC)

Qualité embryon et taux de naissance (AMP)

Santé de l'enfant, placenta et lait

Evaluation médico-économique



IN UTERO



Conséquence des comportements de la périconception et l'allaitement sur la petite enfance jusqu'à l'adolescence

LES ENFANTS DE L'AMP

modérateur *Rachel LEVY*

9h00 : La relation Médecin/Patient

Pr Israel Nisand, Président du CNGOF

9h20 : Epigénétique en AMP :

Chez l'Homme : *Pr Patricia Fauque, Dijon*

Que nous enseignent les modèles animaux

Pascale Chavatte Palmer, Inra, Jouy

10h00: Les enfants du don :

Don d'ovocytes : *Dr Hélène Letur, Paris*

10H 20 Discussion

10h30 : pause

11h 00 : Les fils de l'ICSI :

Dr Charlotte Dupont, Paris

11h 20 : les enfants venus du froid :

Dr Nathalie Sermonnade, Paris

11H50 : La santé des enfants de l'AMP,

bilan de l'agence de Biomédecine

Pr Dominique Royere, Toulouse

12h 10 : Quelles informations donner à nos patients?

Table ronde



24 Novembre 2017

Institut de Puériculture
26 Bd Brune



75014 Paris

IN UTERO VS EX UTERO :

modérateur *Pierre Mares*

14h00 : Les determinants environnementaux, accouchement prématûr et périnatalité : comment répondre à ces questions?

- Les vaginoses, Le tabac, TCA,

Dr Thierry Harvey, Paris

- Thyroïde , anémie, a folique, pré éclampsie :

Pr Dominique Luton, Paris

- Age maternel et paternel

Dr Joelle Belaisch Allart, St Cloud

- Rôle des nutriments, épigénétique et AMP

Pr Ashraf Virmani

15h40 : pause

EX UTERO VS IN UTERO : IMPACT EN NEONATOLOGIE

16h00 : Développement du goût et de l'odorat
et de l'oralité *in utero* : *Christine Baly, INRA, Jouy*

16h30 : Modalité de l'oralité en période néonatale et conséquences chez l'enfant : *Pr Jacques Sizun, Brest*

<http://www.in-utero.fr>

congres.inutero@gmail.com

