

**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 RIGOURD**





## Review

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

Michael L. Power <sup>a,b,\*</sup>, Jay Schulkin <sup>a,c,d</sup>

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	Yes



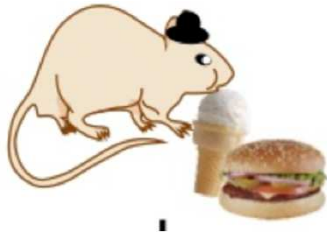
## L'AM, un mécanisme d'adaptation très ancien...

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

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

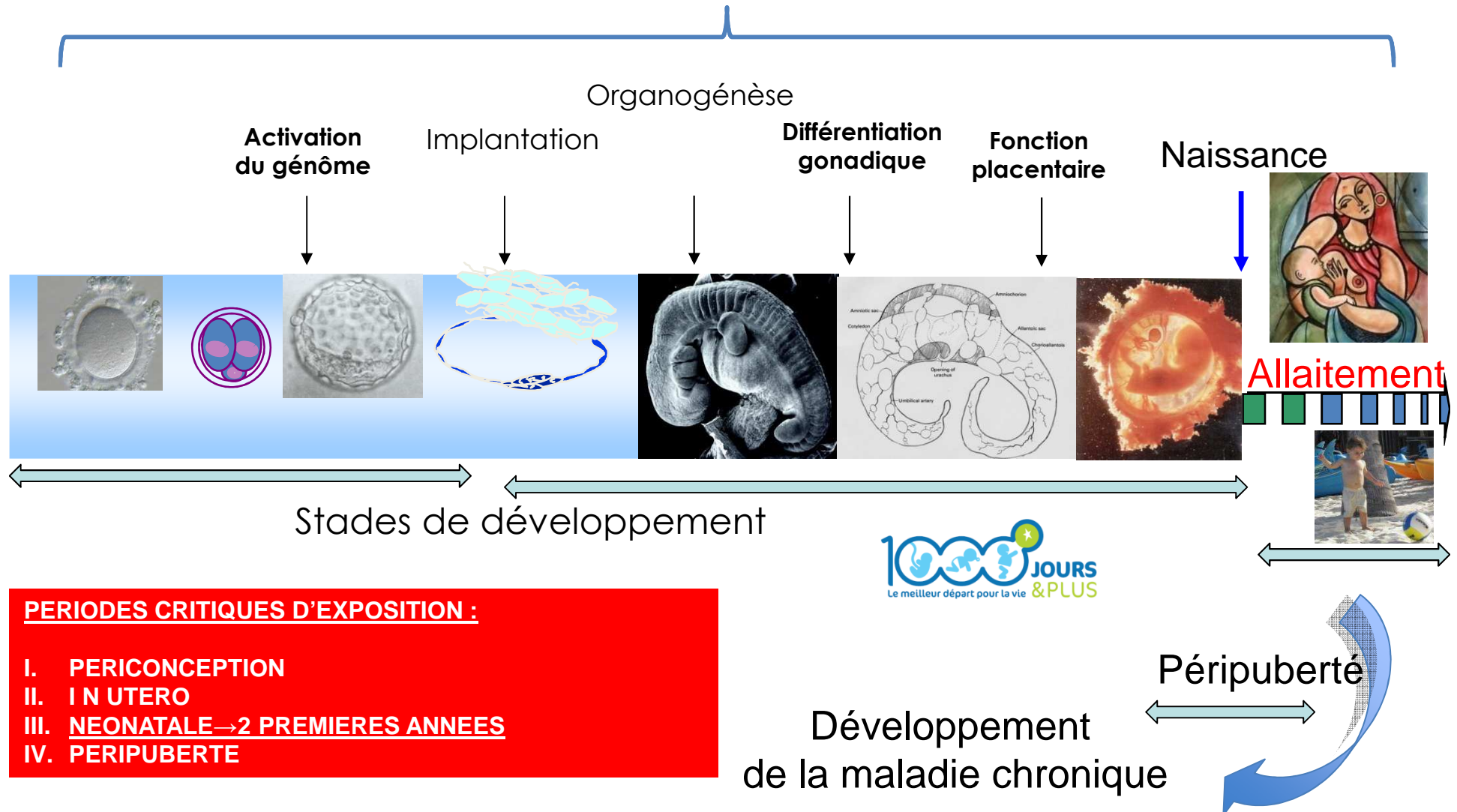
The different dietary regimes are summarized in the four columns ( $n = 24$  mice per group). Lifespans are expressed as mean  $\pm$  standard error and were analysed by two-way analysis of variance followed by Tukey's post-hoc testing when appropriate. Effect of early diet:  $P < 0.001$ ; effect of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

## Périodes clés

**Croissance fœtale / Fonction placentaire**  
**Allaitement**

# PERIODES ET CONDITIONS CRITIQUES

## Alimentation maternelle





# HYPOTHESE DE BARKER : DOHaD \*



Environnement précoce inadéquat    Anomalie placentaire

Croissance foetale réduite (RCIU)

ACTE I

Marques épigénétiques

Phénotype :  
"ECONOME"



Réponse  
adaptative  
prédictive

Structure et/ou fonction altérée / croissance réduite  
cellules  $\beta$  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-Palmer<sup>1</sup>, François Vialard<sup>2</sup>,  
Anne Tarrade<sup>1</sup>, Charlotte Dupont<sup>1,3</sup>,  
Véronique Duranthon<sup>1</sup>, Rachel Lévy<sup>3</sup>



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

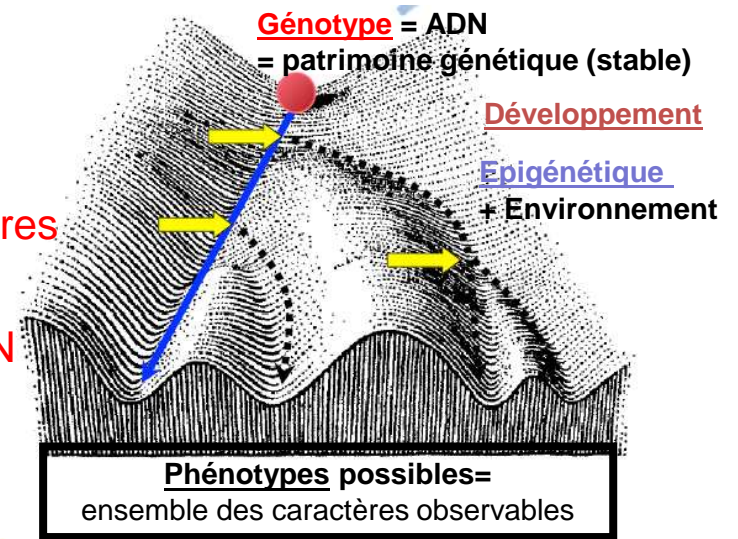


CH Waddington  
1905-1975

*The Strategy of the Genes*  
1957

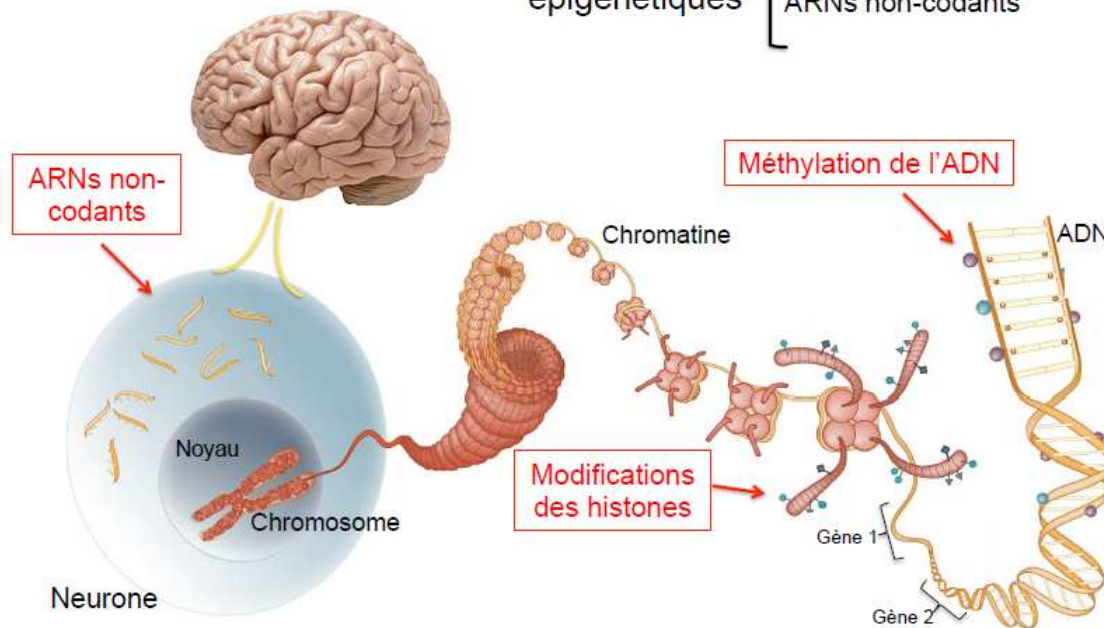
# EPIGENETIQUE

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



Mécanismes  
épigénétiques

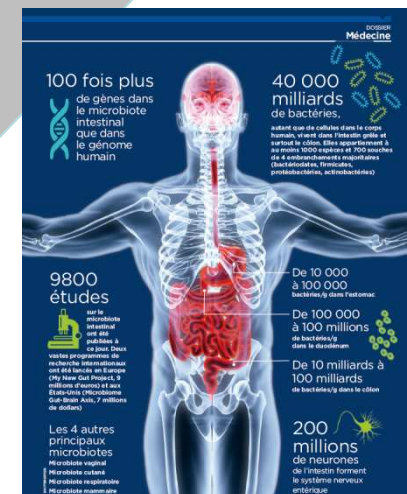
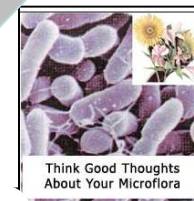
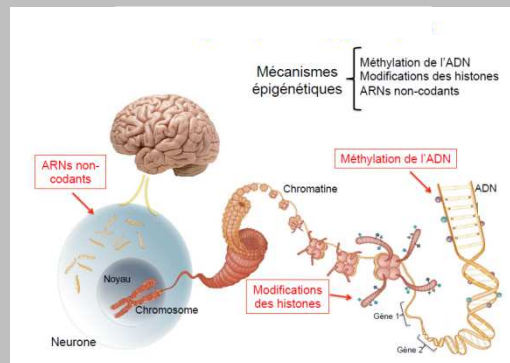
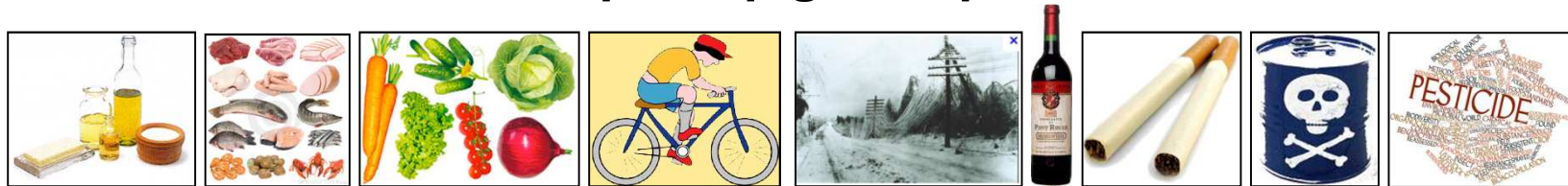
- Méthylation de l'ADN
- Modifications des histones
- ARNs non-codants



Marques épigénétiques régulent l'expression des gènes

DYNAMIQUE, EN  
INTERACTION AVEC  
ENVIRONNEMENT

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



Dimorphisme sexuel

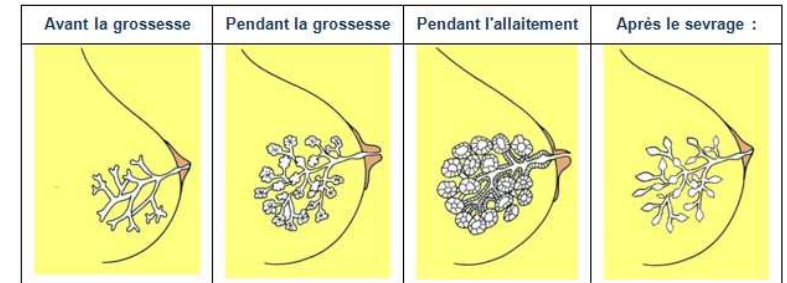
Fenêtre d'exposition

Plasticité



## The Epigenetic Landscape of Mammary Gland Development and Functional Differentiation

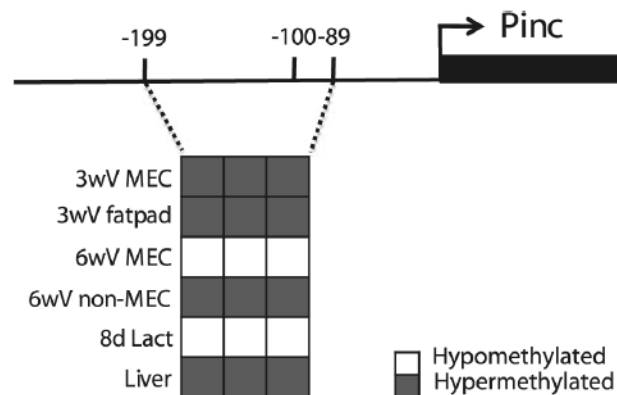
Monique Rijnkels



## 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



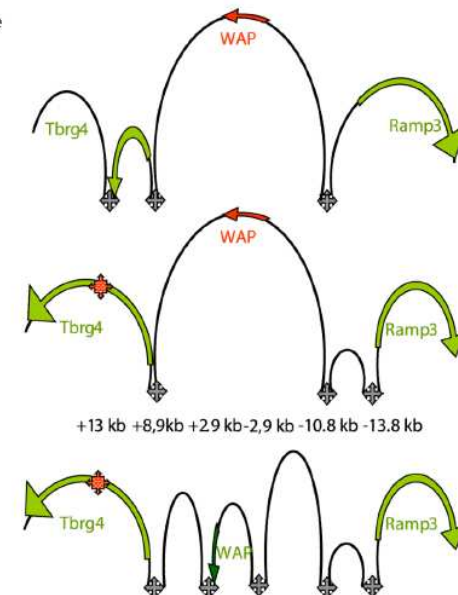
### Statut de du miRNA Pinc au cours du développement mammaire

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/S1751731111002564



Les gènes  $\beta$  et  $\gamma$  caséine hypométhylés dans glande mammaire active (Singh 2008, Singh 2005)

≠ foie hyperméthylés (ne s'expriment pas)

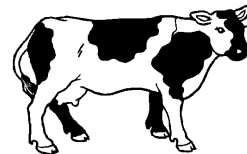
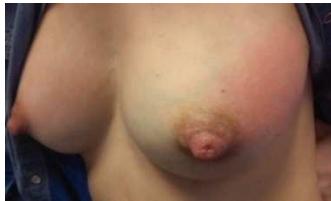


Epigenetics: a possible role in acute and transgenerational regulation of dairy cow milk production

K. Singh<sup>1†</sup>, A. J. Molenaar<sup>1</sup>, K. M. Swanson<sup>1</sup>, B. Gudex<sup>2</sup>, J. A. Arias<sup>2</sup>, R. A. Erdman<sup>3</sup> and K. Stelwagen<sup>4</sup>

## L' $\alpha$ 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%



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-Borst<sup>1</sup>, Paul H.C. Eilers<sup>2</sup>, Elmar W. Tobì<sup>3</sup>, Frank H. de Jong<sup>4</sup>, P. Eline Slagboom<sup>3,5</sup>, Bastiaan T. Heijmans<sup>3,5</sup> and Régine P.M. Steegers-Theunissen<sup>1,6,7</sup>



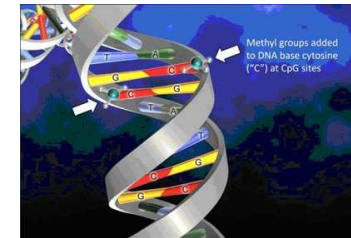
- Après 8 jours d'arrêt, ↑ méthylation ADN  
↑ compaction ADN de 1.9% par jour jusqu'à 30%
- **Grande variabilité inter-individus**
- Variation au cours du temps : phénomène encore réversible dans 92%, 48% et moins de 20% des cas selon période concernée d'arrêt de 7j, 14j ou 28j

- 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 ?

RESEARCH ARTICLE

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

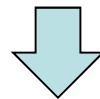
Fernando Pires Hartwig<sup>1,2\*</sup>, Christian Loret de Mola<sup>1</sup>, Neil Martin Davies<sup>2,3</sup>, Cesar Gomes Victora<sup>1</sup>, Caroline L. Relton<sup>2,3</sup>



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: *l'allaitement protégerait de l'obésité et du diabète*

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

## 2/ AM ET ARN

452 4

Views | CrossRef citations | Altmetric

8

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 <sup>1,2</sup>, Peter E. Hartmann <sup>1</sup>, Donna T. Geddes <sup>1</sup> and Foteini Kakulas <sup>1,\*</sup>

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

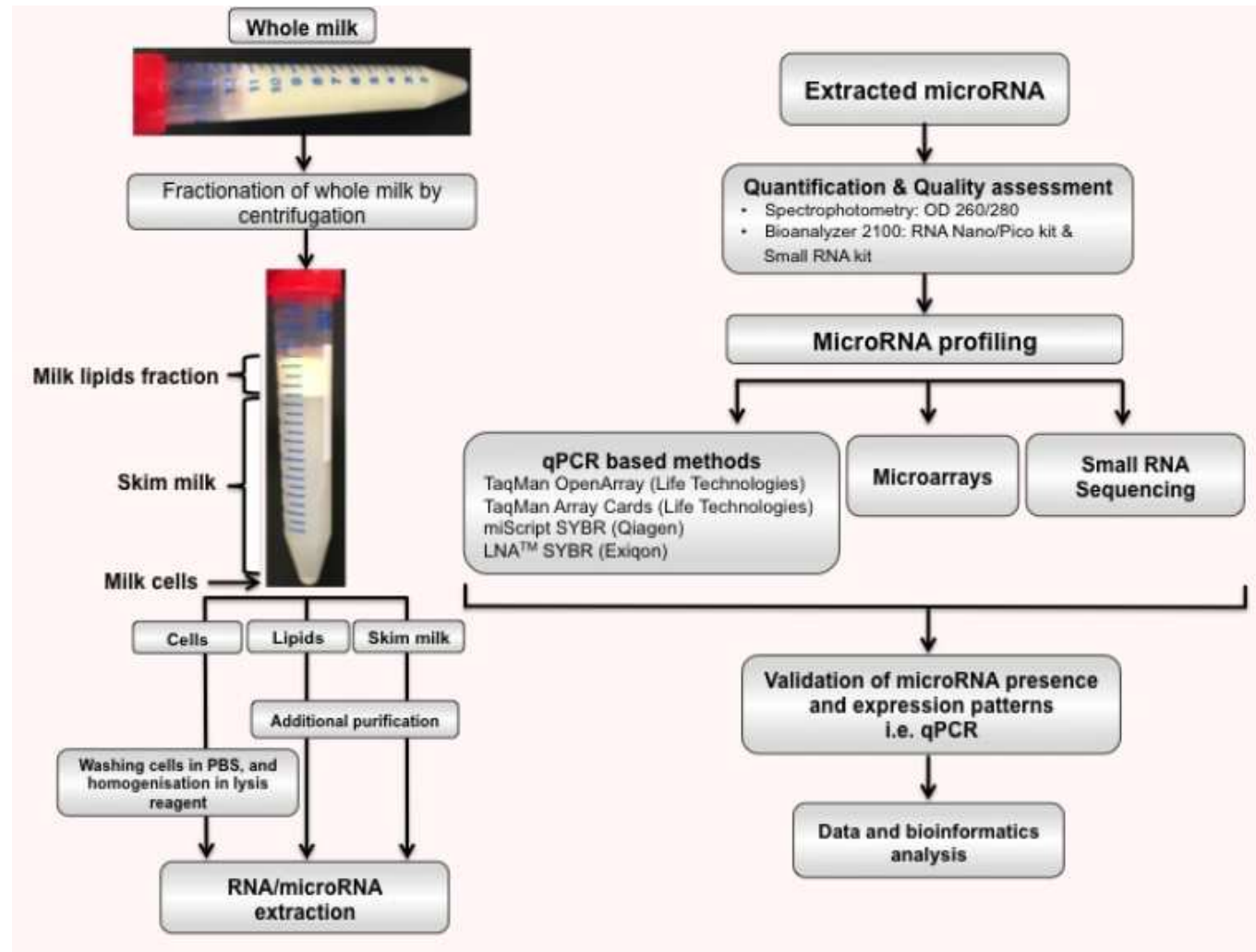


Fonctions enfant:  
Immunité (T, B, macrophages)  
SNC et développement cérébral  
Métabolisme des lipides

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

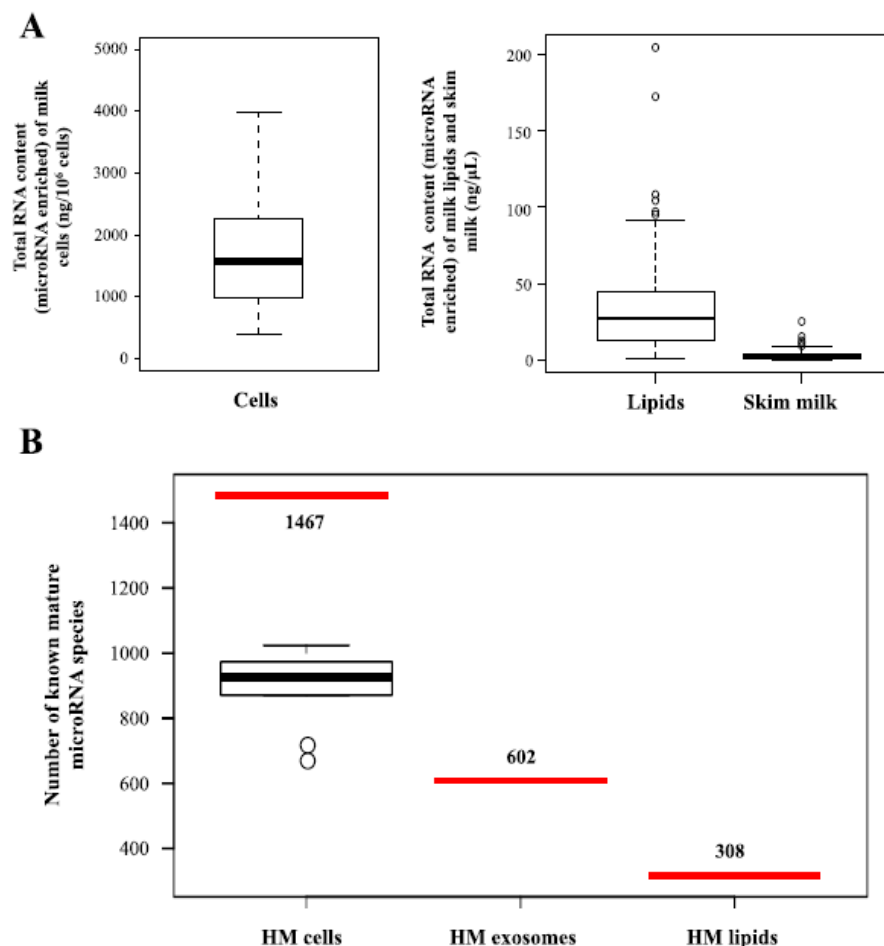


# DIFFERENTES FRACTIONS DES MIR



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

Mohammed Alsaweed <sup>1,2</sup>, Peter E. Hartmann <sup>1</sup>, Donna T. Geddes <sup>1</sup> and Foteini Kakulas <sup>1,\*</sup>



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

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

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	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGUU UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU	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	UAAUACUGCCGGGUAUGAUGGA UAAUACUGCCGGGUAUGAUGGA	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	UGUAAACAUCUCCGACUGGAAGCU UGUAAACAUCUCCGACUGGAAG	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

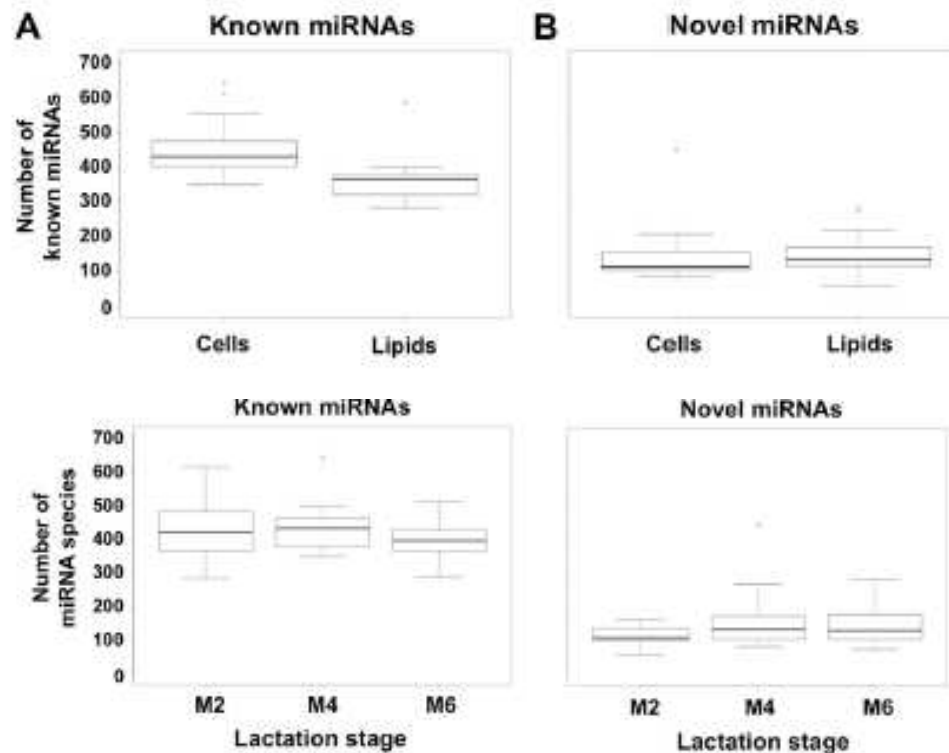
→un profil complètement ≠ lait humain

→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<sup>1,2</sup>, Ching Tat Lai<sup>1</sup>, Peter E. Hartmann<sup>1</sup>, Donna T. Geddes<sup>1</sup>, Fotini Kakulas<sup>1\*</sup>



## EXPRESSION miR VARIE AU 4<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> mois, avec une expression différente 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



© Can Stock Photo

❑ Plus de miRNA-30B et miRNA-378 dans le colostrum reçu par les filles > garçons



# 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 $\beta$ (95% CI)*	Mean (95% CI)	Adjusted regression $\beta$ (95% CI)*	Mean (95% CI)	Adjusted regression $\beta$ (95% CI)*
Breastfeeding duration, months						
<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)
$\geq 12$	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

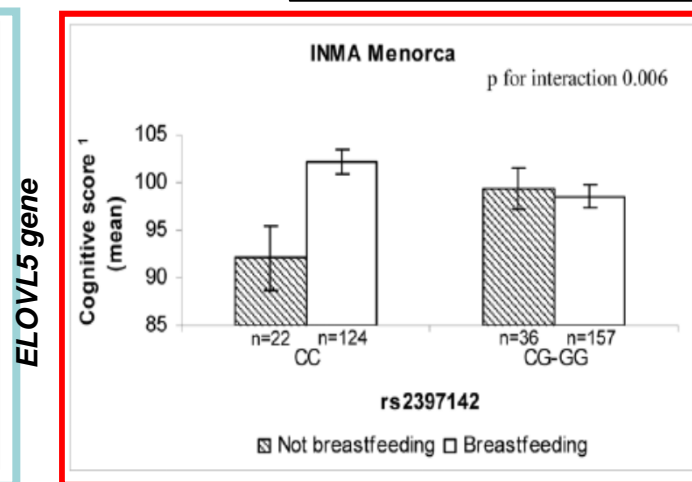
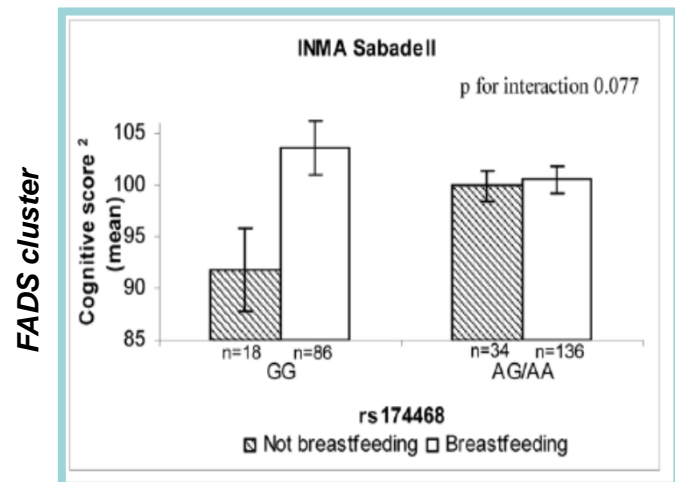
Si allaitement > 12 mois, score QI + élevé de 3,76 points, niveau d'étude + élevé d'1 an et revenu mensuel supérieur

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*



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

Review

## Epigenetic Effects of Human Breast Milk

Elvira Verduci \*, 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

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



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-κB (reduced) <sup>(a)</sup>
Prostaglandin J	Disorders of immune system Obesity and related-disorders	PPARγ (increased) <sup>(b)</sup>
LCPUFA n-3	NAFLD	liver lipogenic and cholesterol biosynthesis enzymes (reduced) <sup>(a)</sup>
	Progression of NAFLD	PPAR α and γ (increased) <sup>(b)</sup>
	High blood total cholesterol in adulthood	HMGCoA reductase (reduced) <sup>(a)</sup>
Cholesterol content	High blood total cholesterol in adulthood	HMGCoA reductase (reduced) <sup>(b)</sup>
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-κB) <sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> proved *in vitro* and/or animals <sup>(b)</sup> hypothesized in humans.

# Rôle préventif dans les populations à risque

(Patel 2006, AAP 2012, Verduci 2014))



## Cancer sein

*Mutation BRCA1*

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

## Pathologies digestives

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

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

## Otites Gastroentérites

polymorphisme à  
risque: IL6-174TNF $\alpha$ -308

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

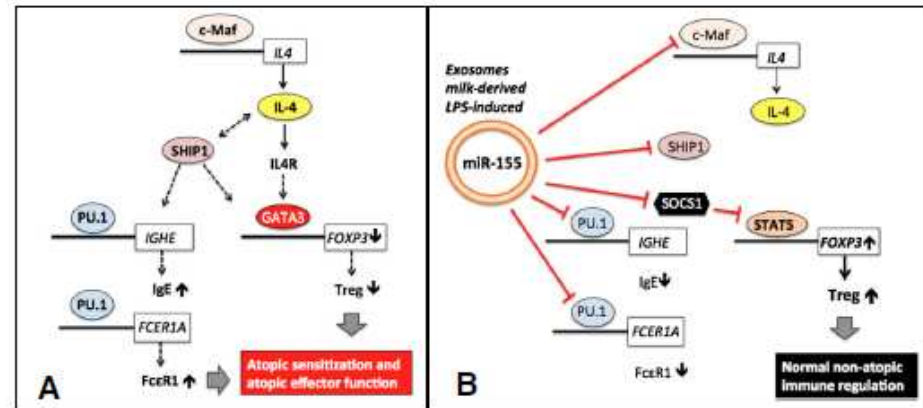


REVIEW

Open Access

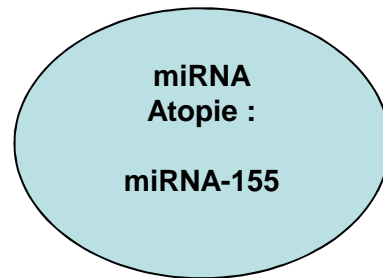
Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy?

## Prévention de l'atopie



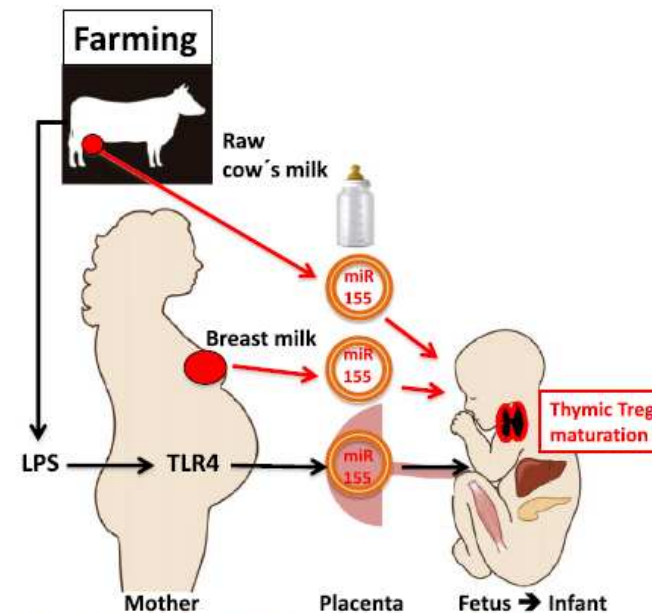
**Figure 3** Impact of miR-155 on immune regulating transcription factors. A) atopic immune deviations in the absence of miR-155 and B) non-atopic development of the immune system due to appropriate miR-155 signaling.

☐ ∽ atopie et eczéma à 5 ans



☐ Mères atopiques transmettent plus souvent atopie que le père (↓ FoxP3<sup>+</sup>Treg)

→ ↓ 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.

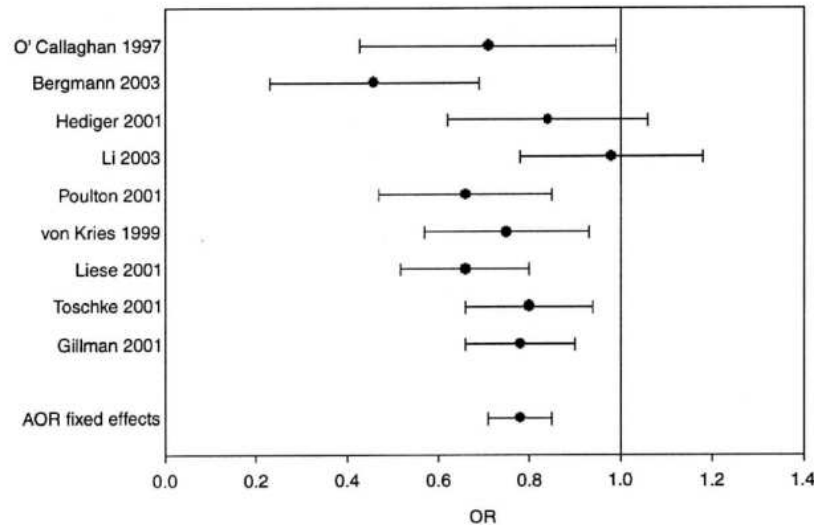
# Allaitement et prévention de l'obésité

Journal of Human Lactation  
2016, Vol. 32(3) 481-488

Original Research

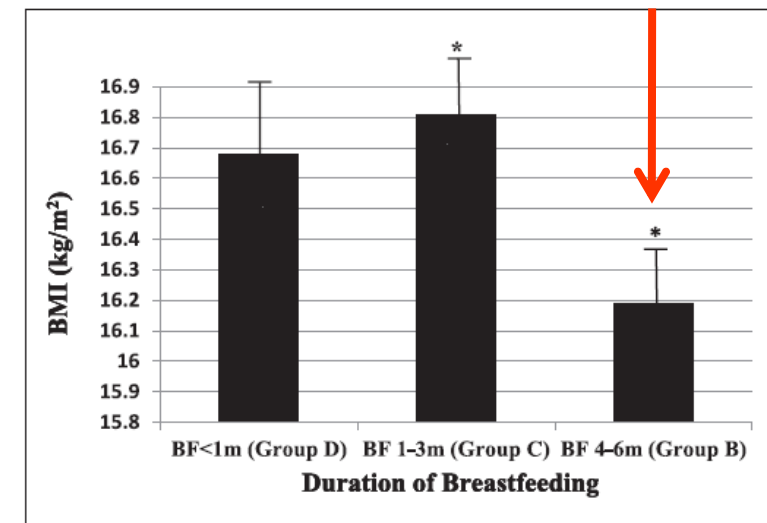
## Breastfeeding and Growth of Children in the Peri/postnatal Epigenetic Twins Study (PETS): Theoretical Epigenetic Mechanisms

### 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

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



## Mécanismes

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



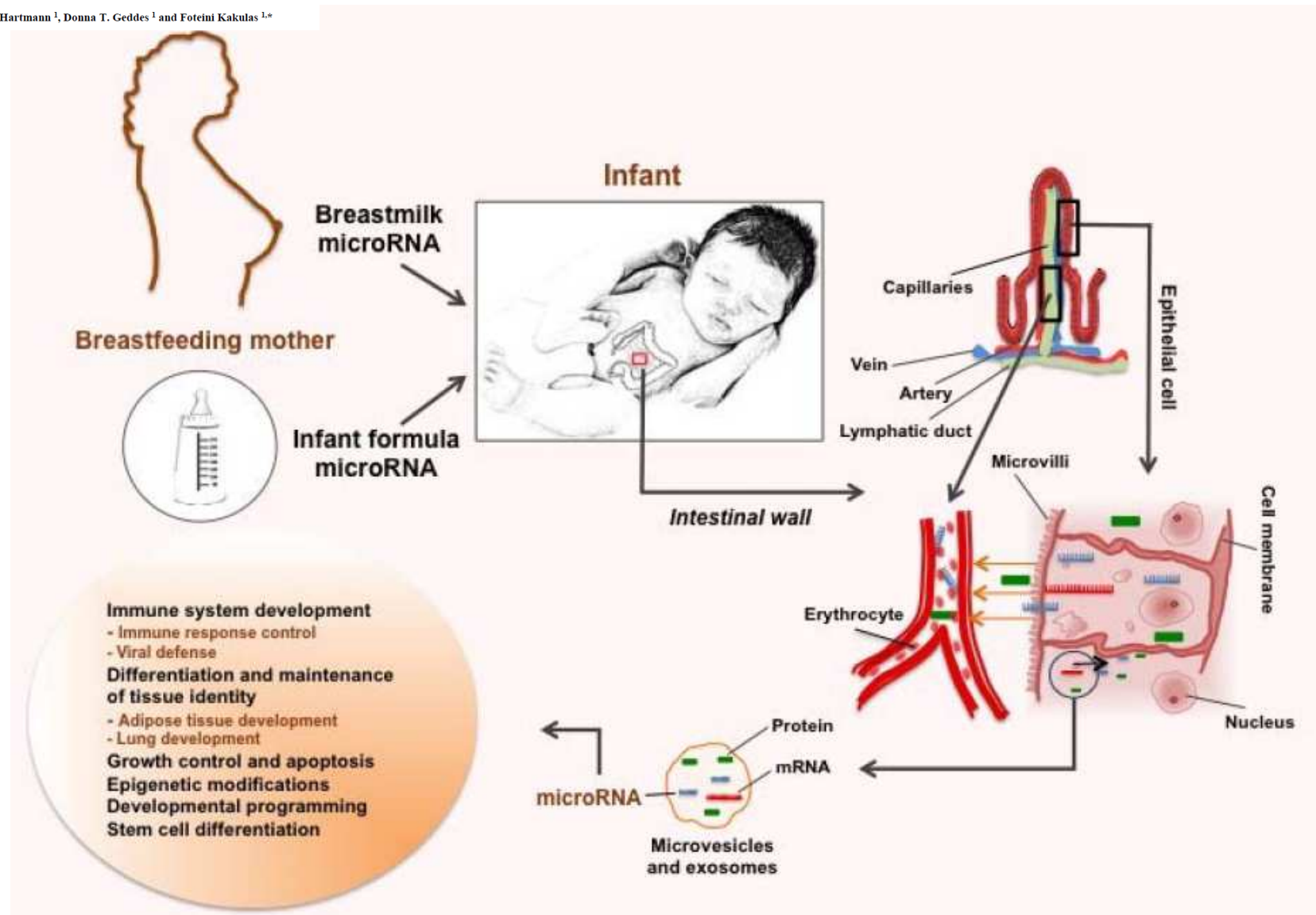
Rôle de la durée  
de l'AM 4-6 mois

(Underwood, 2012, Temples 2016)

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

Mohammed Alsaweed <sup>1,2</sup>, Peter E. Hartmann <sup>1</sup>, Donna T. Geddes <sup>1</sup> and Foteini Kakulas <sup>1,\*</sup>

# MODE D'ACTION DES MIR



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 Mischke<sup>1</sup> and Torsten Plösch<sup>2</sup>

## MICROBIOME, UN ACTEUR EPIGENETIQUE

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

ROLE DU MICROBIOME DANS LES MODIFICATIONS EPIGENETIQUES

→ AM = EFFET BENEFIQUE CONTRE OBESITE

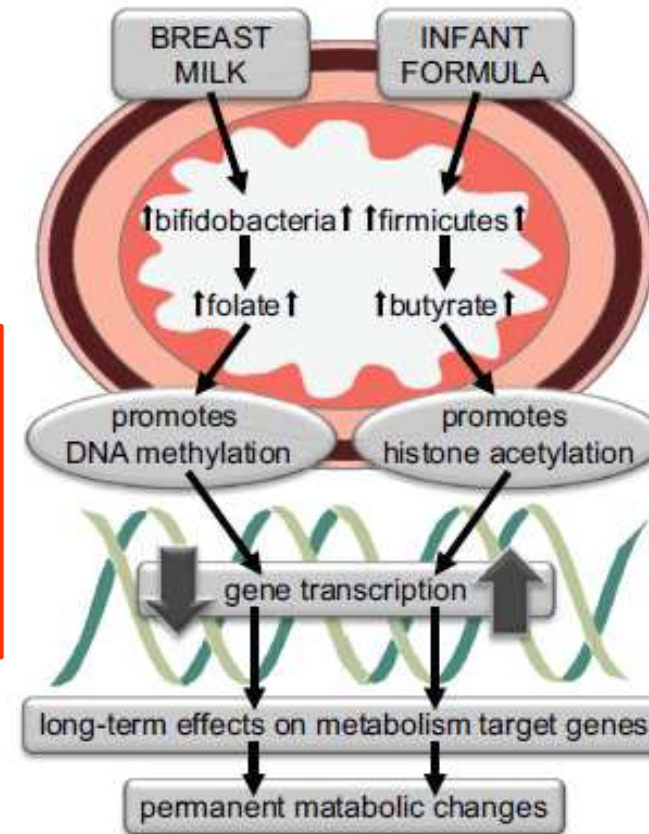


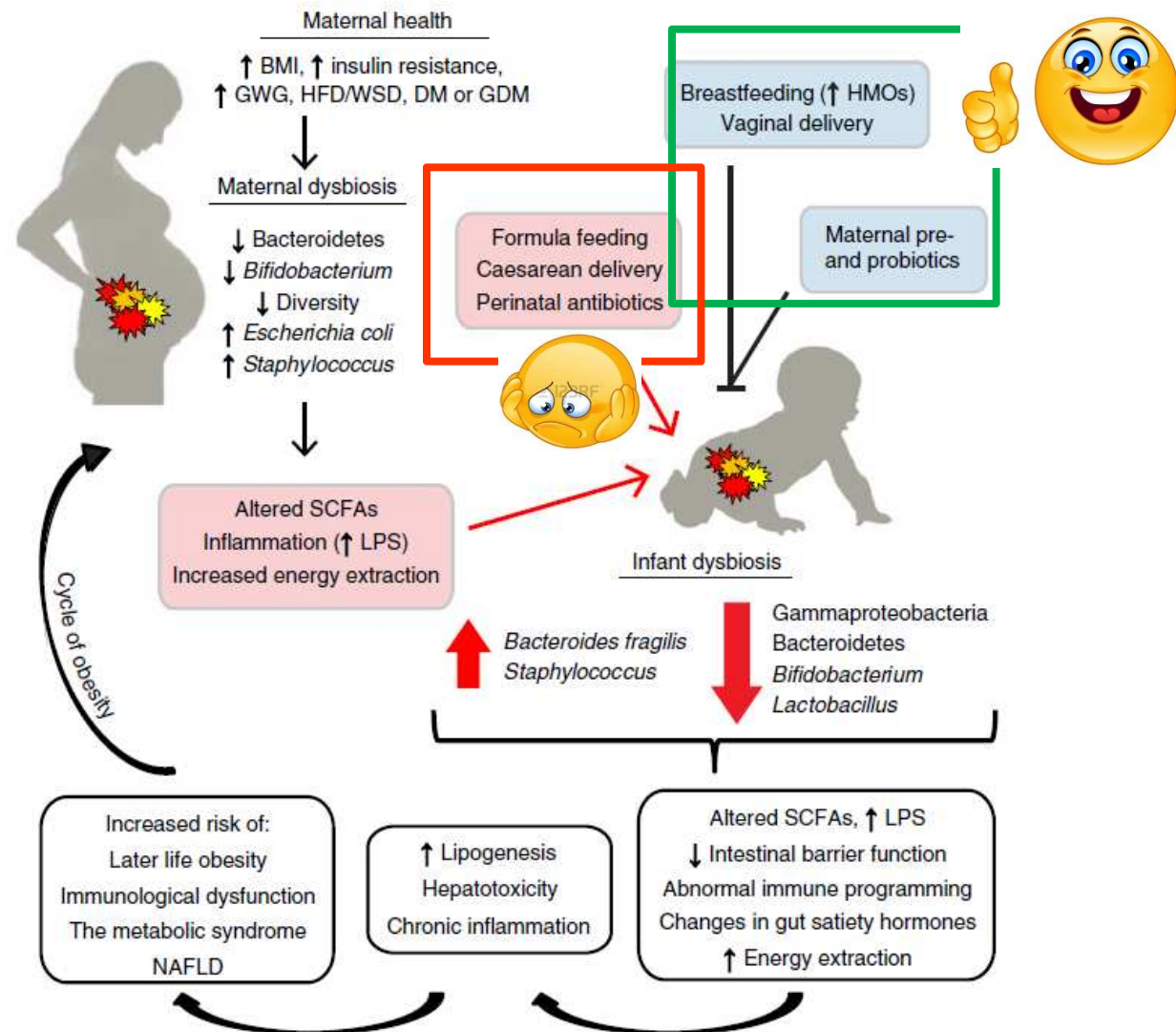
Fig. 1. A proposed molecular mechanism linking early nutrition, bacterial metabolites, epigenetics, and obesity.



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

Taylor K. Soderborg<sup>1</sup> · Sarah J. Borengasser<sup>2</sup> · Linda A. Barbour<sup>3,4</sup> · Jacob E. Friedman<sup>1,3,5</sup>

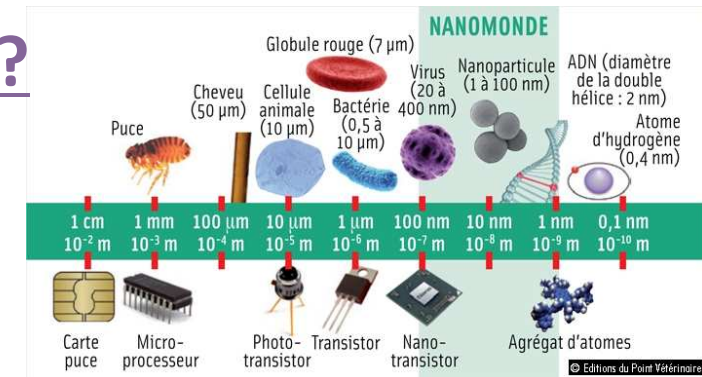
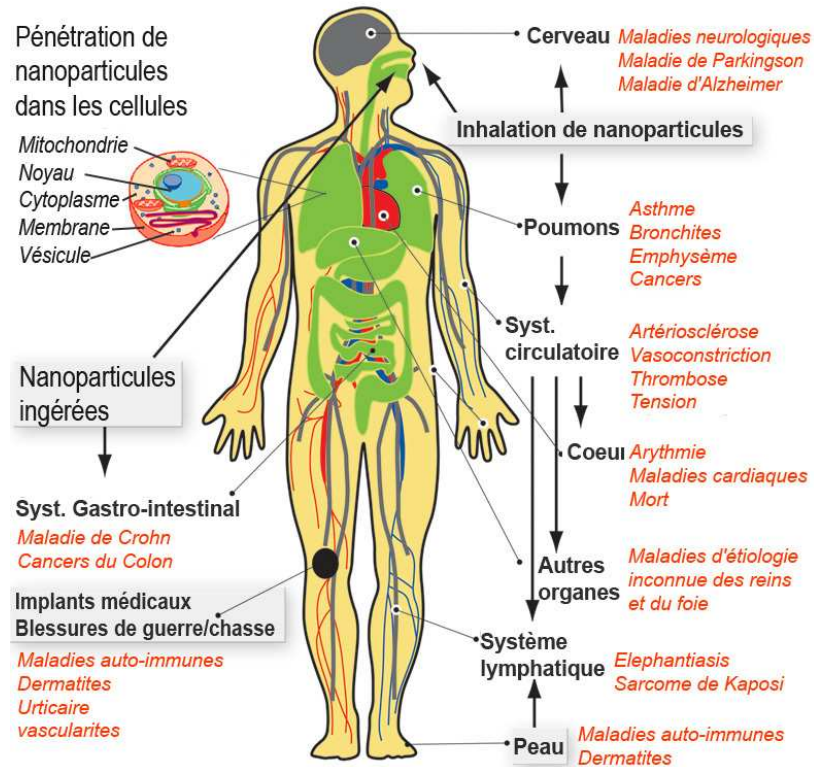
# CYCLE TRANSGENERATIONNEL DE L'OBESITE



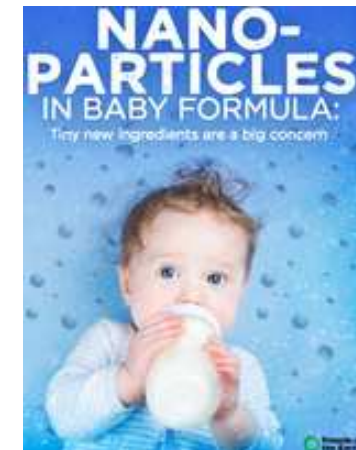
# NANOPARTICULES DANS LE LAIT ?

## Maladies associées à l'exposition à des nanoparticules

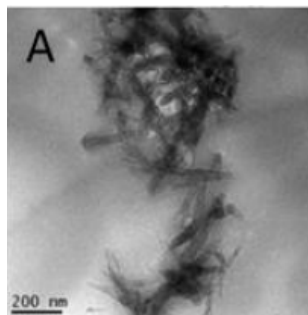
C. Buzza, I. Pacheco, & K. Robbie, *Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity*, Biointerphases 2 (2007) MR17-MR71



## 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 potentielle toxicité bat son plein.



nanohydroxyapatites

NP's 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 <sup>a</sup>, Naouale El Yamani <sup>b,c</sup>, Andrew R. Collins <sup>c</sup>, Arno C. Gutleb <sup>d</sup>,  
Maria Dusinska <sup>b,\*</sup>



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

NP	Cells	Effect of NPs exposure
SiO <sub>2</sub>	Immortalized epithelial HaCaT cell line	Global hypomethylation; dose-dependent decrease in <i>DNMT1</i> , <i>DNMT3a</i> and methyl-CpG binding protein 2 ( <i>MBD2</i> ) gene and protein expressions
CdTe QDs	HaCaT cell line THP1 human monocytic cell line MCF-7 human breast adenocarcinoma cells	<i>BARP-1</i> 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
Au	NIH/3T3 mouse embryonic fibroblast line HeLa cervical cancer cell line	Global alteration of miRNAs expression patterns resulting in the apoptosis-like cell death Modulation of heterochromatin connections with lamin proteins and core histones
	Enzymatic method	Decrease of histone deacetylase activity by NPs binding to sulfhydryl groups on the surface of HDAC8
	MRC5 lung fibroblast line	Upregulation of miR-155 with downregulation of <i>PROS1</i> gene, chromatin condensation
TiO <sub>2</sub> MWCNTs Super paramagnetic Fe	HaCaT cells NIH/3T3 cell line Human prostate cancer cells PC-3 and human breast cancer cells Sk-Br-3	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
	Different cancer cell lines (U87, U373, Lipari, DF)	Cholesterylbutyrate 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 C<sup>1</sup>, Riva E, Giovannini M, Pinto F, Colombo C, Risé P, Galli C, Marangoni F.



↘ 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-Silva<sup>1</sup>, E Oliveira<sup>1</sup>, C R Pinheiro<sup>1</sup>, A C Santana<sup>2</sup>, C C Nascimento-Saba<sup>2</sup>, Y Abreu-Villaca<sup>3</sup>, E G Moura<sup>1</sup> and P C Lisboa<sup>1</sup>



**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 $\pm$ 2.6	77.7 $\pm$ 1.8 <sup>a</sup>
Serum insulin ( $\mu$ U/ml)	25.9 $\pm$ 2.4	24.3 $\pm$ 2.8
Serum adiponectin (ng/dl)	8.44 $\pm$ 2.0	20.24 $\pm$ 4.3 <sup>a</sup>
Serum leptin (ng/ml)	9.7 $\pm$ 1.8	17.9 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>
Adrenal catecholamine content ( $\mu$ M/mg)	1.4 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>
Serum corticosterone (ng/ml)	347.9 $\pm$ 33.4	203.8 $\pm$ 47.9 <sup>a</sup>
Serum ACTH (ng/ml)	3.42 $\pm$ 0.31	4.49 $\pm$ 0.65
Serum TT <sub>3</sub> (ng/dl)	51.6 $\pm$ 5.0	88.4 $\pm$ 9.1 <sup>a</sup>
Serum FT <sub>4</sub> (ng/dl)	1.27 $\pm$ 0.21	2.00 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>
Serum TSH (ng/ml)	0.19 $\pm$ 0.01	0.26 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>



**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.**

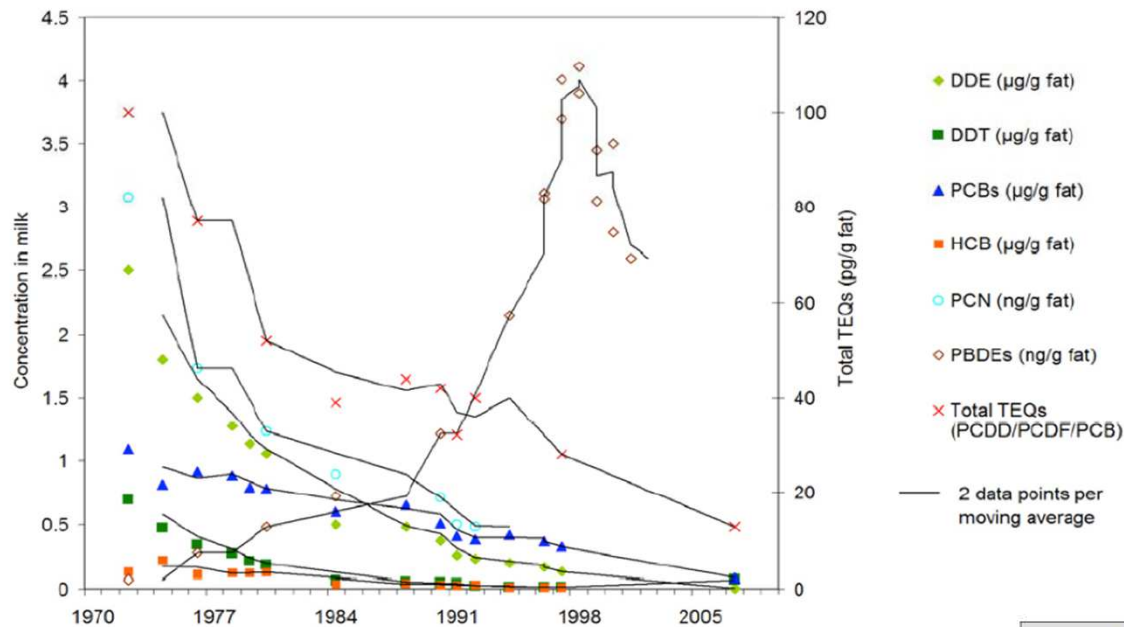


**LAL de l'enfant** : le nombre total de délétions par cas positivement associé à l'exposition tabac :

- ❑ 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

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

**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) <sup>1</sup>	Effets potentiels
Plomb	0,015	Chez l'enfant <sup>2</sup> : Retard de croissance physique et mentale Troubles d'apprentissage
Cuivre	1,3	Chez l'enfant <sup>2</sup> : Nausées, vomissements, diarrhée <sup>3</sup>
Zinc	-	Chez l'enfant <sup>2</sup> : Nausées, vomissements, diarrhée <sup>3</sup>
BPC	0,0005	Chez l'humain <sup>2</sup> : Problèmes cutanés Atteinte du thymus Déficits immunitaires Atteintes du système nerveux Atteinte de la fonction reproductive Augmentation du risque de cancer
Chloroprène	-	Chez l'humain <sup>2</sup> : Atteinte de la fonction reproductive
Chlorure de méthylène	0,005	Chez l'humain <sup>2</sup> : Problèmes hépatiques Augmentation du risque de cancer
Styrène	0,1	Chez l'humain <sup>2</sup> : Problèmes hépatiques, rénaux et circulatoires
Halothane	-	Chez l'humain <sup>2</sup> : Atteinte de la fonction hépatique Augmentation du risque d'avortement spontané

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

<sup>2</sup> Information disponible sur le site de l'EPA, [www.epa.gov/safewater](http://www.epa.gov/safewater)

<sup>3</sup> Suite à une exposition de courte durée à des niveaux supérieurs à la norme.

<sup>4</sup> Casarett and Doull's Toxicology (2001).

# 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](http://www.elsevier.com/locate/bbagen)



Review

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

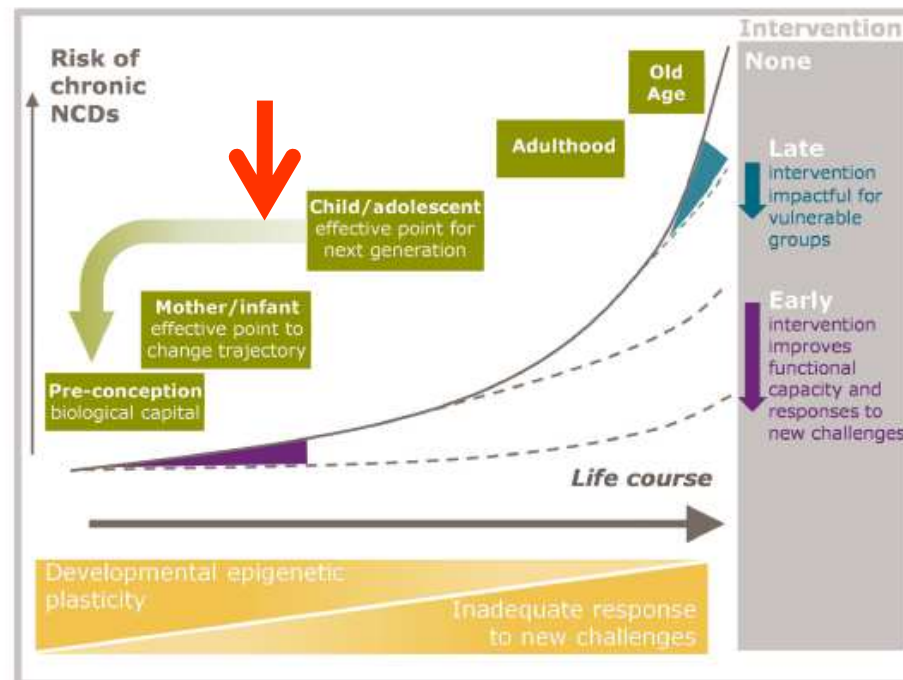


Figure 1. Conceptual framework illustrating a lifecourse approach to the prevention and treatment of non-communicable diseases.

ALIFERT

METASPERME

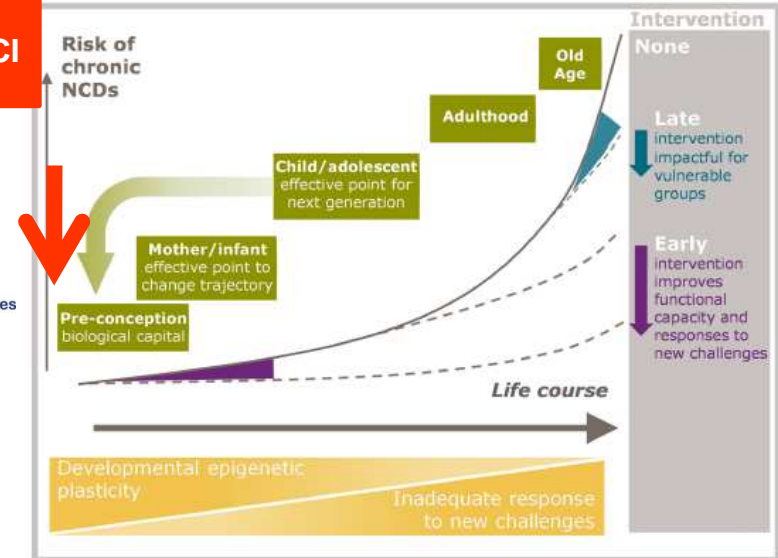
BARIASPERM

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

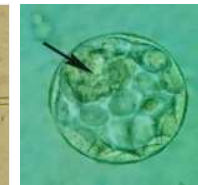
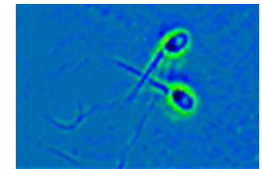
Santé du couple et la qualité de leurs gamètes

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 Sermondade, Paris

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

Pr Dominique Royere, Tour

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 déterminants environnementaux, accouchement prématuré 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](mailto:congres.inutero@gmail.com)

