



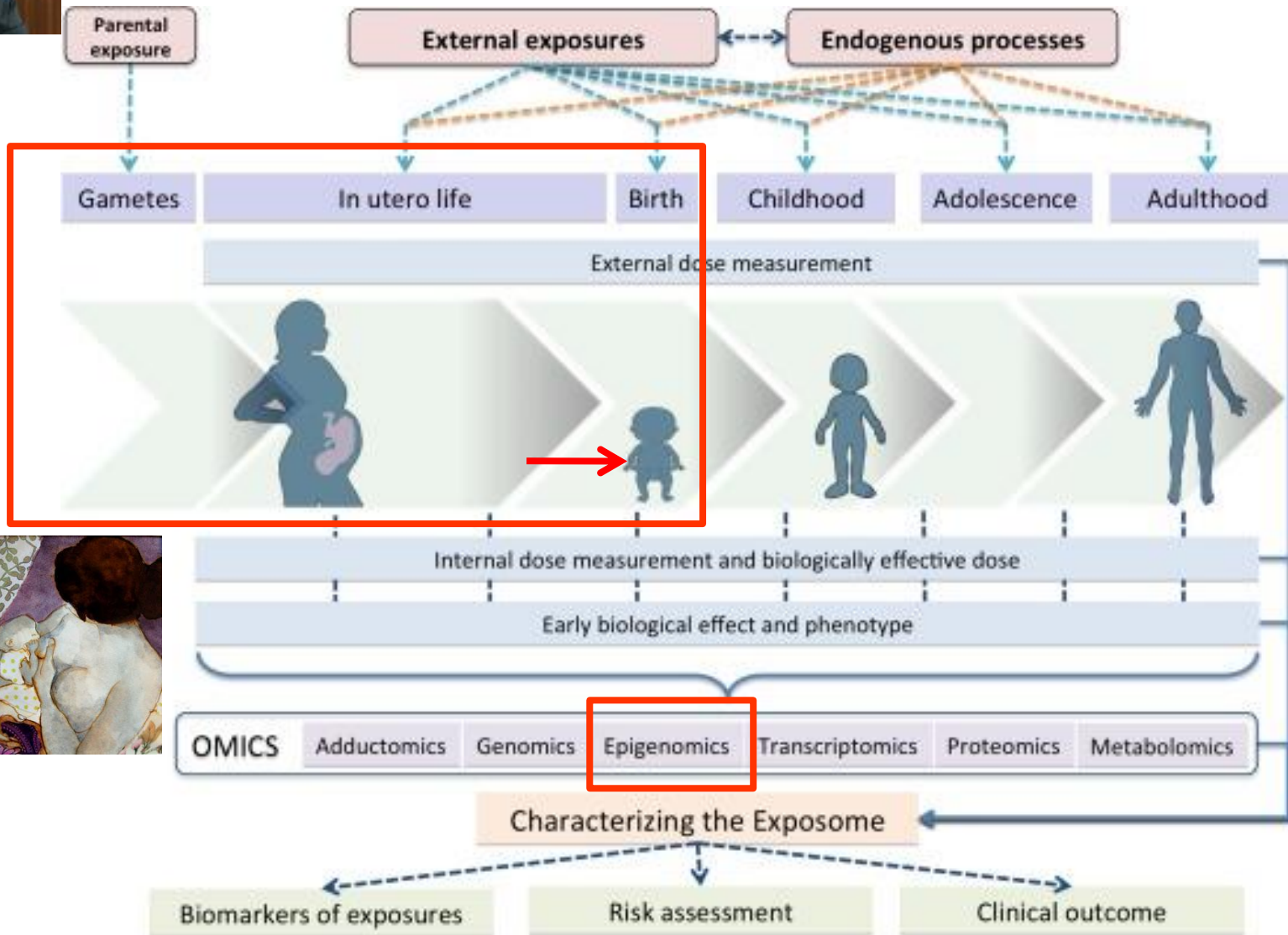
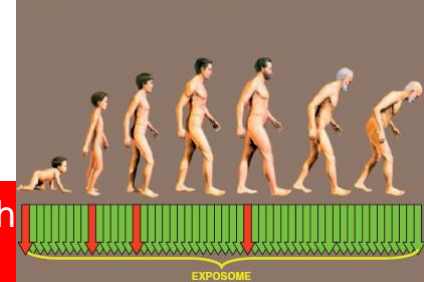
Epigénétique et allaitement maternel

Virginie RIGOURD et Rachel LEVY

EXPOSOME : DEFINITION



The totality of exposure an individual is subjected from conception to death
Dr Chris Wild, CIRC





DOHAD*

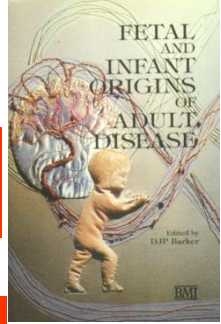


Marques épigénétiques

Environnement précoce

Anomalie placentaire

Phénotype : "ECONOME"



Croissance foetale réduite (RCIU)

Marques épigénétiques



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



Marques épigénétiques

- Cancer
- Obésité
- HTA
- IR/Diabète Type 2
- MCV

Reproduction



Programmation foetale /embryonnaire

Réponse adaptative prédictive (PAR)

Match/Mismatch

Adulte NCD

→ SYNDROME METABOLIQUE

Available online at www.sciencedirect.com
SciVerse ScienceDirect
 Theriogenology xx (2012) xxx
 Review
 Maternal environment and the reproductive function of the offspring
 C. Dupont^{ab,c,d}, A.G. Cordier^{ab,c}, C. Junien^{ab,f}, B. Mandon-Pépin^{ab}, R. Levy^{c,d},
 P. Chavatte-Palmer^{ab,g,h}

Theriogenology
www.theriogenology.com

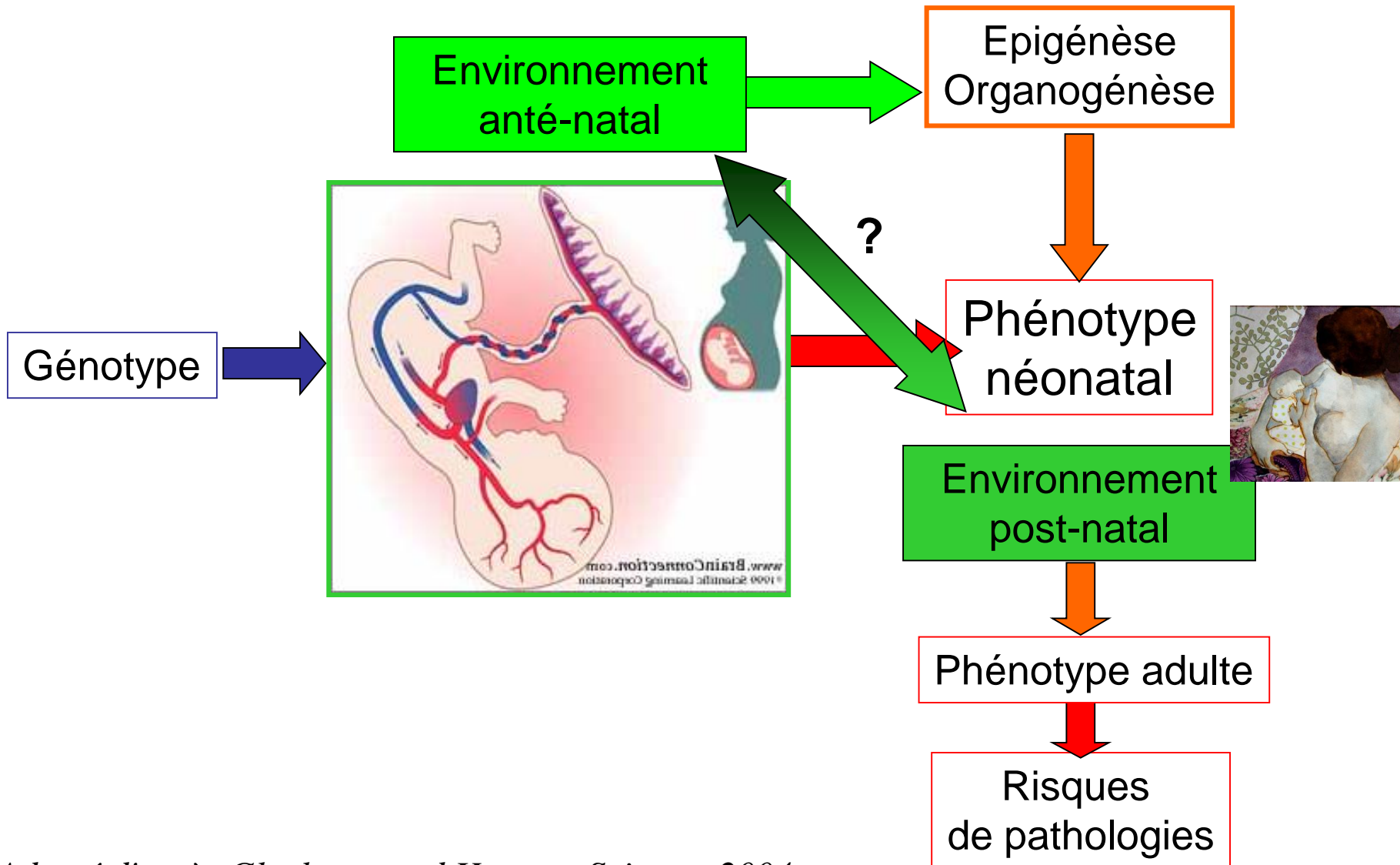
DOHAD et programmation pré- et péri-conceptionnelle
 Pascale Chavatte-Palmer¹, François Vialard²,
 Anne Tarrade¹, Charlotte Dupont^{1,3},
 Véronique Duranthon¹, Rachel Lévy³

*Origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte

D'après Pascale Chavatte-Palmer



REPONSE ADAPTATIVE PREDICTIVE



Adapté d'après Gluckman and Hanson, Science, 2004



Un mécanisme d'adaptation très ancien...

Review

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

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



A partial list of signaling molecules detected in milk, most of which have also been detected in amniotic fluid.

	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-1 (IGF-1)	
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

Data from Weber et al., 2010.

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 constitue chez le nouveau né la suite de l'ingestion de liquide amniotique du fœtus.
Dépassé par des modes de vie inadéquats ?

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**

<i>Group</i>	<i>Pregnancy diet (% protein)</i>	<i>Lactation diet (% protein)</i>	<i>Weaning diet</i>	<i>Average age at death (days)</i>
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, $P < 0.01$.

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

-57%

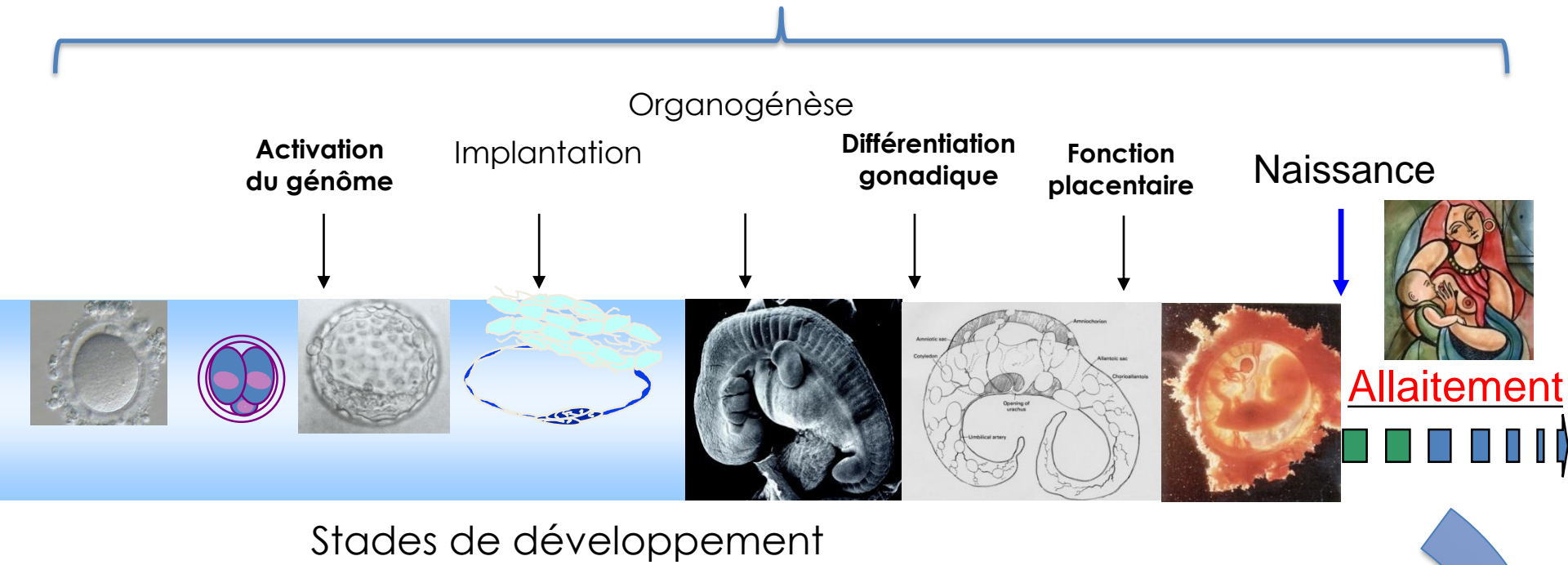
The different dietary regimes are summarized in the columns ($n = 24$ per group). Lifespans are expressed as mean \pm standard error and were analysed by two-way analysis of variance followed by Tukey's post-hoc testing when appropriate. Effect of early diet: $P < 0.001$; effect of obesity, $P < 0.01$.

Périodes clés

- Croissance foétale
- Fonction placentaire
- Allaitement

Les périodes et conditions critiques

Alimentation maternelle



Allaitement

Puberté

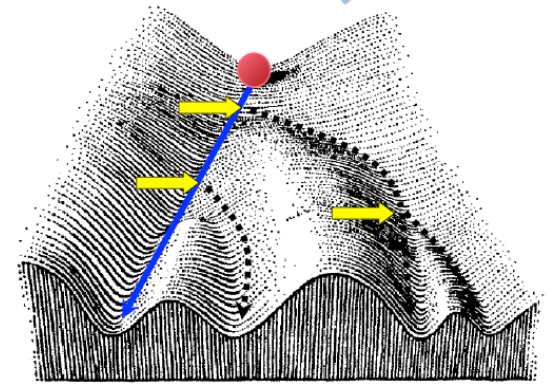
Développement de la pathologie

- PERIODES CRITIQUES D'EXPOSITION :**
- PERICONCEPTION
 - ORGANOGENESE
 - NEONATALE → 2 PREMIERES ANNEES
 - PERIPUBERTE



EPIGENETIQUE

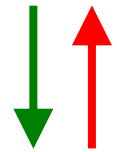
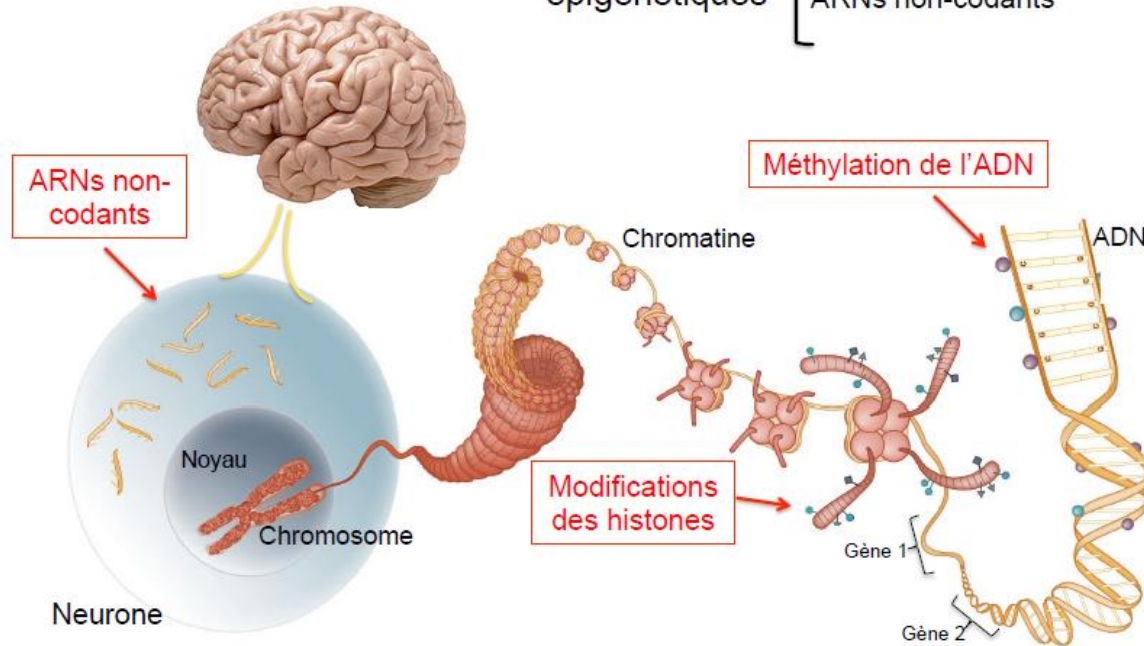
L'étude des changements **héréditaires** dans la **fonction** de gènes, **sans altération de la séquence ADN**



CH Waddington
1905-1975

The Strategy of the Genes
1957

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



Marques épigénétiques régulent l'expression des gènes



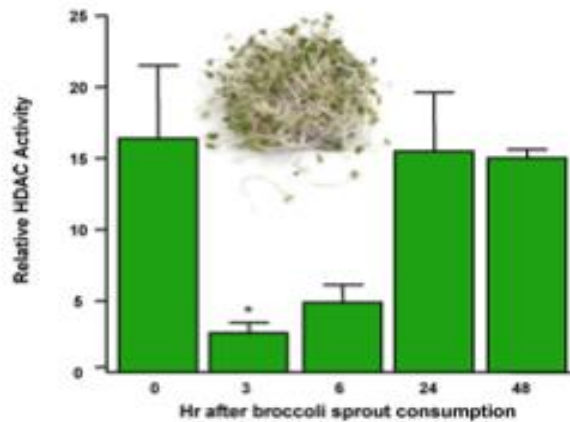
INTERACTION AVEC EXPOSOME

Trois exemples où l'environnement modifie les marques épigénétiques

Différent selon l'exposition : dose, moment, durée d'exposition ?
 Quel(s) effet(s) sur quelles marques épigénétiques ?
 Dans quel tissu cible ? Cerveau ? Glande mammaire ?

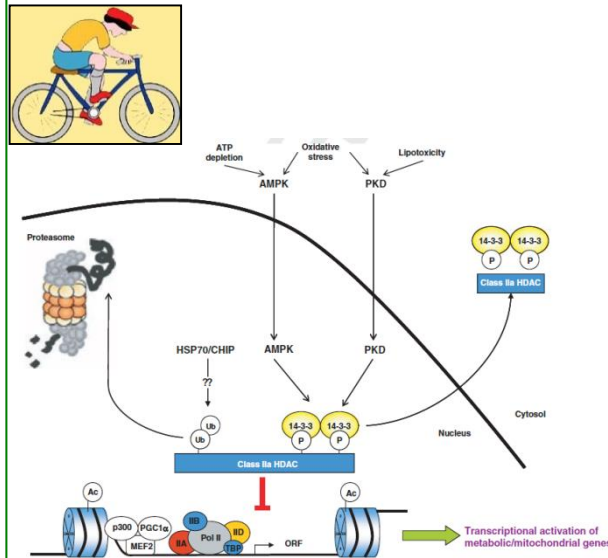


Aliment



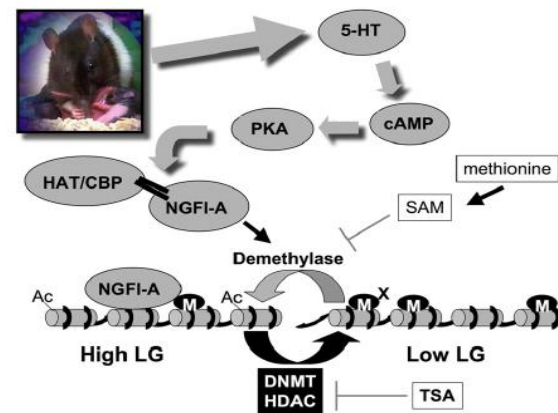
(Ho et al J nutri J Nutri 2009)

Activité Physique



(McGee et al, 2009)

Psycho-social



(McGowan & Szyf Neuro. Dis. 2010)

Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development

200 types de cellules génétiquement identiques (même ADN), chacune ayant ses propres caractéristiques épigénétiques

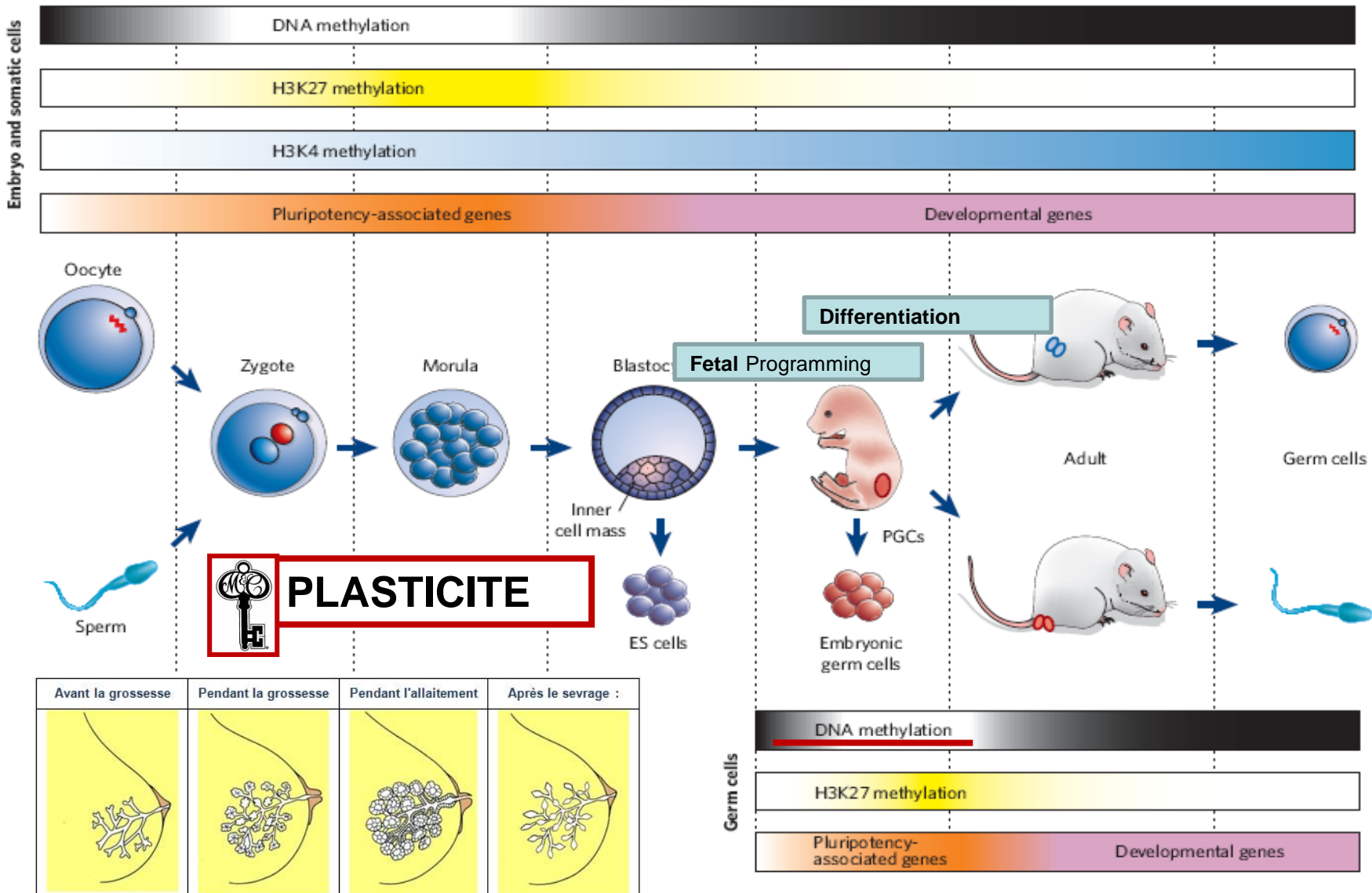
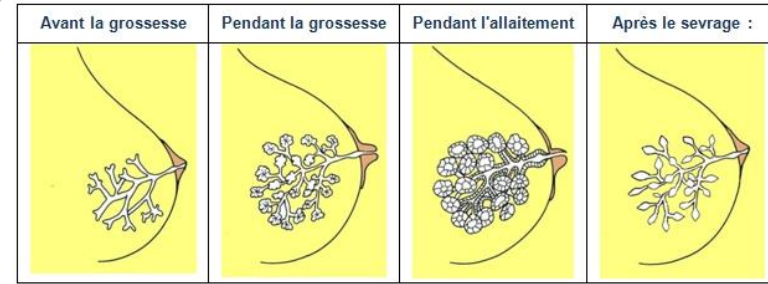


Figure 1 | Epigenetic gene regulation during mammalian development.

The Epigenetic Landscape of Mammary Gland Development and Functional Differentiation

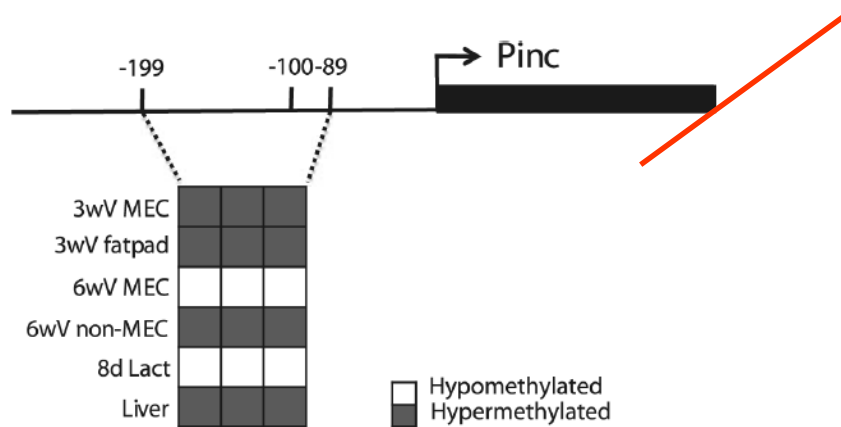
Monique Rijnkels



REMODELAGE GLANDE MAMMAIRE

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

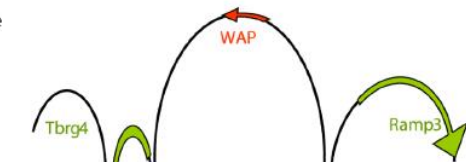
- Induits par les signaux de développement et par les conditions environnementales
- + profils épigénétiques distincts des cellules souches et pro-génitrices de la glande mammaire



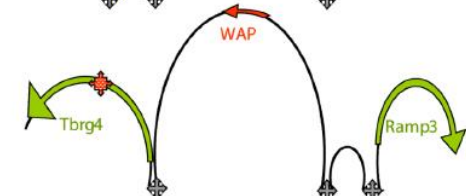
Statut de du miRNA Pinc au cours du développement mammaire

Interactions with :
◆ Type II topoisomerase
◆ Nuclear matrix

4T1 mammary cells

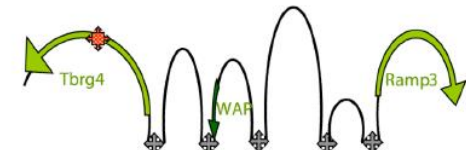


HC11 mammary cells - lactogenic hormones



+13 kb +8,9kb +2,9 kb -2,9 kb -10.8 kb -13.8 kb

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

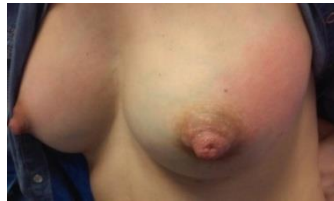


Epigenetics: a possible role in acute and transgenerational regulation of dairy cow milk production

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

- 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%



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. Tobin³, Frank H. de Jong¹, P. Eline Slagboom^{3,5}, Bastiaan T. Heijmans^{3,5} and Régine P.M. Steegers-Theunissen^{1,6,7}



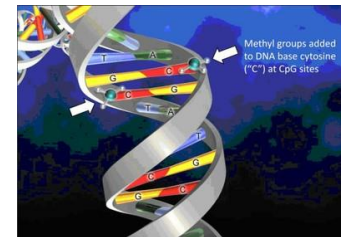
- Après 8 jours d'arrêt, ↑ méthylation ADN ↑ compaction ADN de 1.9% par jour jusqu'à 30%
- Grande variabilité inter-individus
- Phénomène encore réversible dans 92%, 48% et moins de 20% des cas selon période concernée d'arrêt de 7j, 14j ou 28j

- 120 enfants hollandais 17 mois
- La durée de l'allaitement est négativement associée à la méthylation de LEP (+1 U, -2.9% méthylation ADN LEP).

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}



L'allaitement pourrait être associé :

-négativement avec la 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

-positivement avec la méthylation du promoteur du gène *Nyp*
 (qui code pour un neuropeptide orexigène) Rat

-influence la méthylation globale et les effets épigénétiques de certains variants génétiques

↑ Expression des gènes *LEP*, *Pomc* et *Slc2a4* et ↓ expression de *Nyp* chez les individus allaités, cohérent avec les données épidémiologiques : *l'allaitement protégerait de l'obésité et du diabète*

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

4524 Views | 8 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



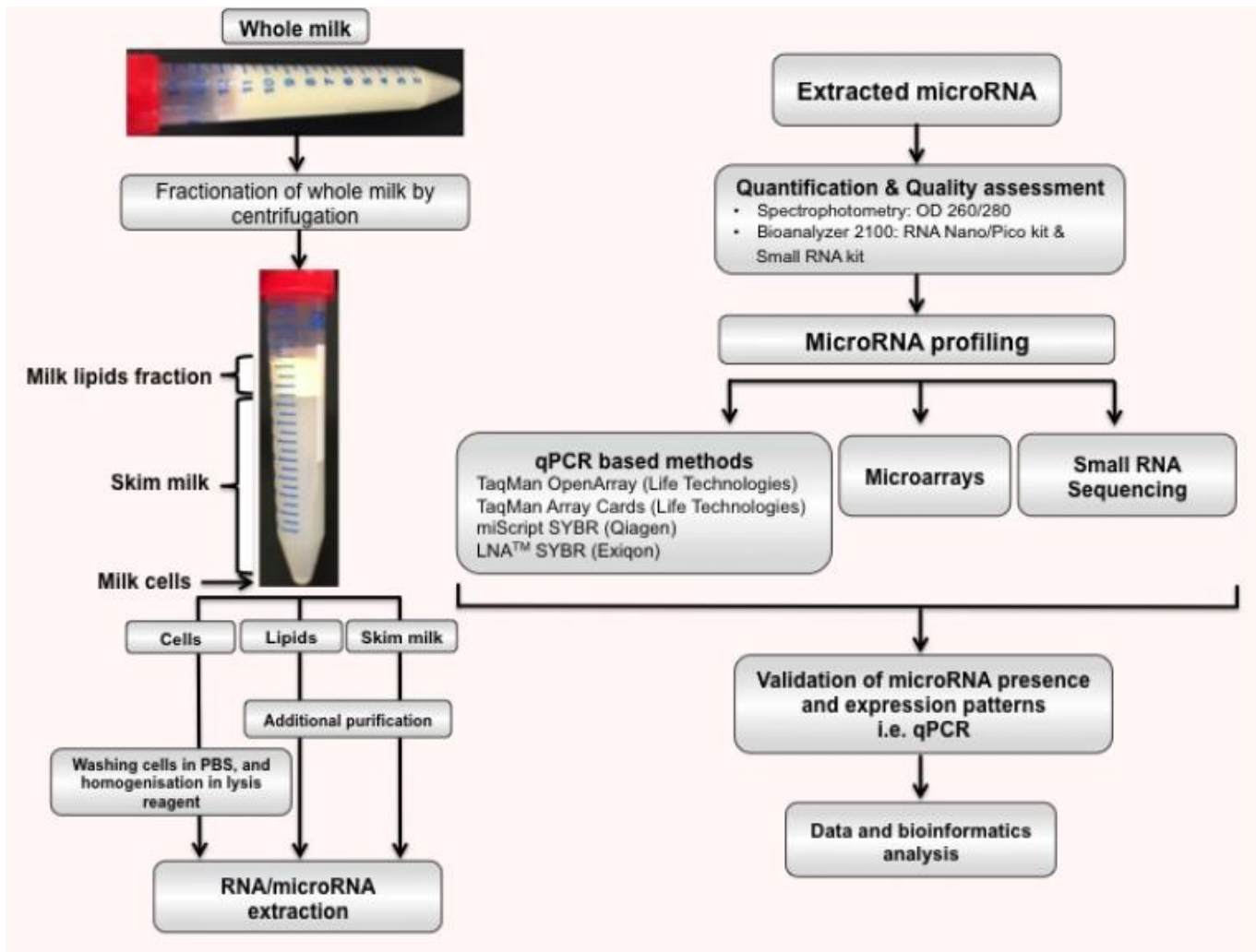
Fonctions enfant:
Immunité (T, B, macrophages)
SNC et développement cérébral
Métabolisme des lipides

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

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

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

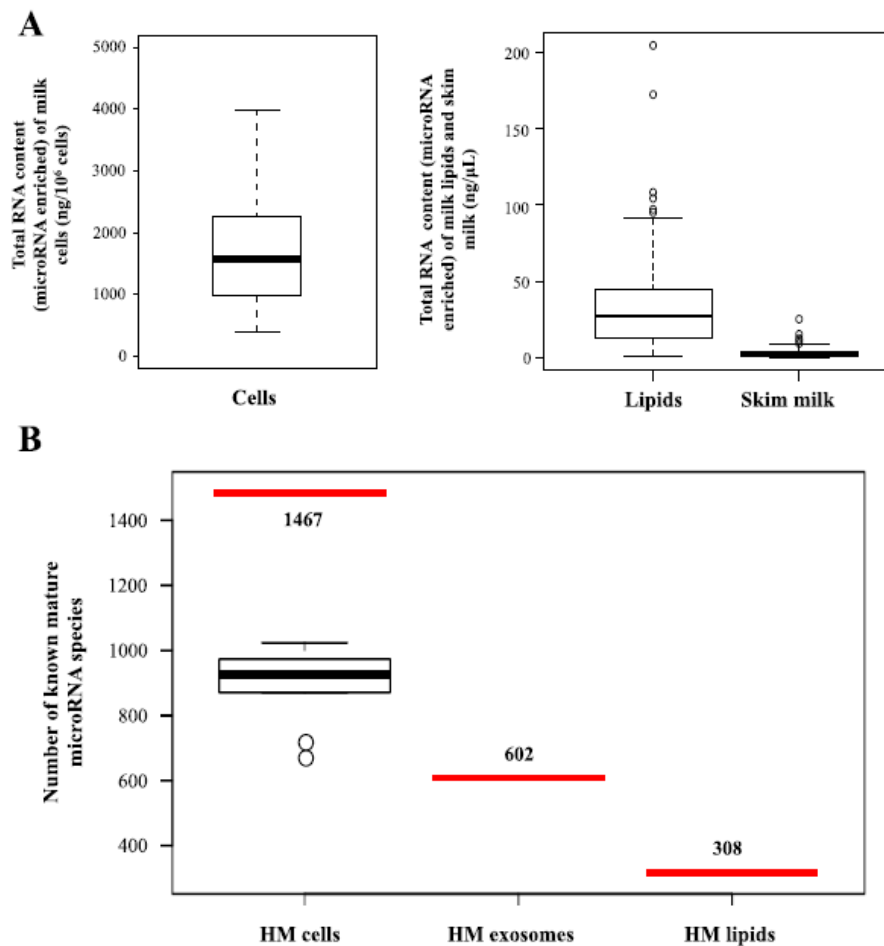
DIFFERENTES FRACTIONS DES MIR



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

Mohammed Alsweed^{1,2}, Peter E. Hartmann¹, Donna T. Geddes¹ 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

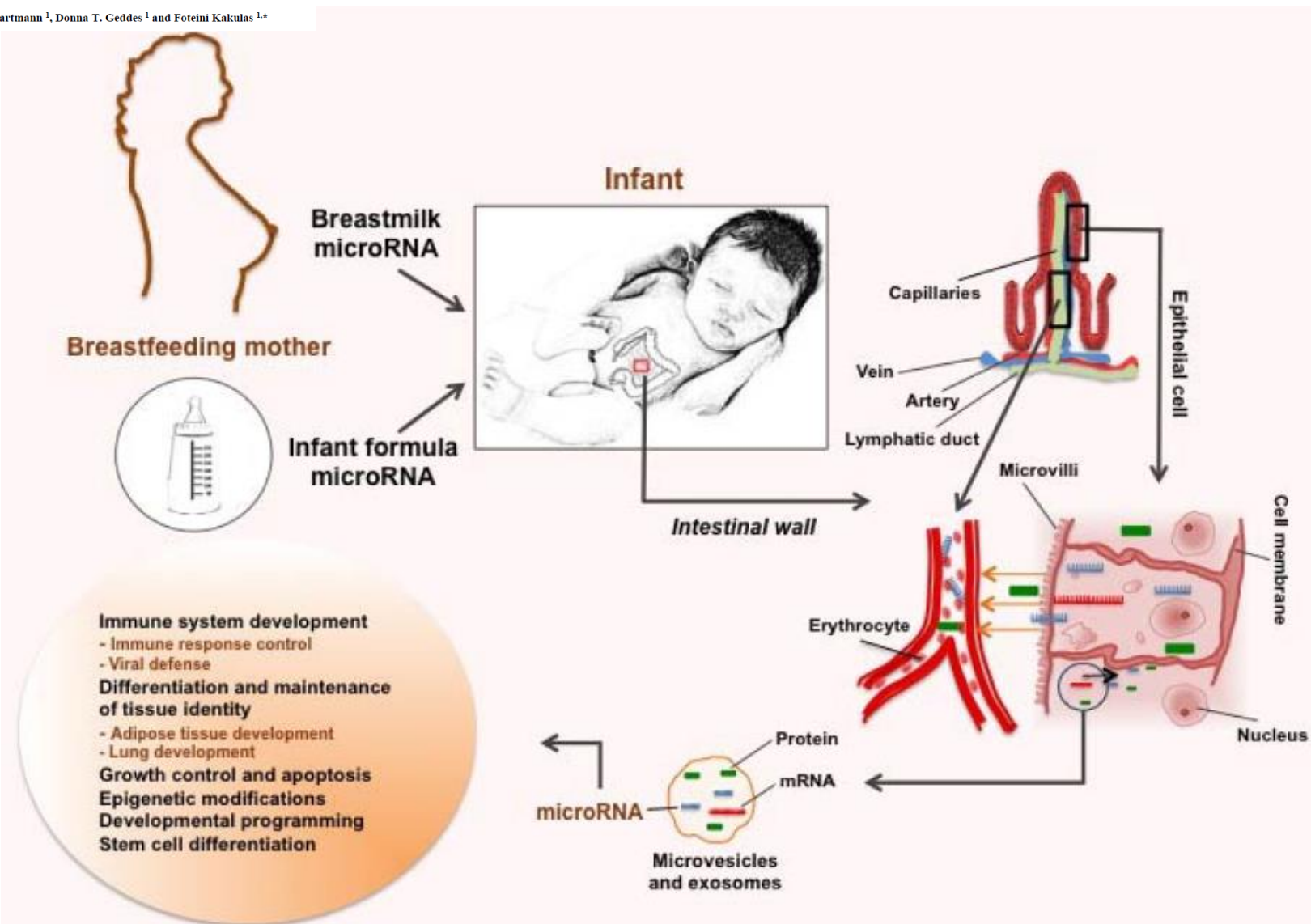
Variations inter-individuelles selon
la parité, le terme de naissance, le
régime alimentaire
et intra-individuelles : stade de
lactation, infection

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

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 Fotini Kakulas ^{1,*}

MODE D'ACTION DES MIR



ROLE DANS LE DEVELOPPEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Table 2. Immune-related microRNAs expressed in different fractions of milk from different mammalian species that have been highlighted in previous studies.

MicroRNA	Regulatory Function(s)	References	Presence in HM	References	Presence in Animal Milk	References
miR-181a	Cell signaling. Development of B cells.	[105,107]	Skim milk. Milk lipids.	[30,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey. Porcine milk exosomes.	[52,55,56]
miR-181b	Switch recombination in activated B cells. Increased activity of NF- κ B.	[105,108,109]	Skim milk (colostrum and mature milk). Milk lipids.	[30,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey. Porcine milk exosomes.	[52,55,56]
miR-155	B and T cell differentiation. Innate/adaptive immune response.	[106,110,111]	Skim milk (colostrum and mature milk). Milk lipids. Milk exosomes.	[30,36,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk).	[52,54]
miR-17	B and T cells. Monocyte development.	[112,113]	Skim milk. Milk lipids. Milk exosomes.	[36,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey. Porcine milk exosomes.	[52,55,56]
miR-92a	B and T cells. Monocyte development. Downregulated in lymphoma.	[114,115]	Skim milk (colostrum and mature milk). Milk lipids.	[30,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey. Porcine milk exosomes.	[52,54,55,56]
miR-125b	Tumor necrosis factor- α production. Innate immune response. TLR signaling.	[111]	Skim milk (colostrum and mature milk). Milk lipids.	[30,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey. Porcine milk exosomes.	[52,54,55,56]
miR-146a	Innate immune response. TLR signaling.	[116,117]	Skim milk (colostrum and mature milk). Milk lipids. Milk exosomes.	[30,36,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk).	[52,55]
miR-223	Neutrophil proliferation and activation. Granulopoiesis.	[118,119,120]	Skim milk. Milk lipids. Milk exosomes.	[36,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey.	[52,54,56]
miR-150	B and T cells. Suppresses B cell differentiation.	[121,122]	Skim milk. Milk lipids. Milk exosomes.	[30,36,44,48]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey.	[52,56]
miR-30b	Promotes induced cellular invasion. Immune suppression.	[123]	Skim milk (colostrum and mature milk). Milk lipid. Milk exosomes.	[30,36,44]	Bovine skim milk (colostrum and mature milk). Rat milk whey. Porcine milk exosomes.	[51,52,56]

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	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU 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 UAGCUUAUCAGACUGAUGUGA	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 formulae compared to raw bovine milk. Highly expressed in HM lipid, skim milk and exosomes.	[30,36,44,52,54]

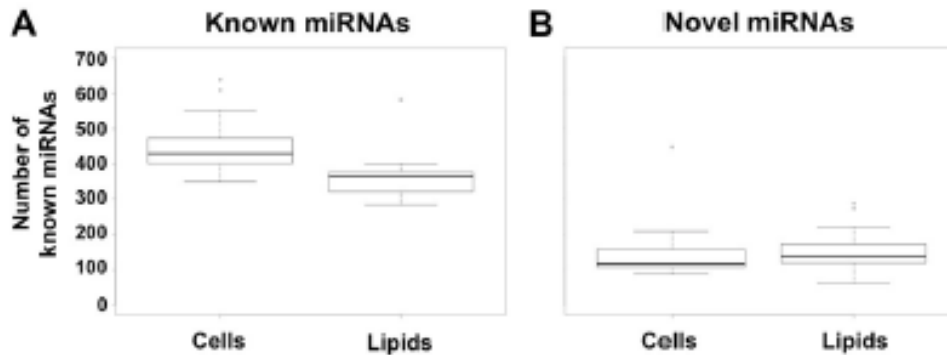
Surtout retrouvés dans la fraction lipidique HM

Baucoup moins de miRNA dans le lait maternisé, et 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

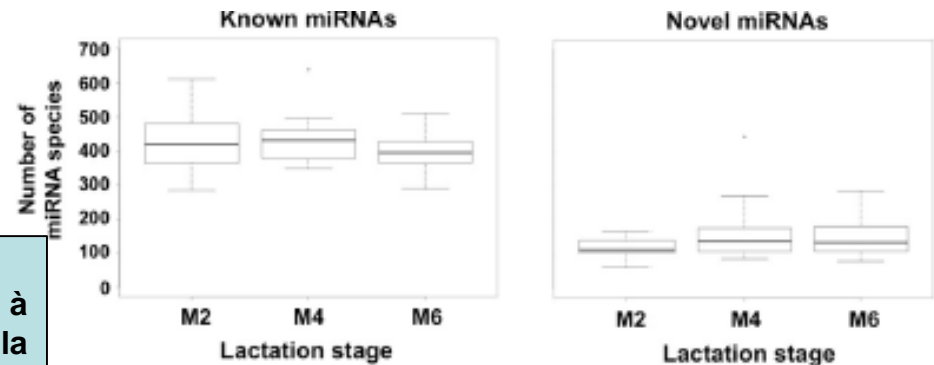
Mohammed Alsaweed^{1,2}, Ching Tat Lai¹, Peter E. Hartmann¹, Donna T. Geddes¹, Foteini Kakulas^{1*}



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 différente pour certains miRNA, correspondant au remodelage de la glande qui s'adapte au besoin 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** > dans le lait mature
- ❑ miRNA-30B **lait mature** >colostrum
- ❑ miRNA-30B, let-7a et miRNA-378 du colostrum **négativement corrélés** au poids maternel pré-conception
- ❑ miRNA-30B et miRNA-378 du colostrum **reçus 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 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

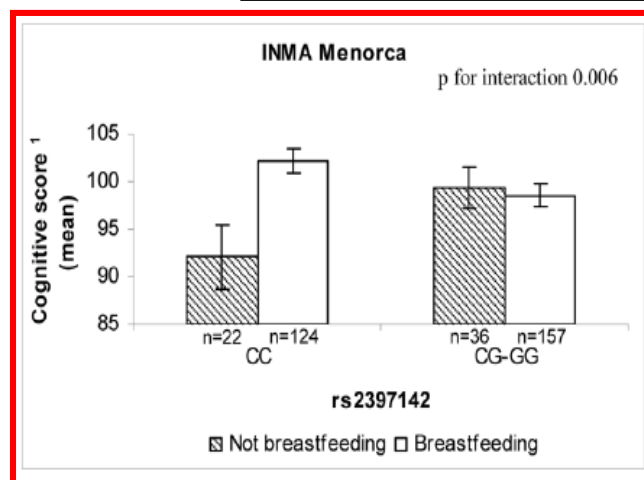
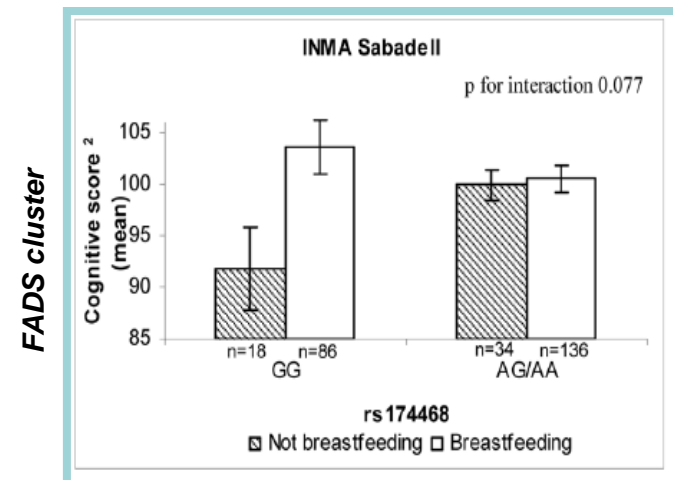
Si allaitement > 12 mois, score QI + élevé de 3,76 points, niveau d'étude + élevé d'1 an et revenu mensuel supérieur

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



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

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

Review

Epigenetic Effects of Human Breast Milk

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

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

^(a) proved *in vitro* and/or animals ^(b) 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 β 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 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

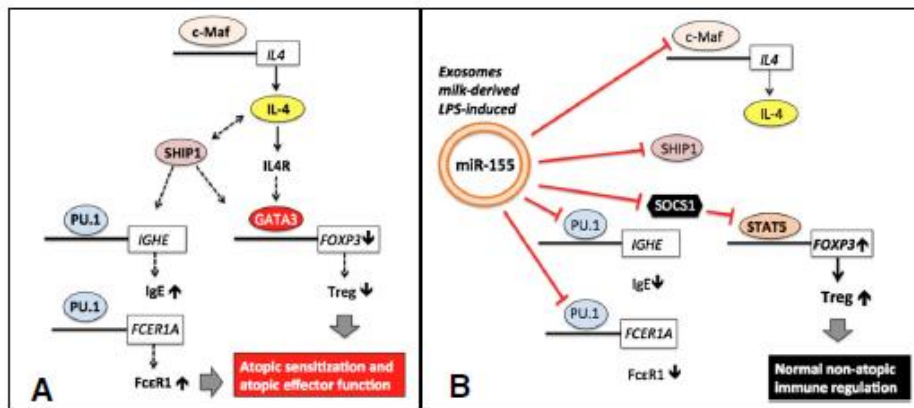
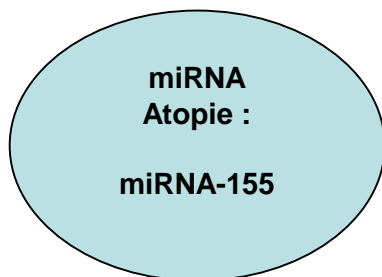


Figure 3 Impact of miR-155 on immune regulating transcription factors. A) atopic immune deviations in the absence of miR-155 and B) non-atopic development of the immune system due to appropriate miR-155 signaling.

□ ↘ atopie et eczéma à 5 ans



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

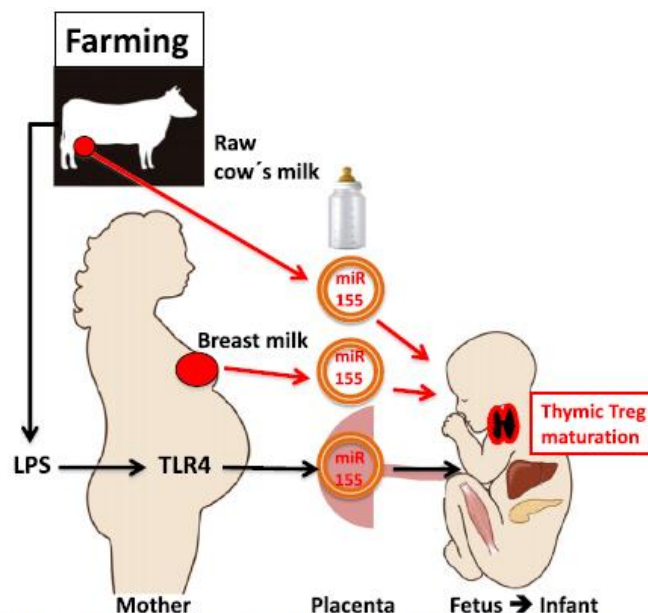
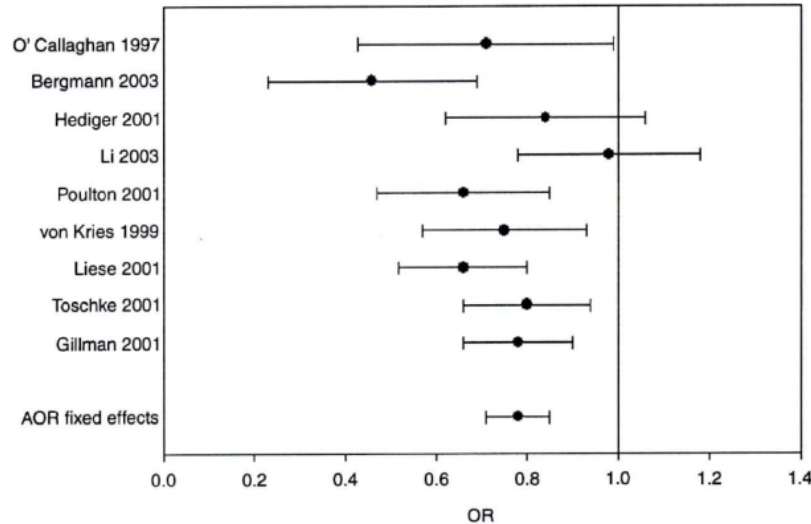


Figure 4 Perinatal scenario of milk-and LPS-induced miR-155-exosome-signaling promoting thymic Treg maturation. Fetuses and infants raised in an active farming environment are exposed to abundant sources of LPS and raw cow's milk that either stimulate or provide miR-155 compared to infants raised under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

Allaitement et prévention de l'obésité

Original Research

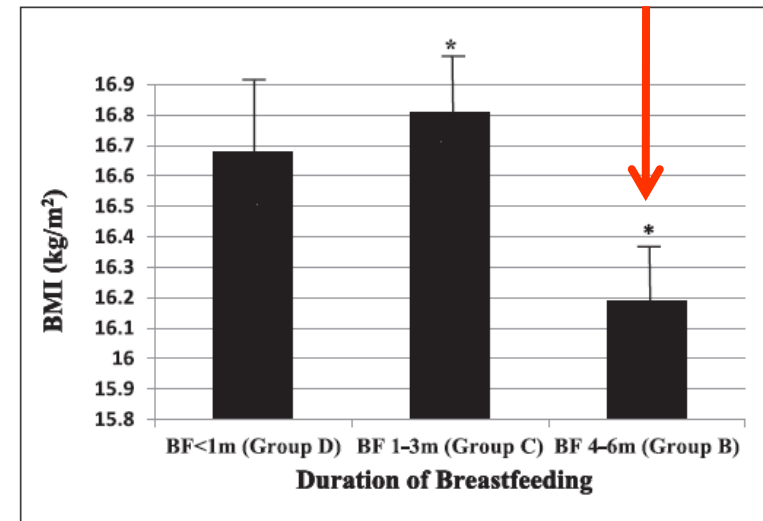
ALLAITEMENT DES PREMIERS MOIS ET SURVENUE ULTERIEURE D'OBSESITE



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

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

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



Rôle de
la durée
de l'AM

Mécanismes

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

(Underwood, 2012, Temples 2016)

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, ACTEUR EPIGENETIQUE

ROLE DU MICROBIOME DANS LES MODIFICATIONS EPIGENETIQUES

→ AM = EFFET BENEFIQUE CONTRE OBESITE

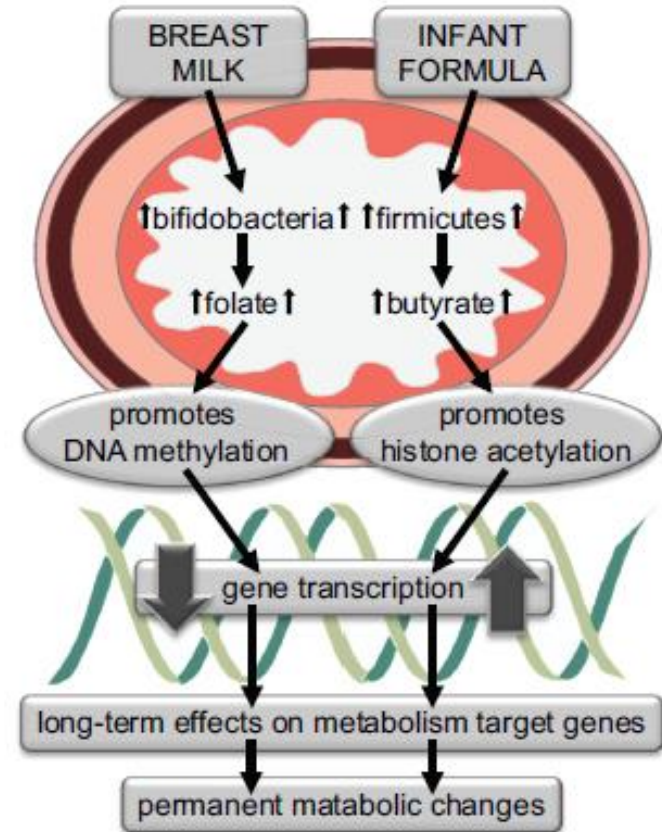
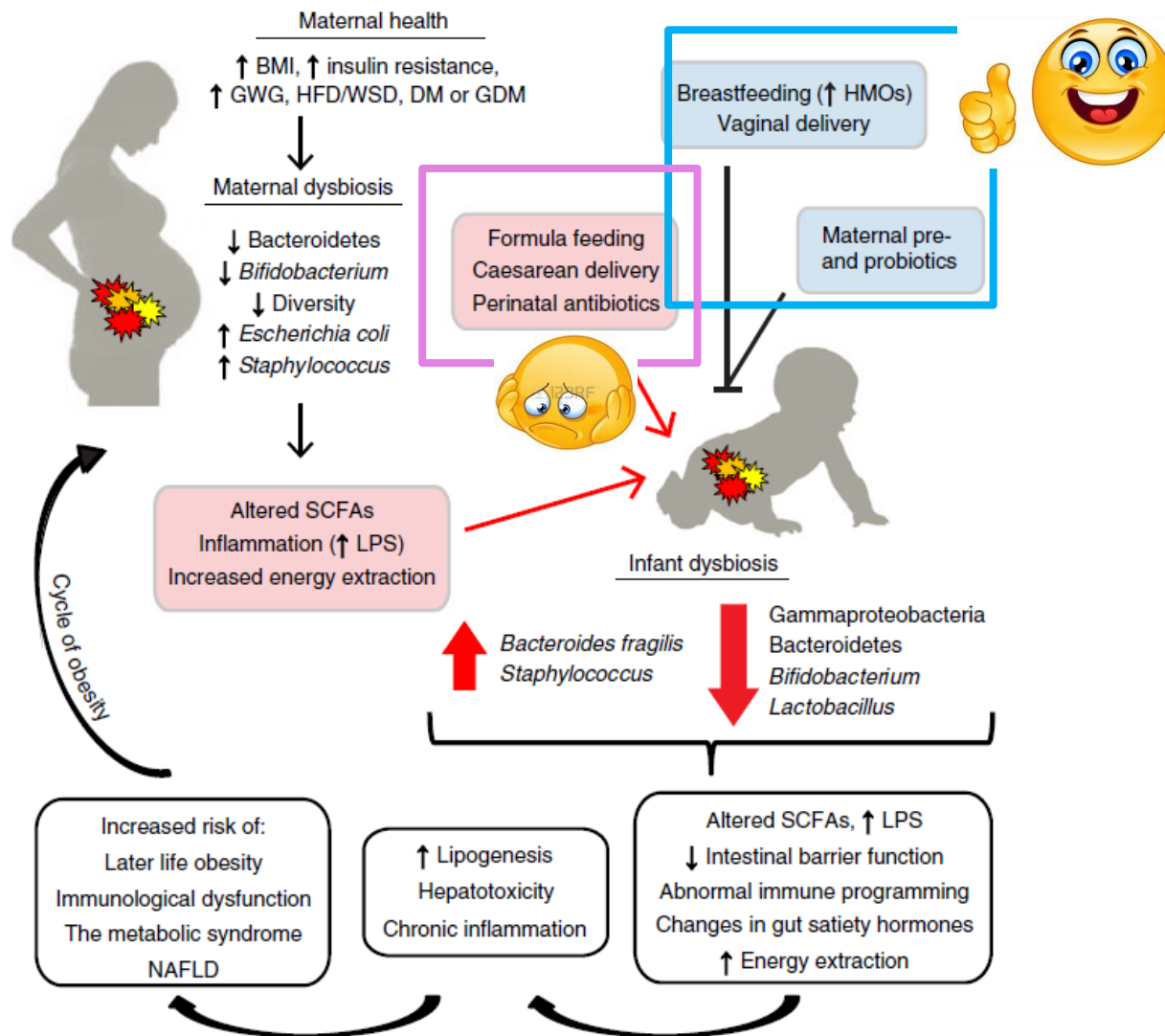


Fig. 1. A proposed molecular mechanism linking early nutrition, bacterial metabolites, epigenetics, and obesity.

CYCLE TRANSGENERATIONNEL DE L'OBESITE

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

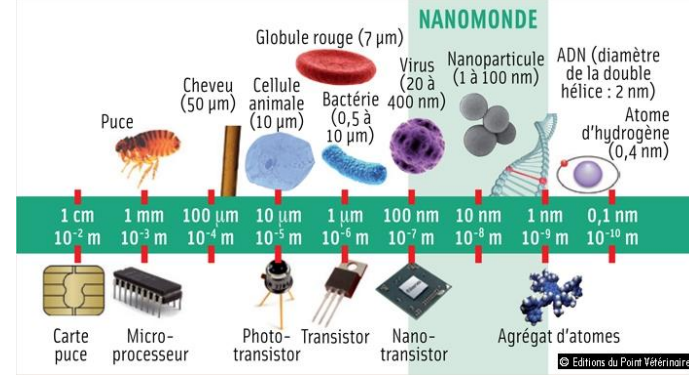
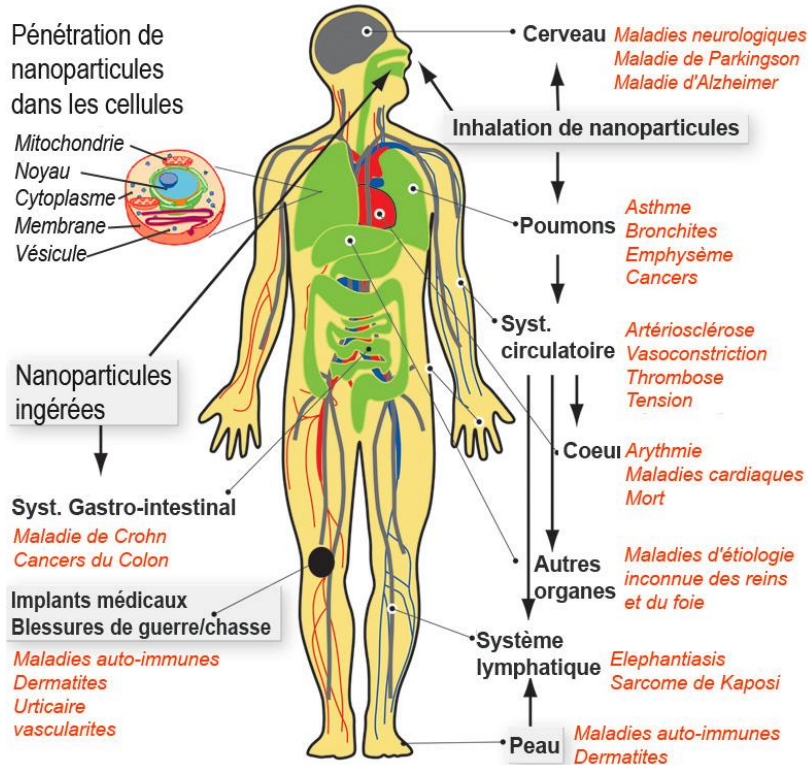
Taylor K. Soderborg¹ · Sarah J. Borengasser² · Linda A. Barbour^{3,4} · Jacob E. Friedman^{1,3,5}



NANOPARTICULES

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



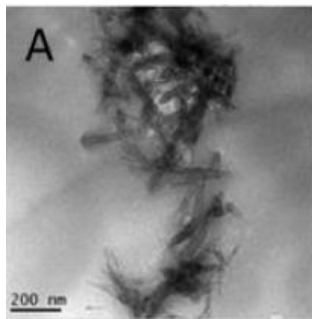
NANOPARTICULES : LES PRODUITS À RISQUES



New Report Finds Undisclosed Nanoparticles in Popular Baby Formulas



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



nanohydroxyapatites



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Food and Chemical Toxicology

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

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 <i>DNMT1</i> , <i>DNMT3a</i> and methyl-CpG binding protein 2 (<i>MBD2</i>) gene and protein expressions
CdTe QDs	HaCaT cell line	<i>PARP-1</i> hypermethylation and repression of gene expression
	THP1 human monocytic cell line MCF-7 human breast adenocarcinoma cells	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	Global alteration of miRNAs expression patterns resulting in the apoptosis-like cell death
	HeLa cervical cancer cell line	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
TiO ₂ MWCNTs Super paramagnetic Fe	MRC5 lung fibroblast line	Upregulation of miR-155 with downregulation of <i>PROS1</i> gene, chromatin condensation
	HaCaT cells	Dysfunction of methylation cycle and methionine deficiency
	NIH/3T3 cell line	Changes of various miRNAs expression
Super paramagnetic Fe	Human prostate cancer cells PC-3 and human breast cancer cells Sk-Br-3	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 ?

SI ÇA CONTIENT
DES NANOPARTICULES!

HEU... JE NE SAIS PAS,
VOUS AVEZ LU LA
NANOÉTIQUETTE ?



Légiférer..
EFSA, OECD TG...



TABAC

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

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.

☒ 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 néonatale uniquement pendant lactation : désordres métaboliques dès l'enfance, s'aggravant au cours du développement obésité, hyperleptinémie, hyperglycémie, dyslipidémie, hypocorticotéronémie, thyroïde...

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

	Control group	Smoke group
Glycemia (mg/dl)	69.9 ± 2.6	77.7 ± 1.8 ^a
Serum insulin (μIU/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 (μM/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

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

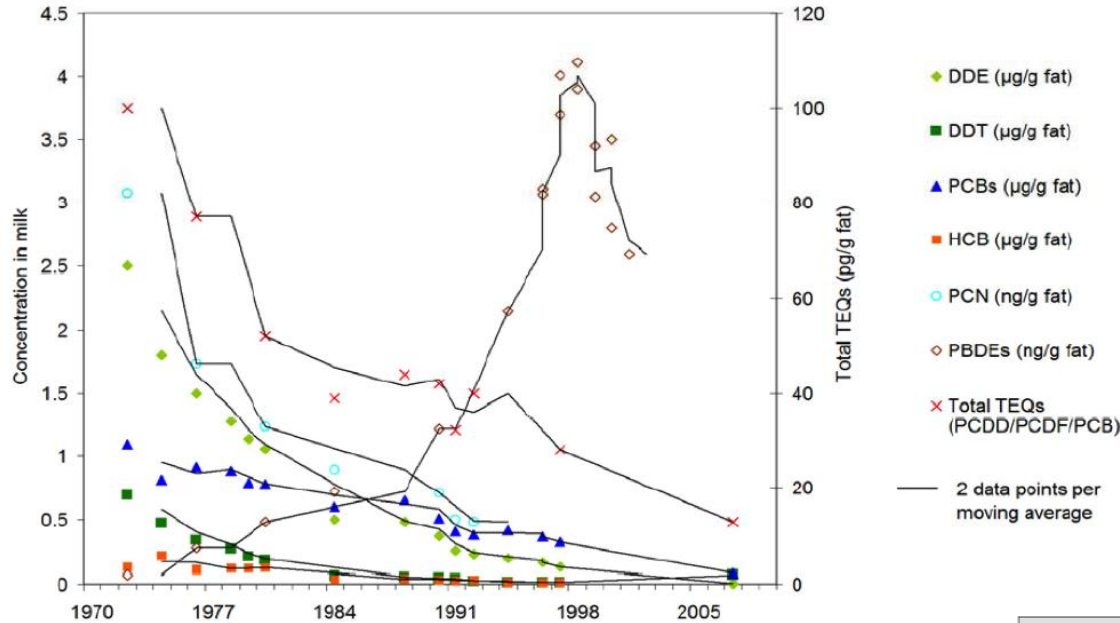
Correlates of Prenatal and Early-Life Tobacco Smoke Exposure and Frequency of Common Gene Deletions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.



Le nombre total de délétions par cas positivement associé à l'exposition tabac :

Tabac mère (ratio of means, RM, 1.31; 95% CI, 1.08–1.59),
 Tabac grossesse (RM, 1.48; 95% CI, 1.12–1.94)
Tabac 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) ¹	Effets potentiels
Plomb	0,015	Chez l'enfant ² : Retard de croissance physique et mentale Troubles d'apprentissage
Cuivre	1,3	Chez l'enfant ² : Nausées, vomissements, diarrhée ³
Zinc	-	Chez l'enfant ² : Nausées, vomissements, diarrhée ³
BPC	0,0005	Chez l'humain ² : 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 ² : Atteinte de la fonction reproductrice
Chlorure de méthylène	0,005	Chez l'humain ² : Problèmes hépatiques Augmentation du risque de cancer
Styrène	0,1	Chez l'humain ² : Problèmes hépatiques, rénaux et circulatoires
Halothane	-	Chez l'humain ² : 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 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 miRNA (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

Biochimica et Biophysica Acta 1861 (2017) 3071–3084

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



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

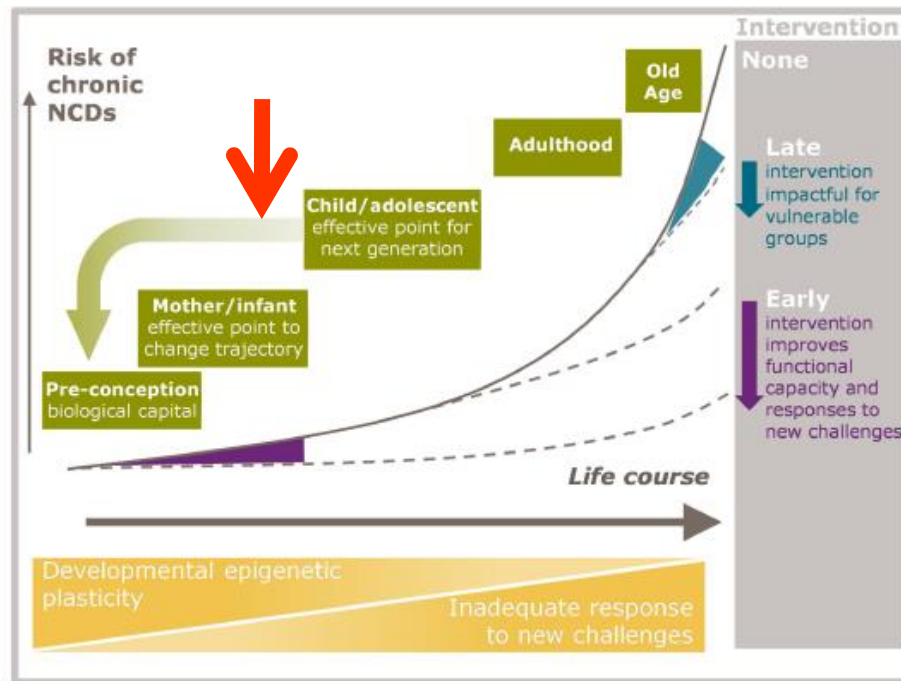


Figure 1. Conceptual framework illustrating a lifecourse approach to the prevention and treatment of non-communicable diseases.

Don de lait pensez-y

- microRNA présents dans le lait de femme ne doit pas être un argument contre indiquant le développement de lactariums dans pays musulmans

American Journal of Pediatrics

2018; 4(1): 12-14

<http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ajp>

doi: 10.11648/j.ajp.20180401.13

ISSN: 2472-0887 (Print); ISSN: 2472-0909 (Online)



Breast Milk Donation in the Muslim Population: Why It Is Possible

Virginie Rigourd^{1,*}, Muriel Nicloux¹, Agnès Giuseppi¹, Stéphanie Brunet¹, Daniel Vaiman², Rafik TerkiHassaine³, Sabrina Jébali¹, Zalfa Kanaan¹, Azzedine Ayachi⁴

Micro RNA détruits par 3h pH acide, congélation décongélation, pasteurisation (Witwer 2014, Dickinson 2013)



Le lactarium régional d'Île-de-France a besoin de lait maternel. Il est vital pour nourrir des prématurés.

PARTAGER

Don de lait

CONSEILS ALLAITEMENT
Lactarium régional d'Île-de-France

Hôpital Necker-Enfants malades - Pôle mère-enfant Laennec - 1^{er} sous-sol
149 rue de Sèvres - 75015 Paris
01 71 19 60 47 - lactarium.idf@nck.aphp.fr
lactarium-idf.aphp.fr

Ouvert du lundi au vendredi
de 8 h 30 à 16 h 00, sauf jours fériés