

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25/10/2023
Par Mme BELGOT Ines**

**Les impacts du lait maternel sur le développement cognitif de l'enfant ;
l'allaitement maternel rend-t-il plus intelligent ?**

Membres du jury :

Président : Mr. Damien CUNY, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur : Mr. Emmanuel HERMANN, Maître de conférences des Universités, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme Hélène CARRIÉ, Docteur en pharmacie, Maître de conférences des Universités, Faculté de pharmacie de Lille

Mme Célia CALOONE, Docteur en Pharmacie, Pharmacien adjoint, à Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
Tel : 03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse. Elle marque la fin d'une étape importante de ma vie, mais aussi le début d'une nouvelle aventure.

Tout d'abord, je souhaite remercier mon directeur de thèse, Mr Hermann Emmanuel, pour sa patience, sa disponibilité et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier Mr Cuny Damien, pour l'honneur qu'il me fait d'être le président de thèse.

Je remercie également Mme Carrié Helene et Mme Caloone Célia, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Pareillement, un grand merci à Karim Hssina, pour le temps qu'il m'a accordé malgré un emploi du temps chargé, ses réflexions et son savoir-faire m'ont beaucoup aidé.

Merci à mes proches et mes amis, pour leur compagnie, leur encouragement et leur bienveillance tout au long de mes années d'études.

Mes remerciements ne seraient pas complets sans remercier mes parents, qui m'ont depuis toute petite encouragée vers l'éducation, transmis la valeur et l'importance du travail et de l'instruction, et toujours fais de leur mieux pour que leurs filles réussissent.

Aussi, je remercie mes sœurs Sana et Lamia, pour leur optimisme, leur présence et leur disponibilité tout au long de ses années, malgré la distance et les décalages horaires.

Merci à ma famille, pour leur amour, leur confiance et leur soutien qui ont été ma source de motivation.

Ce diplôme est le fruit de nombreuses heures de travail acharné, d'efforts et de sacrifices, mais il est également le reflet de l'amour et du soutien que j'ai reçu de vous tous. Merci du fond du cœur pour avoir été à mes côtés tout au long de mon parcours universitaire.

Liste des Abréviations :

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

UNICEF : Fond International d'Urgence des Nations Unies pour l'Enfance

AAP : Académie Américaine de Pédiatrie

ESPGHAN : Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique, d'Hépatologie et de Nutrition

ZnT2 : Transporteur de Zinc-2

DHA : Acide Docosahexaénoïque

ARA : Acide Arachidonique

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

BCRP : Protéine de Résistance au Cancer du Sein

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

ADN : Acide Désoxyribonucléique

IMC : Indice de Masse Corporelle

SNC : Système Nerveux Central

FDA : Administration des aliments et des médicaments

IGAB : Groupe inter-institutions d'action sur l'allaitement maternel

HLA : Les Antigènes des Leucocytes Humains

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

OECD : Organisation de Coopération et de Développement Economique

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol

EDEN : Déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'enfant

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

HCB : Hexachlorobenzène

Oxy-CD : Époxyde d'octachlore, oxychlordan

PCB : Polychlorobiphényles

PFAS : Composés perfluoroalkylés et polyfluoroalkylés

TBBPA : Tétrabromobisphénol A

BPA : Bisphénol A

APFO : Acide Perfluorooctanoïque

PPAR α : Récepteur alpha Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes

TCDD : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine

AhR : Récepteur d'hydrocarbure Arylique

PCDF : Polychlorodibenzofuranes

PBDE : Polybromodiphényléthers

ER : Récepteur aux œstrogènes

AR : Récepteur aux Androgènes

BBP : Phtalate de N-butyl benzyle

DEHP : Phtalate de Diéthylhexyle

BPS : Bisphénol S

Table des figures :

Figure 1 : Schéma d'une coupe transversale d'un sein	23
Figure 2 : Coupe d'un acini ou alvéole mammaire	24
Figure 3 : Évolution des structures internes du sein au cours de la vie	25
Figure 4 : Cellule myoépithéliale sur une alvéole	27
Figure 5 : Contraction des cellules myoépithéliales et extraction du lait	27
Figure 6 : Évolution de la composition du lait maternel au cours de la lactation	30
Figure 7 : Composition en macronutriments du colostrum et du lait mature	31
Figure 8 : Voies essentielles de sécrétion des lipides par la cellule épithéliale mammaire	32
Figure 9 : Structure de la membrane des globules gras	33
Figure 10 : Résumé graphique de la composition de lait maternel	37
Figure 11 : Migration des cellules de la crête neurale	49
Figure 12 : Cellule nerveuse	50
Figure 13 : Synapse	50
Figure 14 : Astrocyte	51
Figure 15 : Oligodendrocyte	52
Figure 16 : Gaine de myéline	52
Figure 17 : Cellules microgliales	53
Figure 18 : Evolution dans le temps des processus neurodéveloppementaux essentiels au cours de la grossesse, jusqu'à l'âge de 20 ans	54
Figure 19 : Principales fonctions cognitives	55
Figure 20 : Développement du SNC pendant les 1000 premiers jours	67
Figure 21 : Communication entre l'intestin et le cerveau régulée par le microbiote	69
Figure 22 : Voies de communication du MI vers SNC	71
Figure 23 : Conséquences systémiques du dysfonctionnement de la barrière intestinale	72
Figure 24 : Effets et fonctions de certains nutriments sur le développement cérébral et neuronal	73
Figure 25 : Aperçu de la composition de la barrière intestinale	74
Figure 26 : Une conséquence d'un stress chronique	76
Figure 27 : Différentes voies de communication entre le cerveau et l'intestin	77
Figure 28 : Durée moyenne de sommeil sur 24 heures	83
Figure 29 : Les 4 phases du sommeil	84
Figure 30 : Différents stades du sommeil et de l'éveil	85
Figure 31 : Relation entre la durée de sommeil et les scores cognitifs	87
Figure 32 : Principales voies d'exposition aux produits chimiques	92

Table des tableaux :

Tableau 1 : Variations génétiques impactant la composition et le volume du lait maternel... 29

Tableau 2 : Composition des principales protéines dans le colostrum et le lait mature 34

Tableau 3 : Facteurs de risque réduisant la production de lait 43

Tableau 4 : Âge de développement des fonctions cognitives chez l'enfant 57

Tableau 5 : Exemple de tests spécifiques et complets évaluant les fonctions cognitives 61

Tableau 6 : Impacts de certains composants du lait maternel sur les fonctions cognitives 62

Tableau 7 : Impacts des facteurs familiaux sur les fonctions cognitives 79

Tableau 8 : Exemples d'études sur le sommeil et le développement cognitif 90

Tableau 9: Influence des PE sur le développement de la glande mammaire et sur la durée de l'allaitement 95

SOMMAIRE

Liste des Abréviations :.....	14
Table des figures :.....	16
Table des tableaux :.....	17
Introduction.....	22
I. Le lait maternel	23
I.1. Anatomie de la glande mammaire	23
I.1.1. Structure de la glande mammaire.....	23
I.1.2. Évolution de la glande mammaire.....	24
I.2. Physiologie de la lactation	25
I.2.1. La différenciation sécrétoire.....	Erreur ! Signet non défini.
I.2.2. L'activation sécrétoire.....	Erreur ! Signet non défini.
I.3. Régulation de la lactation	26
I.3.1. Contrôle endocrine.....	26
I.3.2. Contrôle autocrine.....	27
I.4. Composition du lait maternel	28
I.4.1. Polymorphisme génétique.....	28
I.4.2. Évolution dans le temps.....	30
I.4.2.1. Macronutriments.....	31
I.4.2.2. Micronutriments.....	35
I.4.2.3. Hormones.....	36
I.4.2.4. Bactéries.....	36
I.4.2.5. Champignons.....	37
I.4.2.6. Virus.....	37
I.4.3. Facteurs dépendants de la mère.....	38
I.4.4. Influence des xénobiotiques.....	41
I.5. Contre-indications à l'allaitement, causes des impossibilités d'allaiter	43
I.6. Substitution à l'allaitement	44

I.6.1.	Substitution partielle	45
I.6.2.	Lait maternel d'une autre mère	45
I.6.3.	Différences entre le lait aux magasins et le lait en pharmacie	46
II.	Le développement cognitif de l'enfant	47
II.1.	Définitions : Cognition et développement du système nerveux	47
II.1.1.	La cognition.....	47
II.1.2.	Le développement du système nerveux	48
II.2.	Les principales fonctions cognitives	54
II.2.1.	La mémoire	54
II.2.2.	L'attention	55
II.2.3.	Les fonctions du langage.....	55
II.2.4.	Les fonctions exécutives	56
II.2.5.	Les fonctions visuo-spatiales	56
II.3.	Les troubles cognitifs	56
II.3.1.	Définition	56
II.3.2.	Etiologie.....	57
II.4.	Les stades de développement de l'intelligence	57
II.4.1.	Période sensorimotrice	58
II.4.2.	Période préopératoire	59
II.4.3.	Stade opératoire concret.....	59
II.4.4.	Stade des opérations formelles.....	59
II.5.	Les critères d'évaluation	60
III.	L'allaitement maternel sur le développement cognitif	62
III.1.	Interactions de l'allaitement sur les fonctions cognitives	62
III.2.	Impact de la durée de l'allaitement et de la dose	66
III.2.1.	Les 1000 premiers jours.....	66
III.2.2.	Les effets psychologiques de l'allaitement sur l'enfant.....	68
III.3.	Interactions du microbiote sur les fonctions cognitives	68

III.3.1.	Communication avec le SNC.....	69
III.3.2.	Production de neurotransmetteurs.....	70
III.3.3.	Métabolisme des nutriments	71
III.3.4.	Inflammation et immunité.....	73
III.3.5.	Plasticité cérébrale et synaptogenèse	74
III.3.6.	Réponse au stress	75
III.3.7.	Voie hormonale.....	76
III.4.	Interactions d'autres facteurs sur l'allaitement et les fonctions cognitives	78
III.4.1.	Environnement familial	78
III.4.2.	Interactions du stress maternel sur l'allaitement et les fonctions cognitives	81
III.4.2.1.	Conséquences du stress maternel sur l'enfant.....	81
III.4.2.2.	Conséquences du stress maternel sur l'allaitement maternel	82
III.4.2.3.	Ocytocine et stress maternel.....	82
III.5.	Interactions du sommeil sur l'allaitement et les fonctions cognitives	83
III.5.1.	Définition du sommeil	83
III.5.2.	Impacts de l'allaitement sur le sommeil	85
III.5.3.	Impacts du sommeil sur les fonctions cognitives	86
III.6.	Interactions des toxiques sur le développement cognitifs	91
III.6.1.	Polluants dans le lait maternel	91
III.6.2.	Perturbateurs endocriniens et allaitement maternel	93
III.6.2.1.	Définition selon l'OMS :.....	93
III.6.2.2.	Mécanisme d'action :	93
III.6.2.3.	Effets à faibles doses :.....	94
III.6.2.4.	Toxicité différée :	94
III.6.2.5.	Fenêtre de vulnérabilité :.....	94
III.6.3.	Impacts des PE sur la lactation	95
III.6.4.	Réduction du risque de contamination du lait maternel.....	97
III.7.	Conseils contextualisés à l'officine	99

CONCLUSION.....	102
Annexes.....	103
Bibliographie.....	107

Introduction

Les chiffres de l'allaitement varient d'un pays à un autre, ils se situent aux environs de 79% aux états unis, de 94% au japon et de 66% en France (1) (2). Une telle différence tend à remettre en question l'intérêt de l'allaitement et ses conséquences sur le développement de l'enfant, en particulier le développement cognitif ; thème que nous aborderons dans ce manuscrit. En effet, l'allaitement maternel est un thème large qui aborde de nombreuses interrogations. Des recommandations des différents organismes de références existent (OMS, UNICEF, AAP, ESPGHAN), ceux-ci préconisent un l'allaitement exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois minimum (3) (4).

L'allaitement maternel présenterait de nombreux bénéfices qui ont été répertoriés dans la littérature, à savoir **un renforcement du système immunitaire** conduisant à une prévention des maladies (l'obésité et le surpoids (5) (6) ; le diabète de type 2 (6) (7) ; les infections gastro-intestinales et respiratoires (7–10) ; les maladies allergiques telles que : la dermatite atopique (11), l'allergie alimentaire (12) et l'asthme (13) ; la leucémie (14)) et une diminution de la mortalité et des morbidités (15). Outre ces avantages physiologiques, l'allaitement pourrait avoir **un impact positif sur les fonctions cognitives**, tels que le quotient intellectuel (QI), l'intelligence sociale, le développement du langage et la mémoire (16–18).

L'objectif de ce document est de mettre à jour les connaissances sur l'allaitement maternel et son impact vis-à-vis du développement cognitif chez le jeune enfant afin d'apporter les éléments pouvant permettre de répondre à la question suivante : l'allaitement maternel rend-t-il réellement plus intelligent ?

Dans une première partie, nous rappellerons les données actuelles sur le lait maternel, ses constituants et ses substitutions possibles. Dans une seconde partie, nous poserons les bases de la cognition afin d'avoir un cadre d'évaluation. Puis dans une dernière partie, nous tenterons de répondre à notre question en confrontant les données de la littérature et les possibles avantages de l'allaitement maternel sur les fonctions neuropsychologiques de l'enfant.

I. Le lait maternel

I.1. Anatomie de la glande mammaire

I.1.1. Structure de la glande mammaire

La glande mammaire est composée de différentes structures. A l'extérieur se trouvent le mamelon, permettant l'excrétion du lait maternel, l'aréole, extension du mamelon et les tubercules de Montgomery, petites protubérances rondes situées autour de l'aréole. A l'intérieur, le sein se compose de tissu glandulaire et adipeux, de tissu conjonctif ainsi que du réseau myoépithélial composé de muscles lisses entourant les alvéoles (19).

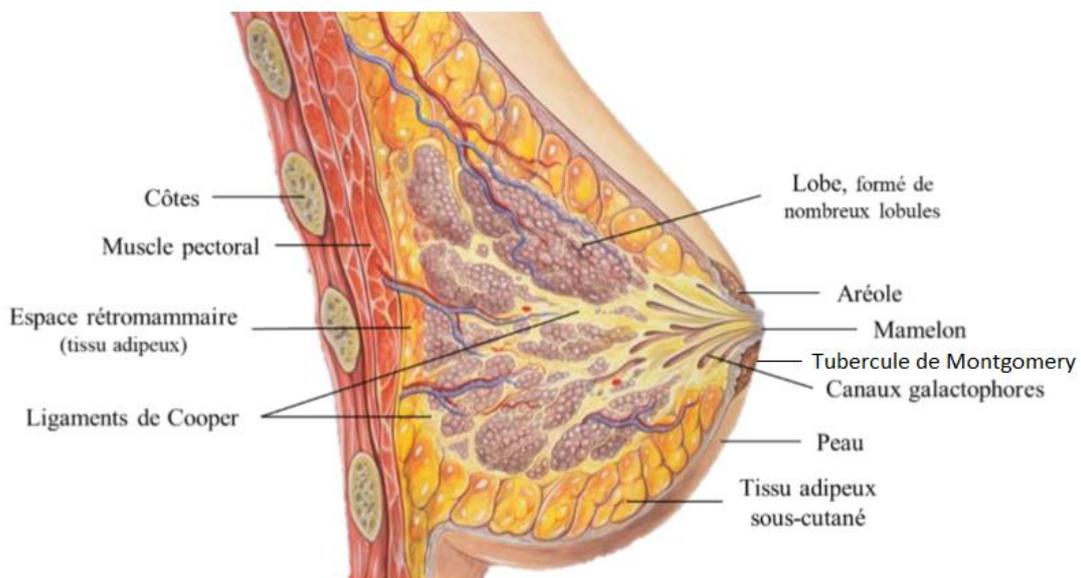


Figure 1 : Schéma d'une coupe transversale d'un sein (20)

Modifié par moi-même

Les seins sont composés d'environ 38% de tissu adipeux et 62% de tissu glandulaire. Celui-ci est présent en majorité autour de la base du mamelon, à moins de 3 cm de rayon. Ces deux tissus sont indissociables. La glande mammaire forme un ensemble, de 4 à 18 lobes, eux-mêmes comprenant des lobules et des acini (19). Plusieurs acini s'organisent autour d'un canal alvéolaire. Un certain nombre de ces canaux forment un canal lobulaire drainant le lobule. Ensuite, les canaux lobulaires se regroupent en un canal galactophore, qui draine un lobe glandulaire. Les canaux galactophores vont enfin se ramifier au niveau du mamelon. Ils servent exclusivement au transport du lait et ne sont pas impliqués dans son stockage. Chaque lobe glandulaire a son propre canal excréteur et agit indépendamment des autres (21).

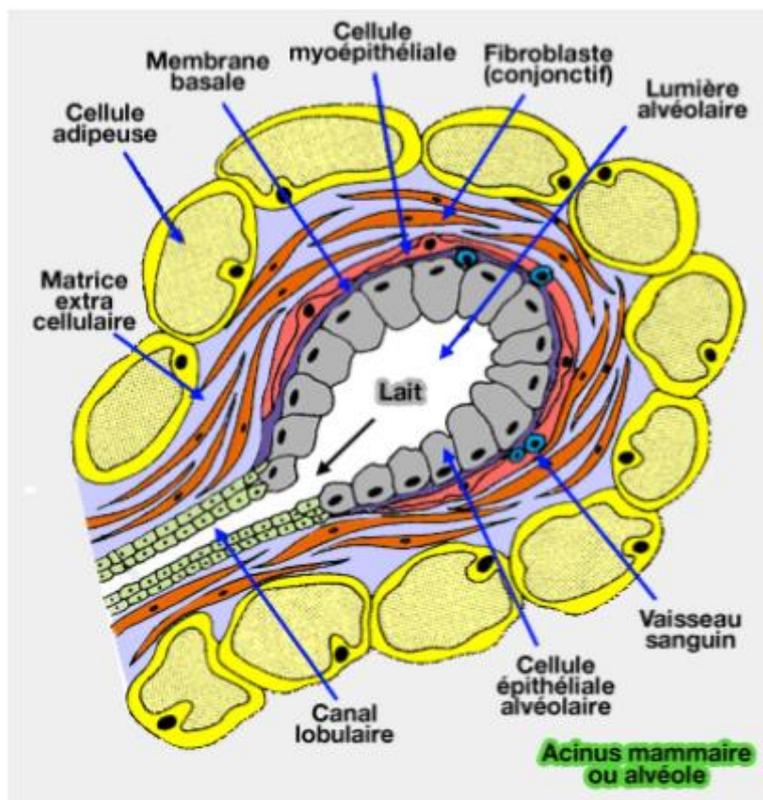


Figure 2 : Coupe d'un acini ou alvéole mammaire (22)

I.1.2.Évolution de la glande mammaire

La glande mammaire subit **des transformations** lors de 2 phénomènes de la vie :

- Lors de la puberté :

Le développement de la glande mammaire est fortement influencé par les hormones de croissances et sexuelles. Les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules épithéliales, entraînant un développement des tissus graisseux et fibreux, à l'origine d'une augmentation de la taille des seins. Des bourgeons terminaux se forment suite au regroupement des canaux, la ramification et l'allongement de ces canaux au niveau des bourgeons terminaux permettent la formation de bourgeons alvéolaires et de plusieurs canalicules terminaux. Chaque alvéole est entourée d'un ensemble de cellules myo-épithéliales contractiles (23) (24). A chaque cycle menstruel, le développement de la glande mammaire est stimulé par la circulation d'œstrogène et de progestérone, puis régresse partiellement.

- Lors de la grossesse :

C'est lors de la grossesse que le développement de la glande mammaire est maximal, afin d'assurer la sécrétion lactéale (25) (26). Certaines hormones provoquent une augmentation

rapide du nombre de lobules. En effet, elle a lieu suite à une stimulation de la multiplication du système canalaire par les œstrogènes, et une stimulation de la croissance lobulo-alvéolaire par la progestérone (21). Ensuite, la prolifération et la différenciation cellulaire des tissus permettent l'apparition des cellules productrices de lait, et la phase d'initiation de la sécrétion (25). Après avoir subi un important remodelage tissulaire, la glande mammaire subit une involution et les seins reviennent à leur état non gravide. Cependant, le tissu mammaire conserve quant à lui une structure et une morphologie différente de l'état nullipare. En effet, les observations histologiques ont permis de montrer la persistance de structures lobulaires ramifiées ainsi que de cellules épithéliales différenciées ayant un effet mémoire pour faciliter les lactations ultérieures.

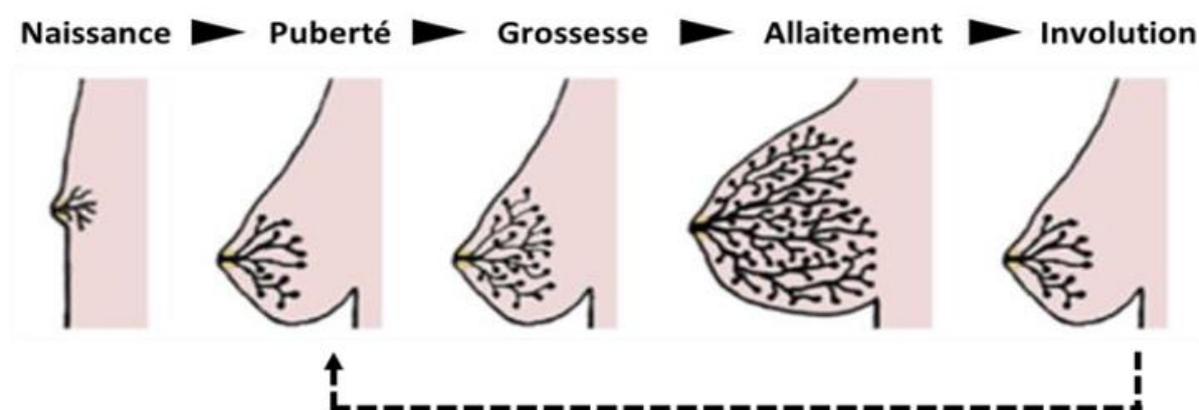


Figure 3 : Évolution des structures internes du sein au cours de la vie (23)

I.2. Physiologie de la lactation

I.2.1. La différenciation sécrétoire

Anciennement appelée « lactogenèse de stade 1 », la différenciation sécrétoire correspond à la phase d'initiation sécrétoire et apparaît en milieu de grossesse et se termine 2 à 3 jours après la naissance avec la montée de lait. La différenciation sécrétoire est caractérisée par une différenciation des cellules épithéliales mammaires alvéolaires en lactocytes capables de produire les composants du lait (25) (27). Lors de la grossesse, la production est très basse car la progestérone en concentration élevée exerce un effet inhibiteur sur celle-ci (21) (28). Lors de l'accouchement a lieu une chute de la progestérone entraînant un levée d'inhibition de la production de prolactine préparant à l'activation sécrétoire et ainsi à la production du lait.

I.2.2.L'activation sécrétoire

Anciennement appelée « lactogénèse de stade 2 », l'activation sécrétoire correspond à la « montée de lait », qui commence environ 30 à 40 heures après l'accouchement. Effectivement, l'élément déclencheur est l'expulsion du placenta, qui provoquera une chute brutale de la progestérone et des œstrogènes, associée à une augmentation de la prolactine, de l'insuline et du cortisol. L'augmentation du taux de ces hormones va entraîner une cascade d'évènements conduisant à la production des constituants qui rentrent dans la composition du lait mature, à la fermeture des jonctions serrées ce qui déclenchera une production importante de lait (25) (29). Ainsi, la mère ressentira une tension mammaire importante suite à l'augmentation majeure du volume des seins, liée à une élévation du débit sanguin et du volume de lait produit (21).

I.3. Régulation de la lactation

I.3.1. Contrôle endocrine

Le contrôle endocrine permet de réguler la capacité de production de lait. Il commence par une stimulation des terminaisons nerveuses au niveau de l'aréole et du mamelon, lors de la succion par le nourrisson. Cela permet une transmission nerveuse du message au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire, stimulant ainsi la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure et d'ocytocine par les neurones hypothalamiques des noyaux paraventriculaire et supraoptique qui est ensuite excrétée par l'hypophyse postérieure. La production de prolactine est régulée par des facteurs inhibiteurs et stimulants contrôlés par l'hypothalamus. Alors que les concentrations en prolactine peuvent varier en fonction de facteurs de régulation internes et en fonction de stimuli mécaniques exercés sur le mamelon, les variations en ocytocine sont également dépendantes de facteurs psycho-émotionnels tels que les pleurs du nourrisson, le stress ou l'état de bien-être de la mère (30).

La sécrétion de prolactine est pulsatile et l'amplitude du pic de prolactine dépend, en partie, de l'intensité de la stimulation de la zone aréolo-mamelonnaire. Une quantité élevée de prolactine dans le sang ainsi qu'une bonne amplitude des pics est nécessaire pour permettre une bonne mise en place de la lactation. En effet, la prolactine stimule le développement de ses récepteurs, par conséquent elle produit une régulation positive et négative sur ces derniers. Cela justifie l'importance des tétées fréquentes, surtout les premiers jours pour une stimulation optimale de

la lactation (21) (25) (31–33). La production de lait dépendra ensuite d'un processus d'offre et de demande et de la quantité de lait extraite de la glande mammaire.

L'ocytocine est principalement impliquée dans le réflexe d'éjection du lait. Effectivement, elle va provoquer une contraction des cellules myoépithéliales alvéolaires et une dilatation des canaux lactifères (21) (34).

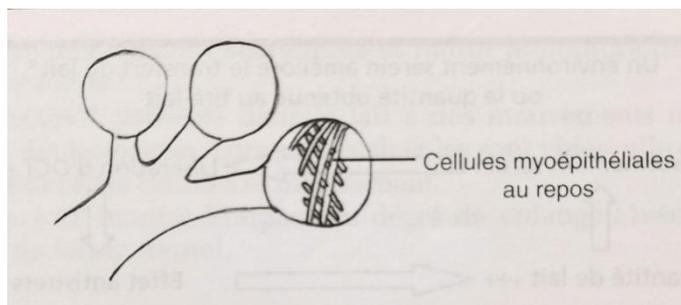


Figure 4 : Cellule myoépithéliale sur une alvéole (21)

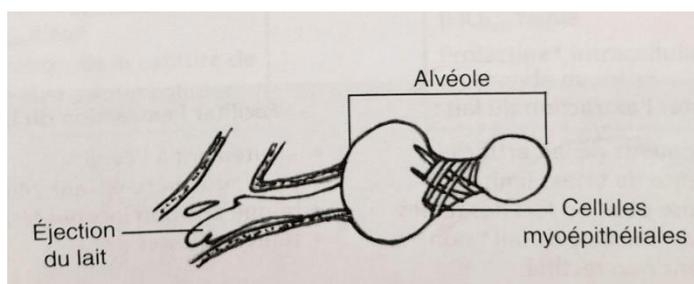


Figure 5 : Contraction des cellules myoépithéliales et extraction du lait (21)

L'ocytocine a également un rôle dans la réduction du stress chez la mère, dont bénéficiera indirectement le nourrisson (26). Par ailleurs, cet effet antistress aura un impact positif sur la production de lait (21). En effet, un stress important et prolongé provoque une augmentation de certaines hormones de stress, tel que le cortisol. Ce dernier, en concentration importante aura un impact négatif sur la production de lait.

Une diminution d'extraction de lait et de stimulation du mamelon, entrainera une production diminuée de lait, qui se terminera par une involution mammaire. La fin de l'allaitement conduit à l'apoptose des cellules épithéliales responsables de la synthèse de lait (35).

I.3.2. Contrôle autocrine

Le contrôle autocrine correspond à l'adaptation du volume à la demande du nourrisson, elle est principalement régulée par la fréquence et l'efficacité des tétées (36). Plus le lait est extrait en quantité importante, plus sa vitesse de production augmente. La régulation se fait principalement par l'action d'une petite protéine du lactosérum FIL¹ et de la concentration de prolactine dans le lait. Lorsque les alvéoles sont pleines, FIL et la prolactine sont présents en quantité élevée dans le lait. Cela aura pour conséquence, une inhibition des mécanismes sécrétoires, et une diminution du nombre des récepteurs à la prolactine (21) (25). Ainsi, FIL aura un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de lait, en diminuant l'action de la prolactine sur les lactocytes (30). Par ailleurs, lorsque la concentration en FIL et en prolactine est très faible dans le lait, la levée d'inhibition des mécanismes sécrétoires entraîne une augmentation de la production de lait (21).

I.4. Composition du lait maternel

Nous pouvons regrouper les facteurs qui influencent la composition du lait maternel en deux grandes catégories : les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux.

I.4.1. Polymorphisme génétique

Des gènes déterminés ont pu être identifiés ayant un impact direct sur la production du lait maternel. Ainsi, la composition peut varier d'un individu à l'autre en fonction du polymorphisme. A savoir, que les variations qui vont en faveur de la diminution en quantité et en qualité sont rares. Récemment, des études ont montré l'impact de certaines variations génétiques sur la composition du lait maternel ainsi que la quantité produite. Le tableau ci-dessous résume les principaux gènes retrouvés dans les études :

¹ Feed-back Inhibitor of Lactation

Tableau 1 : Variations génétiques impactant la composition et le volume du lait maternel (37)

Gènes	Protéines	Impacts sur le lait	Impacts sur le nourrisson	Traitement
SLC30A2	ZnT2	Déficit en zinc (38–41)	Carence néonatale en zinc (TNZD), carence sévère	Supplémentation en zinc (5mg/jour) (41). Aucun après le sevrage
MTHFD1	Méthylène tétrahydrofolate Déshydrogénase.1	Augmentation de la quantité de choline (42)	Inconnu	
FADS1 et FADS2	Désaturase d'acide gras 1/2	Niveaux inférieurs des : ARA, EPA, et DHA (43–47)	Avantage significatif dans la cognition à 14 mois (46)	
SLC5A5	Symporteur d'iode de sodium (NIS)	Déficit en iode (37)	Sur le développement cognitif et physique (48), développement neuronal (49) (50)	5 ^e jour après l'accouchement : 50 mg d'iode de potassium par jour, (augmente l'iode dans le lait maternel)
ABCG2	BCRP	Sécrétion de 3 fois plus de nifédipine (51)	Inconnu	
ABCG2	BCRP1	Réduction de 63 fois la teneur de riboflavine, et de 3 fois la biotine (52)	Carence en riboflavine, retard de croissance, anémie sévère (52)	

I.4.2.Évolution dans le temps

Le lait maternel est un liquide biologique dynamique, il évolue en fonction du temps. En effet, sa composition varie selon les besoins du nourrisson en pleine croissance, ainsi dans les trois à quatre premiers jours après l'accouchement le colostrum est sécrété. Il est sécrété en petite quantité, sous forme d'un liquide épais de couleur orangé. Le colostrum est riche en protéines, en oligosaccharides et en composants immunoprotecteurs (immunoglobulines, cytokines, cellules immunitaires), cependant il est pauvre en matières grasses et en lactose. Progressivement, la composition du lait change, on obtient alors le lait mature, dans lequel les teneurs en lipide et en lactose seront fortement augmentées, alors que celles en protéines, en oligosaccharides et en composants immunoprotecteurs seront diminuées (25) (53–57).

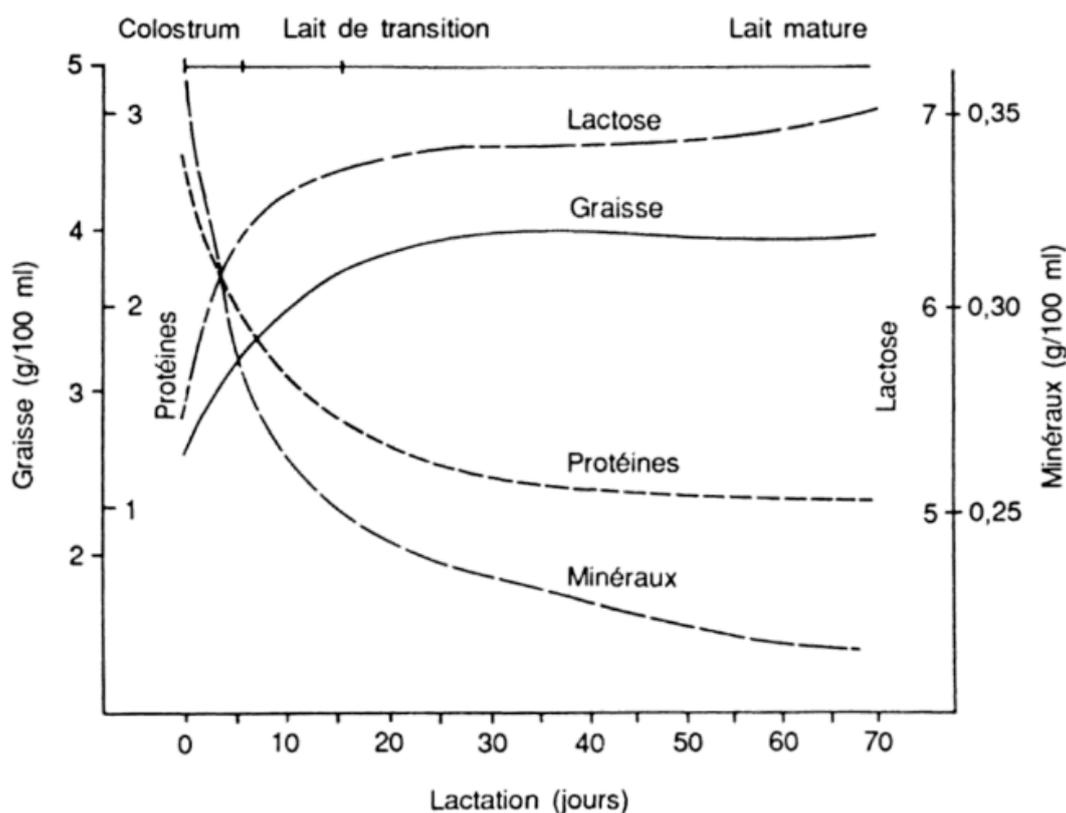


Figure 6 : Évolution de la composition du lait maternel au cours de la lactation (58)

La composition du colostrum en comparaison au lait mature n'est pas très différente, elle varie surtout en quantité des composants, comme nous pouvons le voir sur la figure ci-dessous.

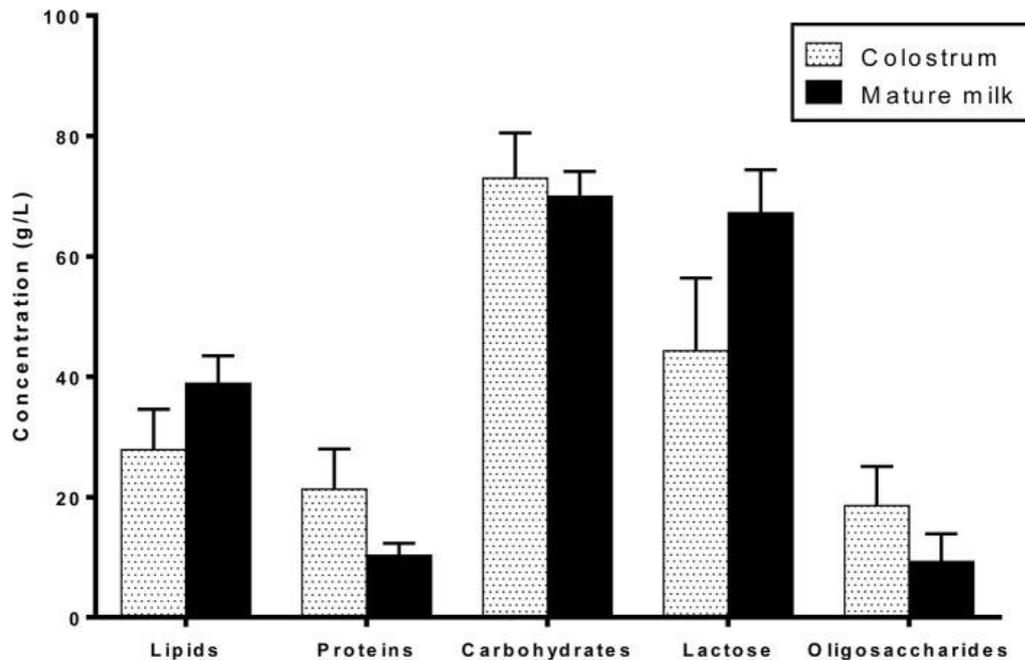


Figure 7 : Composition en macronutriments du colostrum et du lait mature (56)

Le lait maternel a une composition précise et dynamique, qui s'adapte aux besoins spécifiques du nourrisson favorisant une croissance optimale (59).

En règle générale, la constitution du lait maternel d'une personne saine en bonne santé d'âge moyen se compose de macro et micronutriments, d'hormones et d'une flore spécifique.

I.4.2.1. Macronutriments

Lipides :

Les lipides représentent une source importante d'énergie dans le lait mature, soit 40 – 60% (55) (60). Il s'agit du 2^e macronutriment le plus abondant, formant des nutriments essentiels tels que les acides gras polyinsaturés et les lipides complexes (61). On retrouve différentes concentrations de plus de 200 acides gras (62). Ils participent au développement cérébral, du tissu nerveux, et rétinien, mais également à la croissance rapide des organes et de la biosynthèse des membranes cellulaires (63).

Structure des globules gras natifs du lait maternel :

La matière grasse du lait est constituée de gouttelettes lipidiques, appelées : globules gras. Ils représentent une structure vésiculaire où sont rassemblés les lipides, et sont sécrétés par les cellules épithéliales mammaires au niveau de la membrane apicale. Leur biogenèse débute dans le réticulum endoplasmique, où se déroule la biosynthèse de la plupart des lipides cellulaires et des protéines sécrétées (63) (64).

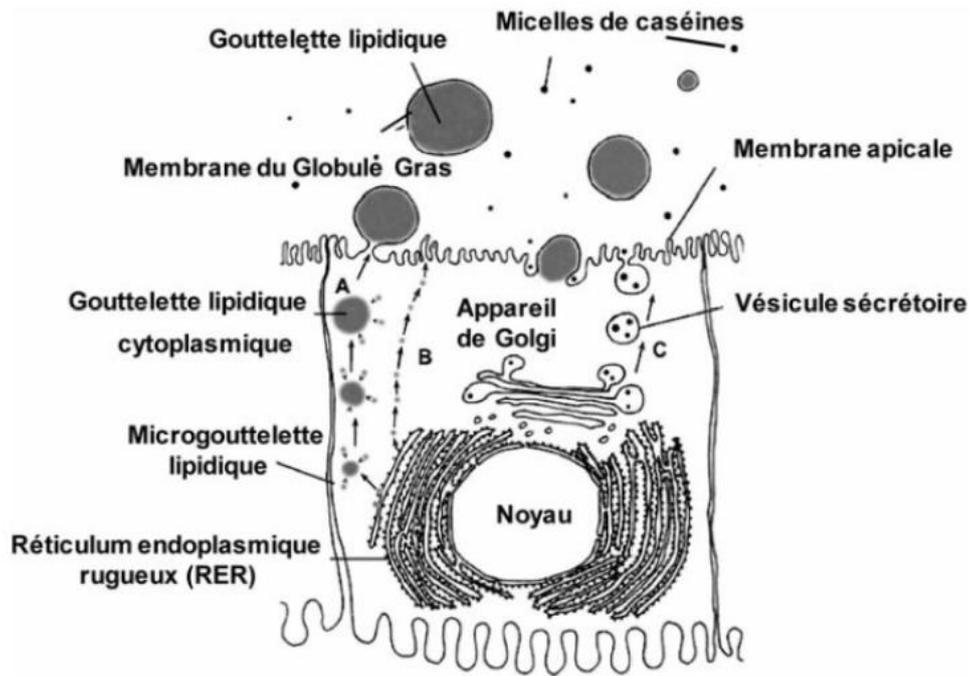


Figure 8 : Voies essentielles de sécrétion des lipides par la cellule épithéliale mammaire (64)

Les globules gras sont composés d'une association complexe, d'environ 50% de lipides et de 50% de protéines, celles-ci ne représentent seulement 1 à 2% des protéines totales du lait maternel. Les principales protéines sont la xanthine oxydase, la butyrophiline, la lactadhérine et l'adipophiline.

Les lipides prédominants sont les **lipides neutres**, environ 65% (dont les triglycérides et le cholestérol). Puis, 35% de **lipides polaires**, avec les phospholipides tels que les phosphatidyléthanolamines, les phosphatidylcholines, les phosphatidylinositols, et les phosphatidylsérines, ainsi que 9% de **sphingolipides** (sphingomyélines SM, lactosylcéramides, glucosylcéramides) (65). La SM constitue un élément indispensable de la myéline, structure enveloppant les axones neuronaux (66).

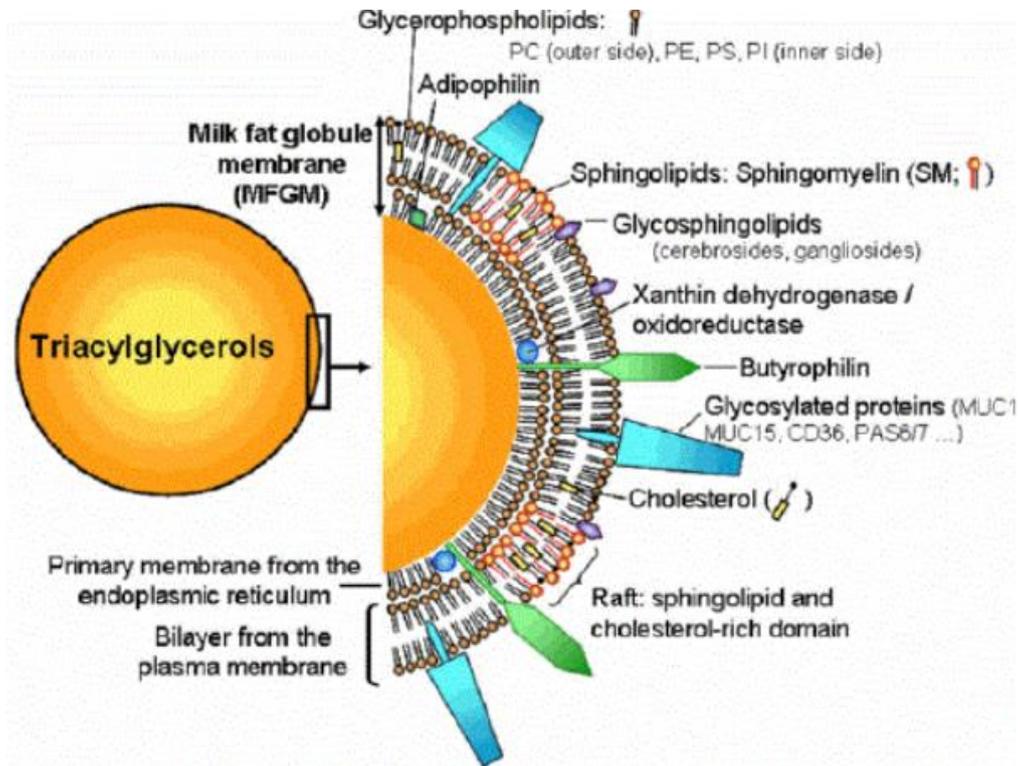


Figure 9 : Structure de la membrane des globules gras (67)

La membrane des globules gras contient 12% d'eau, 43% de protéines, 28% de phospho-lipides et de sphingo-lipides, une grande proportion de lipides polaires ainsi qu'une importante quantité de stérols, et une quantité variable de triglycérides (68).

Protéines :

Les protéines se composent de différentes fractions ou complexes de lactosérum et de caséine, eux-mêmes constitués d'une large gamme de protéines et de peptides spécifiques (69). Elles interviennent dans l'immunité du nourrisson, dans le développement intestinal, et également dans la croissance du nourrisson (en fournissant des AA essentiels).

Protéines et azotes :

On retrouve trois grandes catégories : les protéines de lactosérum, les caséines et les mucines :

Tableau 2 : Composition des principales protéines dans le colostrum et le lait mature (54)
(56) (70) (71)

	Colostrum	Lait mature	Rôles
<u>Protéines de lactosérum :</u>			
Alpha lactalbumine	+++	+	Synthèse du lactose Apport d'AA essentiels, absorption des minéraux et des oligo-éléments, propriété antibactérienne
Immunoglobuline A sécrétoire	5 g/L	1,5 g/L	Protection immunitaire élémentaire dans les surfaces muqueuses Destruction des bactéries
Cytokines (72)	+++	+	Renforcer le système immunitaire néonatal
Facteurs de croissance	+++	+	Stimulation de la prolifération et différenciation des cellules épithéliales, action sur la réponse immunitaire muqueuse
<u>Caséines :</u> (alpha< béta, kappa) (73) (74)	Rapport Lactosérum : Caséine 90 : 10	Rapport Lactosérum : Caséine 60 : 40	Source de minéraux : fonction nutritive principalement
<u>Mucines</u>	+++	+	Activité antimicrobienne

Azote non protéique :

Dans le lait maternel, on retrouve également de l'azote non protéique, 5-10% de l'azote total dans le colostrum et 20-25% dans le lait mature. Il est constitué d'urée, de créatinine, de nucléotides, de choline, d'alcools aminés, de sucres aminés, de carnitine, de polyamines, de N-glycanes, d'acide aminé libre, et de peptides (62). Les quantités diffèrent fortement selon les individus.

Glucides :

Parmi les glucides, l'élément principal est le lactose, qui constitue 30 – 40 % de la teneur énergétique du lait maternel (75). Avec une concentration de 56g/L dans le colostrum, puis une augmentation jusqu'à 69g/L au bout de 4 mois après la naissance (76). Ils ont pour fonctions la nutrition du nouveau-né, la mise en place de l'ensemble du tractus gastro-intestinal, et la composition du microbiote intestinal (54).

Oligosaccharides HMOs :

Les HMOs correspondent au 3^e élément majeur du lait maternel. Ils passent d'une concentration de 20 à 25g/L dans le colostrum, à une concentration de 5 à 15g/L dans le lait mature (77). On observe une grande diversité de structure, de propriété et de fonction (78) (79). Ils présentent tous un élément commun tel que le disaccharide lactose, ramifié aux extrémités réductrices et/ou non réductrices donnant naissance à plus de 100 HMOs de structures différentes (80) (81).

I.4.2.2. Micronutriments

Vitamines :

Dans le lait maternel, différents micronutriments fluctuent en fonction de l'alimentation de la mère et des réserves corporelles, telles que les vitamines A, B1, B2, B6, B12, D et l'iode. Ainsi il est fortement conseillé de se compléter en multivitamine durant l'allaitement (82) (83). Cependant d'autres vitamines sont moins impactées par l'alimentation, comme la vitamine K, c'est pourquoi l'AAP préconise une supplémentation sous forme d'injection afin d'éviter le syndrome hémorragique du nouveau-né (83).

Selon les résultats de Sophie Jullien (84), tous les nouveau-nés ont besoin d'une prophylaxie à la vitamine K. En effet, à la naissance, les nourrissons montrent une faible teneur en vitamine K (due à leur intestin stérile, à l'immaturation de leur foie et un transfert du placenta limité), celle-ci étant indispensable à la synthèse des facteurs de coagulation, sa supplémentation est primordiale pour éviter le risque de saignement excessif. Ainsi, l'administration orale ou intramusculaire de vitamine K est efficace dans la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né. Aucun essai randomisé ne montre une différence significative entre les deux voies d'administration.

Minéraux :

En général, les concentrations des constituants inorganiques ne varient pas en fonction de l'alimentation maternelle, ni des suppléments maternels (85). Plusieurs minéraux, présents dans le lait maternel tels que le fer, le zinc et le cuivre, sont en grande quantité dans le colostrum puis diminuent au cours de la lactation (86). Chez les nouveau-nés uniquement nourris au lait maternel, il n'est pas indispensable de supplémenter en fer avant l'âge de 4 à 6 mois, puis il est conseillé d'apporter du fer progressivement avec des aliments riches en fer (54).

Oligo-éléments :

Les oligoéléments sont en concentration plus élevée dans le colostrum puis diminuent. En effet, en début de lactation, les proportions de cuivre et de fer chutent rapidement puis se stabilisent dans le lait mature, tandis que la diminution en zinc se poursuit. Les oligoéléments ne semblent pas être influencés par le régime alimentaire de la mère (87).

I.4.2.3. Hormones

Il existe de nombreuses hormones dans le lait maternel, la plupart est issue de la circulation maternelle, et d'autres sont synthétisées par la glande mammaire (88). Leurs rôles sont multiples, tels que la stimulation de la prolifération des cellules intestinales et de la croissance des muqueuses, et la migration des entérocytes (89). Elles sont en quantité plus importante dans le colostrum, puis dans le lait mature elles sont en plus faible proportion. Des phénomènes de glycosylation ou de phosphorylation dans la glande mammaire peuvent provoquer des changements de structure avant leur sécrétion dans le lait.

I.4.2.4. Bactéries

Le lait maternel présente une faible charge bactérienne (évaluée à $10^3 - 10^4$ ufc/mL) (90) (91), néanmoins sa diversité est importante. On observe un microbiote diversifié et complexe, avec différents genres et plus de 200 espèces connues aujourd'hui (91–93).

Chez les nourrissons allaitant durant le 1^{er} mois de vie, 28% de leurs microorganismes dans les selles correspondent aux microorganismes du lait de leur mère, ceci témoigne d'un transfert du microbiote lacté vers l'intestin du nourrisson. Ainsi, plus l'apport en lait maternel augmente, plus le pourcentage de similitude augmente, le microbiote du nourrisson ressemblera d'avantage à celui de sa propre mère (94) (95).

I.4.2.5. Champignons

Peu d'études ont été faites sur les champignons du lait maternel. Selon une cohorte de femmes australiennes, on retrouve le *Candida* dans le lait maternel grâce à des méthodes de culture et de PCR (96). Dans une cohorte de 2020, on retrouve dans 271 échantillons étudiés de lait maternel, la présence de champignons, principalement les genres *Candida*, *Alternaria* et *Rhodotorula*, par séquençage de l'ADN (97). Des études complémentaires sont importantes pour déterminer la prévalence et la fonction des champignons du lait maternel.

I.4.2.6. Virus

L'allaitement module le virome néonatal (98). En effet, les virus transmis par le lait maternel vont coloniser le tractus gastro-intestinal du nouveau-né (99). On retrouve des virus à ADN et à ARN, des bactériophages ainsi que des particules virales (100) (101).

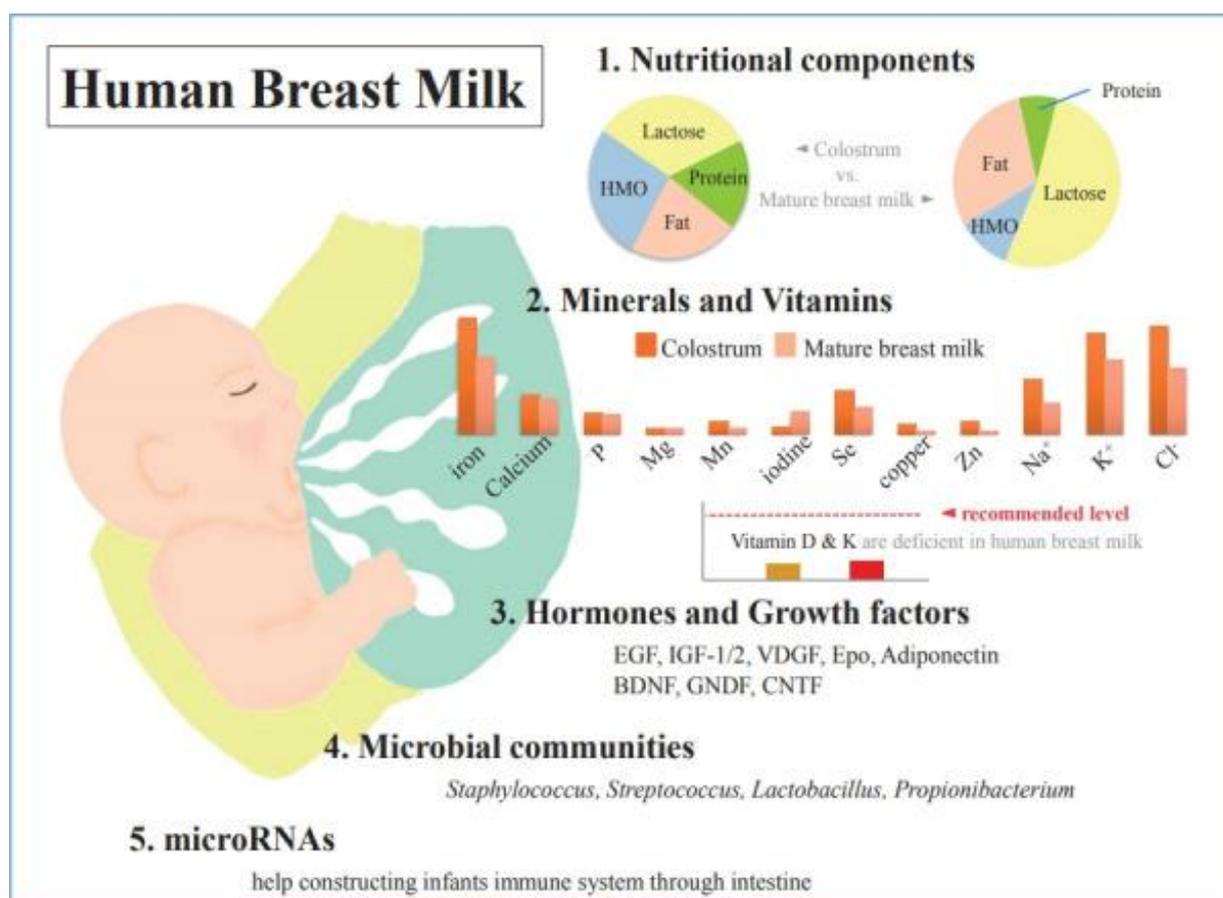


Figure 10 : Résumé graphique de la composition de lait maternel (54)

I.4.3. Facteurs dépendants de la mère

I.4.3.1 Le mode d'accouchement

Certaines études montrent une augmentation des concentrations bactériennes totales dans le lait maternel, lors des naissances par césarienne par rapport à celles par voie vaginale. En effet, on constate des niveaux plus élevés de *Streptococcus*, et des niveaux plus faibles de *Bifidobacterium* (102). Par ailleurs, la transmission microbienne peut être influencée par le stress physiologique ou les signaux hormonaux liés au mode d'accouchement (103). Néanmoins, les différences de concentration sont de courte durée, on retrouve des concentrations équivalentes à un mois chez les nourrissons.

Cependant, d'autres travaux ne révèlent pas de différence majeure dans la composition du microbiote du lait entre les deux modes d'accouchement (104). De plus, des recherches confirment l'absence de différence majeure de la concentration bactérienne totale dans le lait selon le mode d'accouchement, en évoquant une transmission par la mère de son empreinte bactérienne, peu importe le mode d'accouchement (104). La littérature penche plutôt en faveur d'une absence de relation entre le mode d'accouchement et la concentration bactérienne dans le lait maternel.

I.4.3.2 Le poids corporel

Le microbiote du lait est également influencé par le poids corporel de la mère. En effet, les résultats de l'essai contrôlé randomisé de Raul Cabrera Rubio et de ses collaborateurs mettent en évidence une diminution de la diversité bactérienne du lait des mères obèses par rapport à celui des mères ayant un poids normal. Cependant, on observe un nombre de *Staphylococcus* augmenté, et un nombre de *Bifidobacterium* diminué (103). En agissant sur le microbiote intestinal, l'obésité peut éventuellement influencer le microbiote du lait maternel (103) (105). Une étude préliminaire indique qu'un IMC plus petit est associé à une quantité diminuée de HMOs (78). Différentes recherches ont confirmé que l'IMC pré-grossesse influence la composition et les proportions des HMOs pendant les quatre premiers mois de lactation (106–108).

Une revue systématique et une méta-analyse de Gabriela E Leghi et de ses associés datant de mars 2020 confirme cette influence : l'adiposité maternelle est liée aux variations de concentration en lactose et en graisse dans le lait maternel (109). On constate dans une cohorte

transversale des concentrations importantes en leptines et en protéines dans le lait maternel lorsque le pourcentage de masse grasse est élevé chez la mère (110). Cependant, d'autres recherches n'ont montré aucune différence pour certaines leptines, cela peut dépendre des différentes méthodes de mesure et d'analyse du lait (111) (112).

D'autre part, il a été démontré que l'augmentation de l'IMC entraîne une élévation de la concentration de cortisol dans le lait maternel (113).

I.4.3.3 L'état de santé

L'état de santé de la mère agit aussi sur le microbiote du lait, effectivement les mères en bonne santé ont une composition du lait maternel différente par rapport à celles ayant la maladie cœliaque MC. Chez ces dernières, la teneur en bifidobactéries est atténuée comparée à celles en bonne santé, entraînant ainsi une réduction des effets protecteurs du lait maternel sur le risque de développer la maladie cœliaque (114).

Par ailleurs, la colonisation intestinale par *Clostridium leptum*, *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium breve* qui est favorisée par l'allaitement maternel, est liée au type HLA de faible risque génétique de la MC (115). On remarque que le genre Bifidobacterium est présent seulement dans le lait des mères n'ayant pas pris d'antibiotique. Par conséquent, cette réduction conduit à un risque plus important de développer de l'atopie et un surpoids chez l'enfant (116).

I.4.3.4 La détresse psychosociale postnatale

Le microbiote du lait peut être altéré par l'état psychosocial de la mère. Des études comparatives sur ce sujet ont montré une relation potentielle entre le niveau de détresse psychosociale de la mère et la composition bactérienne du lait maternel. Selon les recherches de Pamela D. Browne et de ses collaborateurs, effectuées sur des femmes allaitantes en bonne santé, on ne constate aucun écart significatif sur l'abondance des genres bactériens en fonction des différents niveaux de détresse psychosocial. Cependant, une importante détresse psychosociale maternelle est responsable d'une faible diversité bactérienne chez l'enfant, que l'on peut observer 3 mois après l'accouchement (117).

Néanmoins, ces recherches observationnelles, ont été faites sur de faibles échantillons, aucune n'a pu conclure de manière ferme à cet effet de causalité ; de l'état psychologique de la mère sur la composition du microbiote. De nombreux facteurs non étudiés ici, influencent les résultats en agissant sur la composition du lait maternel, tels que l'âge gestationnel, la zone

géographique, l'alimentation de la mère, et la prise d'antibiotique. Ce qui complexifie d'avantage la mise en évidence de cette liaison. Ainsi des travaux supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'association possible entre la détresse psychosociale de la mère et le microbiote du lait.

I.4.3.5 L'alimentation maternelle

Certains composants du lait maternel sont affectés par l'alimentation tels que les acides gras, agissant de manière indirecte sur la communauté bactérienne (118) (119).

- L'apport en nutriments influence les communautés bactériennes gastro-intestinales, qui auront ensuite une action sur le microbiote du lait (120) (121).
- L'apport en acide ascorbique durant la grossesse impacte la diversité microbienne du lait maternel,
- L'apport en acide gras polyinsaturés et linoléiques au cours de la lactation, favorise la croissance des Bifidobacterium (122).

On constate également un lien entre la consommation d'acides gras saturés et monoinsaturés et la diminution de *Corynebacterium*, ainsi que l'apport en glucides totaux, en disaccharides et en lactose avec la réduction de Firmicutes.

De même, on peut observer une corrélation positive entre la consommation de protéines et l'augmentation de *Gemella* (appartenant à la famille des *Streptococcaceae*) (120). Mais encore, une consommation de fruits augmente les quantités de certains HMOs alors que la consommation de viande séchée diminue leurs quantités.

- l'apport en fromage est associé de manière positive aux niveaux de Neu5Gc (acide N-glycolylneuraminique) (123).

I.4.3.6 Âge de la mère

Les mères âgées de 20 à 30 ans ont des concentrations protéiques plus élevées dans leur lait par rapport aux femmes plus âgées (124). De même, selon un rapport publié en 2016, on observe chez les femmes âgées de moins de 37 ans, une proportion plus faible de matières grasses et des concentrations en acides gras, tels que les oméga 6, dix fois plus élevées dans le lait de transition. Dans le colostrum, les concentrations en matières grasses totales et en oméga 3 et oméga 6 sont impactées par l'âge gestationnel uniquement chez les femmes âgées de plus de

37 ans (125).

I.4.3.7 Les zones géographiques / Les origines ethniques

Le profil bactérien du lait diffère en fonction des zones géographiques d'Afrique, d'Europe et d'Asie. Effectivement, en fonction des continents, la quantité de certains genres est modifiée, exemple des femmes espagnoles avec une proportion importante en *Bacteroidetes* alors que les femmes chinoises ont une augmentation en Actinobactéries (118).

I.4.4. Influence des xénobiotiques

I.4.4.1 Augmentation de la production de lait

La production de lait est influencée par peu de médicaments. On retrouve le chlorhydrate de pseudoéphédrine, un décongestionnant qui diminue jusqu'à 24% la synthèse de lait, en réduisant les taux de prolactine sérique maternel (30).

Contrairement à la dompéridone, considérée comme un galactagogue pharmaceutique, elle est utilisée en première intention pour la prise en charge de l'insuffisance de lactation (126). Elle stimule la production de lait de manière dose-dépendante, en augmentant la prolactine (127). Effectivement, la dompéridone étant un antagoniste de la dopamine, elle va bloquer les effets inhibiteurs de la dopamine sur la synthèse de prolactine, et ainsi augmenter la sécrétion de celle-ci, conduisant à une stimulation de la production de lait (30). De nombreuses études avec un placebo, concernant les prématurés, prouvent les effets positifs de la dompéridone sur l'insuffisance de lactation (128) (129).

Son utilisation chez les femmes allaitantes a été discuté (130–132). La dompéridone fait l'objet de controverses à cause du risque potentiellement élevé d'arythmie ventriculaire AV et de mort cardiaque subite (133) (134), dû à l'action de la dompéridone sur le prolongement de l'intervalle QT (132). Cependant, d'autres recherches évoquent le fait que ce risque d'AV et de mort cardiaque subite concerne surtout les sujets de sexe masculin, de plus de 60 ans, prenant des doses quotidiennes supérieures à 30mg (133) (134).

Plusieurs analyses à propos de l'utilisation de la dompéridone chez la femme allaitante prouvent son innocuité. Dans cette étude randomisée en double aveugle, chez les femmes en bonne santé, l'intervalle QT n'est pas prolongé malgré des doses de dompéridone allant jusqu'à 80mg/jour (135). De même, dans cette étude cas-témoin, il n'a pas été constaté d'allongement de

l'intervalle QT (134). Une étude de cohorte au Canada, réalisée sur un grand nombre de femmes, sous traitement de dompéridone pendant six mois, n'a identifié aucun cas d'arythmie ventriculaire chez les femmes sans antécédent. Les cas d'arythmie ont été observés uniquement chez les femmes ayant eu des antécédents médicaux (136) (137).

Il existe comme alternative thérapeutique, le métoclopramide qui est également un antagoniste de la dopamine, ayant le même mécanisme d'action que la dompéridone. Selon certaines études, on a pu constater une augmentation du volume de lait maternel chez les femmes recevant du métoclopramide par rapport à celles ayant reçu un placebo (138) (139). Néanmoins, son utilisation est à évaluer, car il peut être responsable d'évènements indésirables graves, puisqu'il est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et impacter le SNC (140).

Malgré leur utilisation, l'amélioration de la production de lait maternel reste modérée (30).

I.4.4.2 Alteration de la composition du lait

Les antibiotiques pris pendant la grossesse ou l'allaitement vont altérer la composition microbienne du lait maternel (116), en particulier en diminuant la teneur en lactobacilles et en bifidobactéries (141). Une hypothèse a été établie selon laquelle le lait maternel transmettrait les gènes résistants aux antibiotiques au microbiote intestinal du nourrisson. Ainsi, qu'une transmission de l'héritage de la consommation d'antibiotique antérieure de la mère vers l'enfant. En réalité, il existe des gènes de résistance aux antibiotiques propres aux bactéries de l'intestin, c'est cela qui se transmet de la mère à l'enfant et non une transmission héréditaire du génome comme on pourrait le penser (142). Par conséquent, le lait maternel est une source de transmission de cette résistance, cependant cette transmission dépend de la réception par la mère d'une prophylaxie aux antibiotiques intrapartum.

La chimiothérapie chez une femme allaitante entrainera d'importantes transformations sur le profil microbien et métabolomique sain, en réduisant les genres *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Staphylococcus* et *Cloacibacterium* en faveur d'*Acinetobacter*, *Xanthomonadaceae* et *Stenotrophomonas*. D'autres métabolites ayant des effets bénéfiques comme l'acide docosahexaénoïque DHA, et l'inositol ont aussi été diminués (143). Le DHA est l'acide gras polyinsaturé à longue chaîne que l'on retrouve le plus dans le cerveau, son déficit provoque une diminution du développement cérébral, oculaire et neuronal (144). L'inositol est également abondant dans le cerveau, son rôle est essentiel à la nutrition cellulaire, la détoxification et l'osmorégulation (145).

I.4.4.3 Réduction de la production de lait

Tableau 3 : Facteurs de risque réduisant la production de lait (19)

Anatomie du sein/ génétique	Physiologie du sein	Extraction du lait :	
		Nourrisson	Tire lait
Pas de croissance mammaire pendant la grossesse	Séparation du nourrisson	Vidange des seins peu fréquente et inefficace	Vidange des seins peu fréquente et inefficace
Hypoplasie mammaire	Complications de grossesse	Anomalies buccales ankyloglossie	Stimulation lente de l'éjection du lait
Chirurgie mammaire	Trouble endocrinien maternel	Prématurité	Réglages incorrects du tire lait
Piercing au mamelon	Mastite	Forte aspiration du nourrisson → douleur	Efficacité de l'extraction du lait réduite par des conditions froides
Mutations du transporteur de zinc	Conduits bouchés Médicaments	Ton (menton ?) bas, syndrome de Down. Fente labiale et/ou palatine	La tétérelle n'est pas adaptée à l'anatomie maternelle

I.5. Contre-indications à l'allaitement, causes des impossibilités d'allaiter

Les contre-indications formelles à l'allaitement sont peu nombreuses. On retrouve la séropositivité de la mère au virus de l'immunodéficience humaine VIH, puisque le risque de transmission à travers le lait maternel est important (146). Par contre, dans certains pays pauvres où la mortalité est élevée, le rapport bénéfice risque est en faveur de l'allaitement maternel exclusif, pouvant diviser le risque de transmission par 3 ou 4 (147). Ce virus se transmet plus aisément par le sang que par le lait maternel, c'est pourquoi il faut faire attention aux lésions telles que les crevasses et la candidose buccale chez le nourrisson (21).

Il y a également chez la mère, les maladies cardio-vasculaires, respiratoires ou rénales sévères, ou un cancer en cours de traitement, ainsi que le virus T-lymphotropique humain 1 (21) (148).

L'allaitement maternel est contre indiqué chez le nourrisson présentant une galactosémie congénitale, et une carence congénitale en lactase. Ce sont des maladies génétiques autosomiques récessives rares, voire, très rares, provoquant des conséquences graves sur la santé du nourrisson pouvant aller jusqu'au décès pour les formes graves (21).

I.6. Substitution à l'allaitement

La FDA a mis à jour ses bonnes pratiques de fabrication (149), le processus est très réglementé et contrôlé devant correspondre aux critères de qualité nationaux et internationaux (150).

Lorsque l'allaitement est impossible, les préparations pour nourrisson constituent alors l'alimentation principale du nouveau-né. Malgré les nombreux progrès pour obtenir une préparation identique à celle du lait maternel, il existe toujours de grandes différences entre plusieurs composants. On retrouve d'autres alternatives, avec différentes formules, telles que les préparations à base de lait de vache, de lait de chèvre, ou de lait de soja (25).

Le lait de vache est composé de plus de protéines, de graisses et de minéraux comparé au lait humain, mais sa quantité de lactose est plus faible. Ainsi, les modifications sont nécessaires pour ressembler davantage à la composition du lait humain (151) (152) . Une consommation importante de protéines provoque une prise de poids excessive durant les premières années et augmente le risque d'obésité à l'avenir (153) . Les caséines en plus grande quantité dans le lait de vache, forment un lait bien plus difficile à digérer que le lait maternel pour le nourrisson et augmente la survenue des symptômes d'allergie aux protéines de lait de vache durant la première année (154) (155). Selon l'OMS et l'AAP, les nourrissons ne devraient jamais être nourris au lait de vache cru, qui n'a pas été modifié ou pasteurisé (de même pour le lait de chèvre non modifié) (151) (156).

Les préparations pour nourrisson contiennent une diversité bactérienne beaucoup plus faible que celle observée dans le lait maternel (157). Afin d'optimiser la colonisation du microbiote intestinal du nouveau-né, il est primordial d'ajouter des prébiotiques et des probiotiques au lait maternisé (158). En effet, les préparations enrichies par ces molécules, ont des résultats positifs sur la santé du nourrisson, tels que la diminution de l'incidence et de la gravité de la diarrhée (159), et une réduction claire de la prévalence de l'asthme infantile (160) (161). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité des préparations enrichies en prébiotiques et en probiotiques, sur la santé du nourrisson.

I.6.1.Substitution partielle

On parle d'allaitement partiel AP, aussi appelé « allaitement mixte », lorsque l'allaitement maternel est associé à une autre alimentation, artificielle ou non, tels que les substituts de lait, les céréales, l'eau, etc ... Selon l'IGAB, il existe différents types d'AP, en fonction du pourcentage de lait maternel consommé par rapport aux besoins de l'enfant. L'AP majoritaire : le lait maternel représente plus de 80% des apports, l'AP moyen : le lait maternel constitue 20 à 80% des besoins, et l'AP faible : le lait maternel couvre moins 20% des apports du nourrisson (148).

Sachant que le phénomène de lactation est maintenu en fonction du principe de l'offre et de la demande, l'allaitement mixte ne pourrait pas commencer dès la naissance. En effet, chaque mère possède un seuil de fréquence des tétées, lui permettant d'entretenir la production de lait. En introduisant l'allaitement mixte dans les deux premiers mois, la fréquence des tétées diminuera, par conséquent la capacité maximale de lactation ne sera jamais atteinte, et la production de lait risque de diminuer de manière importante avec une involution de la glande mammaire. Ainsi, en introduisant les préparations pour nourrisson, le nombre de tétées diminue et le sevrage arrive 2 fois plus vite (qu'en introduisant des solides).

Pourtant, de nombreuses femmes expliquent leur choix d'un allaitement mixte instauré dès les premières semaines, par la sensation de manquer de lait. On retrouve aussi comme raisons principales : l'absence de la mère, la fatigue, puis les mois suivants : la reprise du travail (162).

I.6.2.Lait maternel d'une autre mère

Le lait maternel d'une mère représente dans la majorité des cas la meilleure option. Il possède des effets bénéfiques pour le nourrisson, comme des résultats positifs sur la mortalité ainsi que la morbidité infantile (163). Néanmoins, plusieurs facteurs modifient la composition du lait maternel, tels que les caractéristiques du donneur, la congélation, le stockage et la transformation. Les différentes étapes comprennent un processus de pasteurisation, qui élimine la majorité des bactéries et des virus mais pas seulement. La bioactivité sera considérablement diminuée, impactant des cellules immunitaires, des protéines bioactives et des enzymes,

importants dans l'immunité du nourrisson (164) (151).

Il existe des stratégies afin de modifier la composition du lait maternel de donneuse, pour qu'elle puisse avoir un maximum de ressemblance avec le lait maternel, telle que sa personnalisation après l'étape de pasteurisation. Par ailleurs, l'incubation du lait maternel donneur pasteurisé avec 10 à 30% du lait maternel restaure une partie de son profil microbien (165) ainsi que son profil métabolomique (166) (4).

Dans une autre étude, il est montré chez les prématurés que le lait de donneuse seul ou associé à un fortifiant issu du lait humain, comble l'immaturation du système gastro-intestinal et immunitaire en stimulant la motilité intestinale, associé à la chute du pH gastrique, en réduisant la pénétrabilité épithéliale et en changeant la composition du microbiote intestinal (167). Selon d'autres recherches, le lait de donneuse chez les prématurés n'apporterait aucun avantage à court terme par rapport aux préparations de substitution pour prématuré. De même, comparé à l'alimentation exclusive au lait maternel, les nourrissons ayant un poids de naissance inférieur à 1000g, ont une prise de masse plus lente durant le premier mois de vie et des scores cognitifs plus faibles les deux premières années. Ainsi, le lait de donneuse ne favoriserait pas la croissance, la santé et le développement chez les prématurés par rapport au lait maternel (168).

I.6.3. Différences entre le lait aux magasins et le lait en pharmacie

La différence évidente pour le consommateur entre le lait dans les grandes surfaces et celui disponible en pharmacie est : le conseil ! En effet, face à la diversité de lait disponible sur le marché, les compositions, et les méthodes d'administration, le conseil de pharmacien permet à la maman de se sentir plus en sécurité. Sur le marché français, aucun lait n'est mauvais, qu'il soit vendu en grande surface, en magasin bio ou en pharmacie, ils ont tous suivi des règles précises. Effectivement, les étapes de fabrication et leur composition sont contrôlées de manière rigoureuse pour préserver au mieux les qualités sanitaires et nutritionnelles pour la croissance du nourrisson.

Les laits standards sont vendus dans différents commerces, en revanche, certains laits spécifiques sont présents uniquement en pharmacie. Il s'agit des préparations pour nourrisson utilisées dans des situations de pathologies bénignes, telles que les préparations en cas d'allergie ou de diarrhée. Certains laits traitant les régurgitations sont trouvés en grande surface, alors que

d'autres sont vendus uniquement en pharmacie, car leur composition n'est pas la même, ils seront donc considérés comme « un médicament » (car ils contiennent comme épaississant de la caroube, contrairement aux laits en grande surface qui contiennent de l'amidon).

II. Le développement cognitif de l'enfant

II.1. Définitions : Cognition et développement du système nerveux

II.1.1. La cognition

La cognition constitue plusieurs fonctions supérieures induisant la formation et la manipulation d'images mentales (169) et permettant à l'individu d'interagir correctement avec son environnement. Chez les organismes vivants, la cognition est attribuée aux systèmes vivants autopoïétiques correspondant ainsi à la capacité de créer des représentations mentales pouvant influencer le comportement (170) (171). On retrouve les fonctions instrumentales telles que le langage, les fonctions visuo-perceptives et visuo-constructives, mais également d'autres fonctions plus diffusées telles que la mémoire, la cognition sociale et les fonctions exécutives (permettant la planification, l'organisation...) (172).

Un système cognitif est un système d'apprentissage et d'adoption d'un cadre tourné vers l'évolution et la transition, nous permettant d'examiner les différents types de cognition neuronale, cela englobe ainsi les systèmes neuronaux et non neuronaux (173).

La cognition comporte différents domaines tels que la coordination sensorimotrice, la communication, l'apprentissage, la mémoire, l'anticipation ainsi que la prise de décision dans des situations compliquées et évolutives (170). Pareillement, toujours en incluant l'apprentissage, la perception, la mémorisation ... , selon Shettleworth, la cognition est définie chez les animaux comme des procédés qui vont leur permettre d'acquérir, de traiter, de stocker et d'agir sur les informations provenant de l'environnement (174). On retrouve la même définition selon Baluska et Levin, avec la mémoire comme un élément essentiel (incluant le stockage et le rappel), que ça soit pour la cognition neuronale ou non neuronale (170) (175). La performance cognitive est divisée en plusieurs domaines de fonctionnement hiérarchique, allant

de processus sensoriels et perceptuels à des composants du fonctionnement exécutif et du contrôle cognitif (176).

II.1.2. Le développement du système nerveux

Étapes essentielles au développement cérébral :

II.1.2.1 Production et migration neuronale

Lorsque le cerveau arrive à maturation le nombre de neurones varie entre trois et cent milliards. Le processus débute à partir d'une monocouche de cellules prolifératives neuroépithéliales sur la zone ventriculaire. Une seconde zone apparaît à la 7^e semaine de grossesse, puis à la 11^e semaine de grossesse dans le néocortex apparaît la 3^e zone proliférative (177). A partir de ces zones et d'autres structures prolifératives, telle que l'éminence ganglionnaire, sont formés les différents neurones. Ils vont ensuite migrer vers le futur cortex (178) (179). La migration des neurones commence par créer la plaque corticale primitive, qui sera ensuite coupée en deux, puis il y aura formation de différentes couches successives (180).

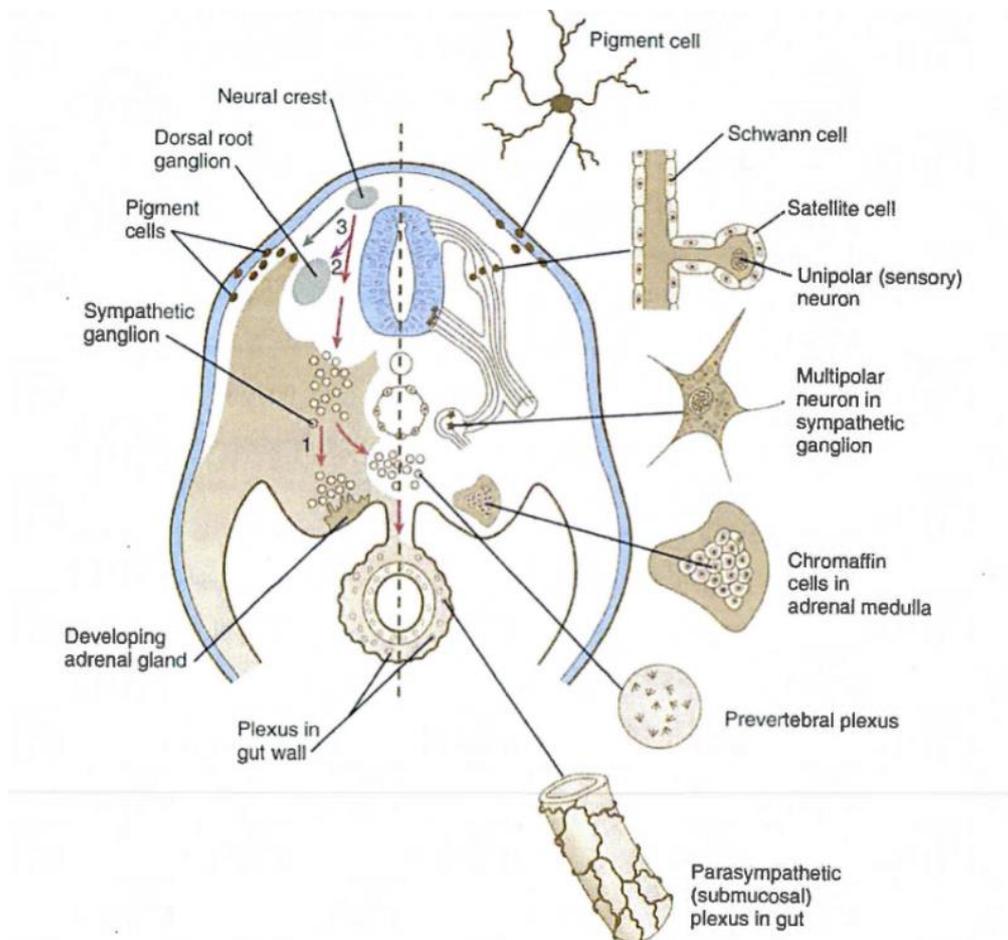


Figure 11 : Migration des cellules de la crête neurale (181)

II.1.2.2 Mort neuronale programmée

La mort cellulaire programmée correspond au phénomène d'apoptose. C'est un évènement complexe, comprenant différents signaux, programmes génétiques, et activateurs ou inhibiteurs, qui provoquent la survie ou la mort de la cellule (182). Une fois le neurone mort, il est rapidement phagocyté par les cellules gliales voisines. Il y aura fragmentation de l'ADN grâce à l'activation des caspases (enzymes protéolytiques), qui conduira à la mort neuronale. En fonction des régions cérébrales le pourcentage de mort neuronale sera différent, entre 15 et 50% des cellules neuronales produites initialement vont mourir par apoptose. Entre la 28^e et 41^e semaines de grossesse, environ 70% des neurones disparaissent (183).

II.1.2.3 Production des axones et des dendrites

Une fois mature, les neurones développent des axones et des dendrites. Les axones en pleine croissance migrent vers leurs cibles : les neurones sécrétant les facteurs chimio-attractifs, ce sont des molécules d'adhésion qui permettent de former les synapses. Les neurones produisent

des facteurs chimio-répulsifs ou chimio-attractifs permettant de guider les axones, et ainsi permettre les bonnes interactions entre les neurones et les cônes de croissance.

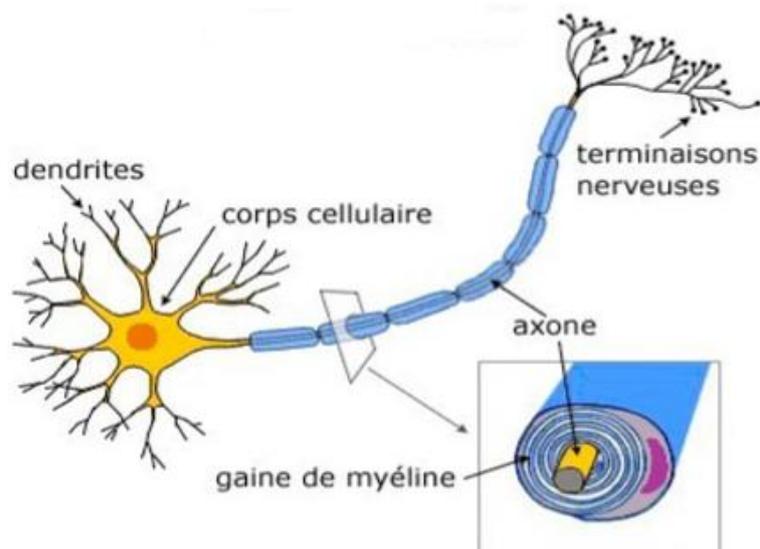


Figure 12 : Cellule nerveuse (184)

II.1.2.4 Synaptogenèse, élimination et la stabilisation sélective des synapses

Durant le développement du cerveau, on retrouve des étapes contrôlées par les facteurs génétiques, qui se répètent produisant un surplus de synapses donnant lieu à des connexions redondantes. Le phénomène de stabilisation synaptique s'effectue après chaque période de surproduction, elle correspond à l'élimination des synapses inutiles ou répétitives (185).

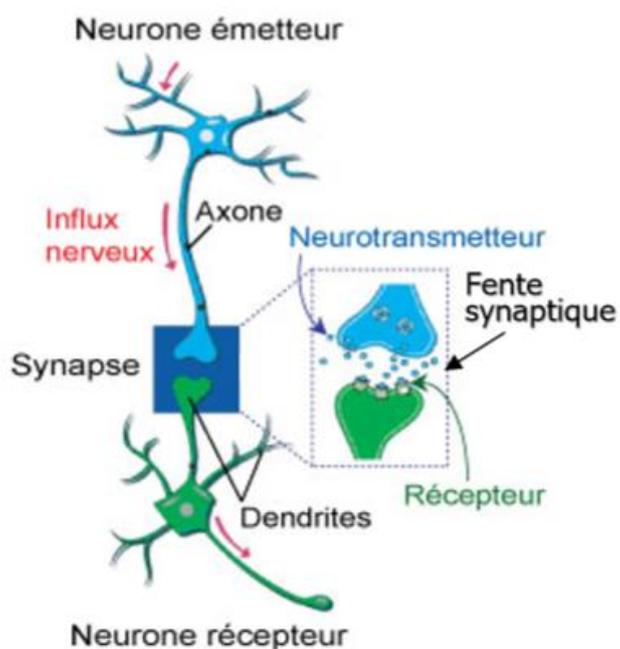


Figure 13 : Synapse (184)

II.1.2.5 Production des astrocytes

Les astrocytes essentiellement présentes au niveau des couches corticales profondes et au niveau de la substance blanche proviennent de la transformation des cellules gliales radiaires. Contrairement aux astrocytes situées dans les couches corticales superficielles, elles sont issues de précurseurs gliaux (qui se sont multipliés et qui ont migré dans le cortex) (186). La production d'astrocytes est la plus élevée autour de 26 à 28 semaines de grossesse (180). Selon l'état physiologique et pathologique, les astrocytes reçoivent différents phénotypes, ces derniers peuvent être bénéfiques ou toxiques pour les neurones voisins (187).

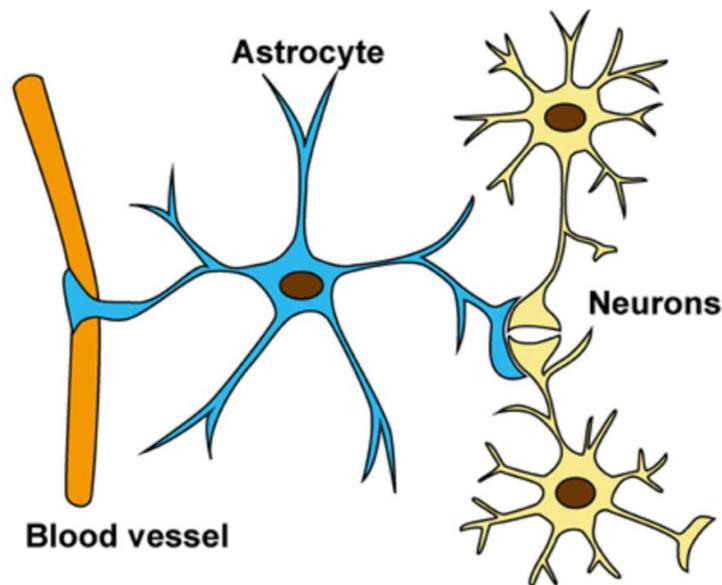


Figure 14 : Astrocyte (188)

II.1.2.6 Production des oligodendrocytes

Selon leur niveau de maturation, les oligodendrocytes forment quatre groupes de cellules :

- **Précurseurs** de la zone sous ventriculaire, bipolaires et mitotiquement actifs. Dans la substance blanche, au cours de la migration se déroule la différenciation en préoligodendrocytes (pendant les derniers mois de grossesse et après l'accouchement),
- **Préoligodendrocytes**, cellules multipolaires conservant une capacité proliférative (pendant la 2^e moitié de grossesse),
- **Oligodendrocytes immatures**, cellules multipolaires, pendant le 3^e trimestre,
- **Oligodendrocytes matures**, très multipolaires, myélinisants.

Les précurseurs sont très fragiles au stress oxydatif, à la succession des excitotoxiques et aux agressions hypoxiques-hyschémiques (189).

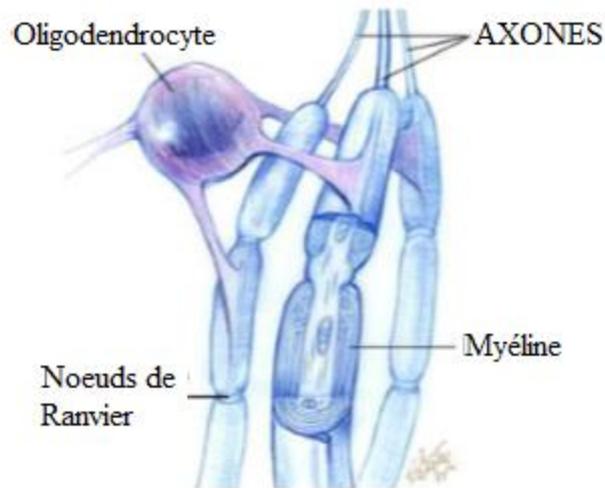


Figure 15 : Oligodendrocyte (184)

II.1.2.7 Myélinisation

La myélinisation est une période assez longue, qui commence autour de la naissance et s'intensifie à l'âge de 2 – 3 ans, puis se poursuit jusqu'à la maturité. Avant le 7^e mois de grossesse, on ne détecte pas de myélinisation dans le proencéphale. Sa chronologie et son degré de myélinisation dépend de la structure cérébrale. Les 1^{er} zones à être myélinisées sont celles de l'audition, de l'olfaction et du cortex sensorimoteur.

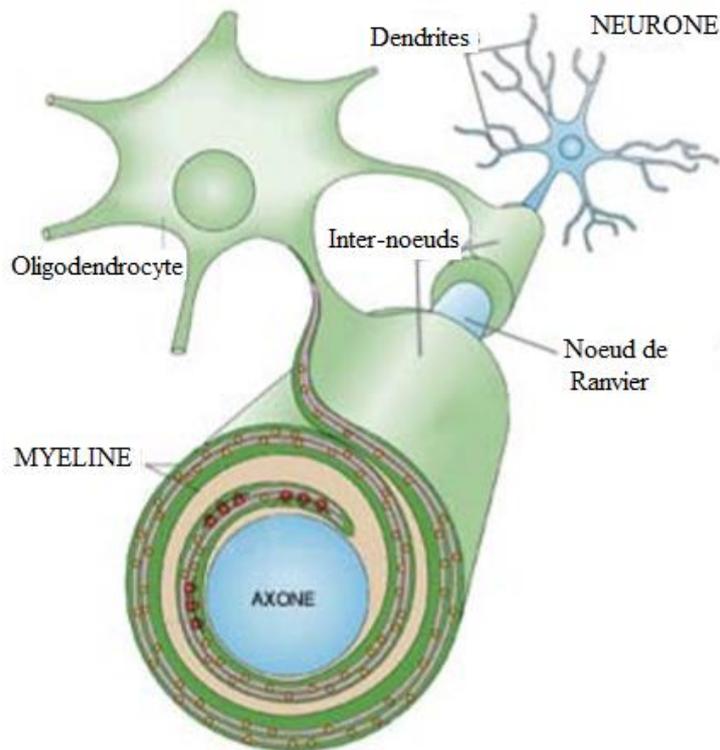


Figure 16 : Gaine de myéline (184)

II.1.2.8 Cellules microgliales

Les cellules microgliales sont des cellules dont la fonction est le nettoyage des tissus, par l'absorption des déchets, leur destruction et leur expulsion. Elles sont issues des cellules sanguines présentes dans le système nerveux central : les monocytes. Dans le SNC, les cellules microgliales sont les cellules dominantes dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T.

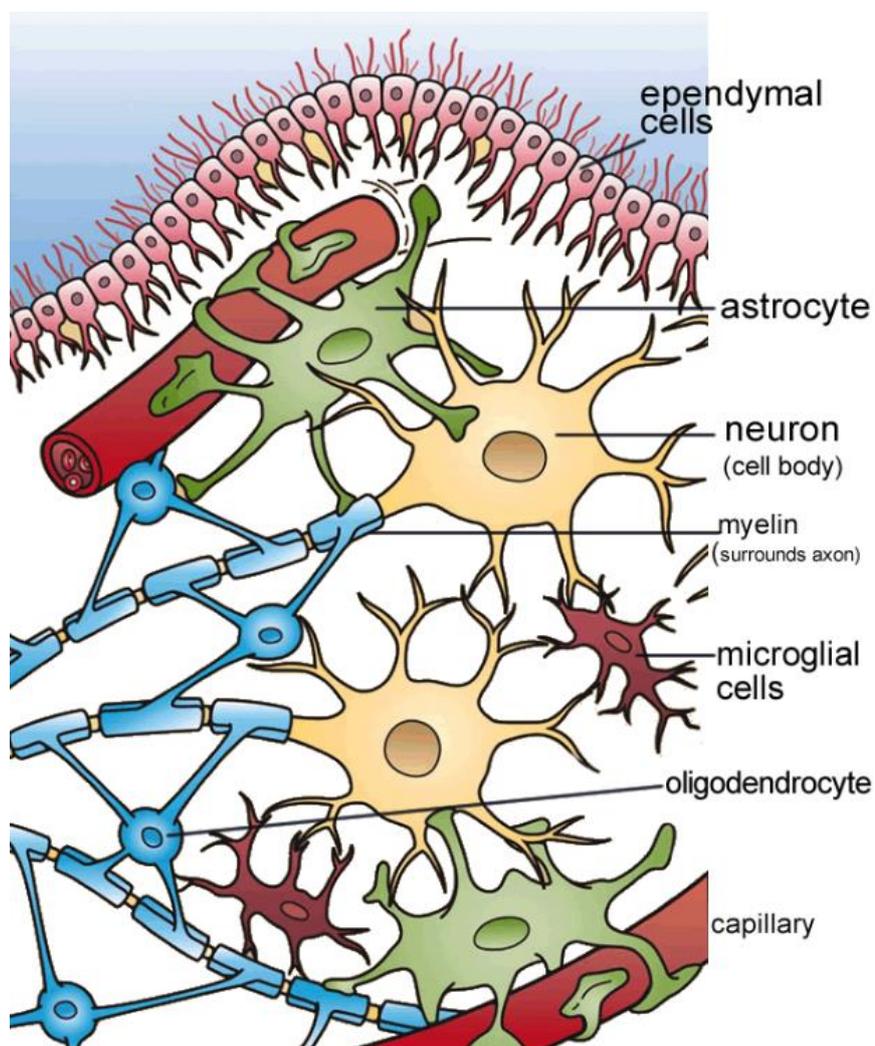


Figure 17 : Cellules microgliales (18)

En fonction de la région du cerveau et du type cellulaire, on observe une variation de l'aptitude générative du cerveau lors de son développement, avec des volumes de matière blanche et de matière grise évoluant au cours du temps.

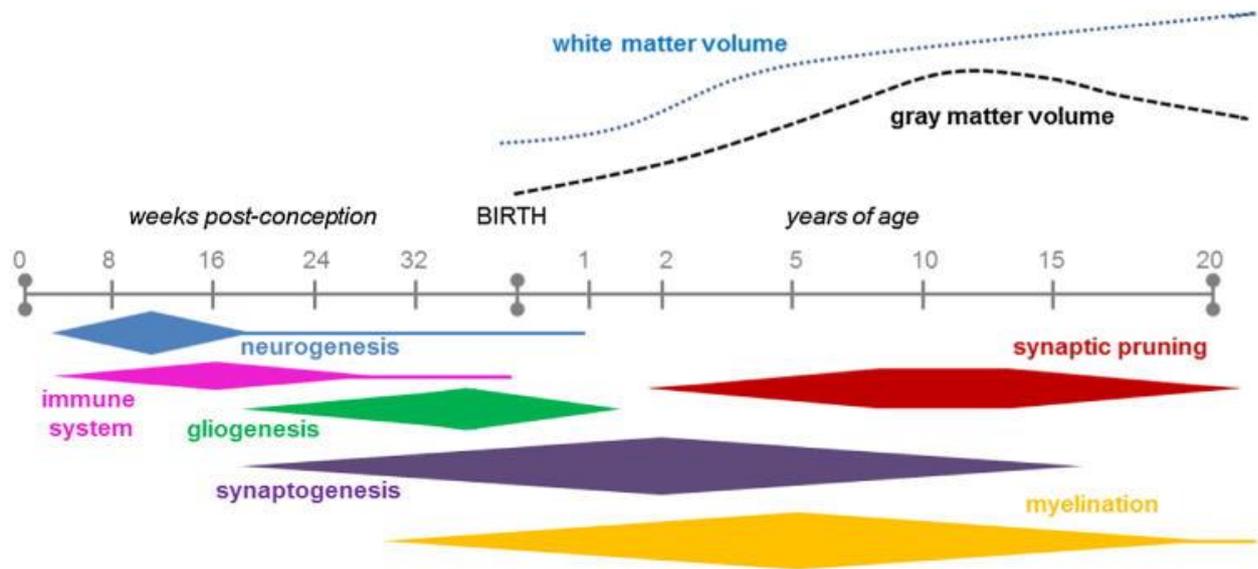


Figure 18 : Evolution dans le temps des processus neurodéveloppementaux essentiels au cours de la grossesse, jusqu'à l'âge de 20 ans (pas à l'échelle) (190)

II.2. Les principales fonctions cognitives

Dans cette partie, nous allons détailler les principales fonctions cognitives référencées :

II.2.1. La mémoire

La mémoire est continuellement présente dans notre vie. Elle est nécessaire pour conserver n'importe quelle information au quotidien, durant des périodes de quelques secondes à plusieurs années, voir toute une vie. Différentes mémoires existent, telle que la mémoire verbale qui nous sert à nous rappeler des mots, des phrases et la mémoire visuelle qui nous permet de retenir les détails d'un tableau par exemple, de l'emplacement des objets... Le rappel de ces informations optimise leur enregistrement.

Ainsi, la mémoire individuelle est diverse, changeante et influencée par les émotions.

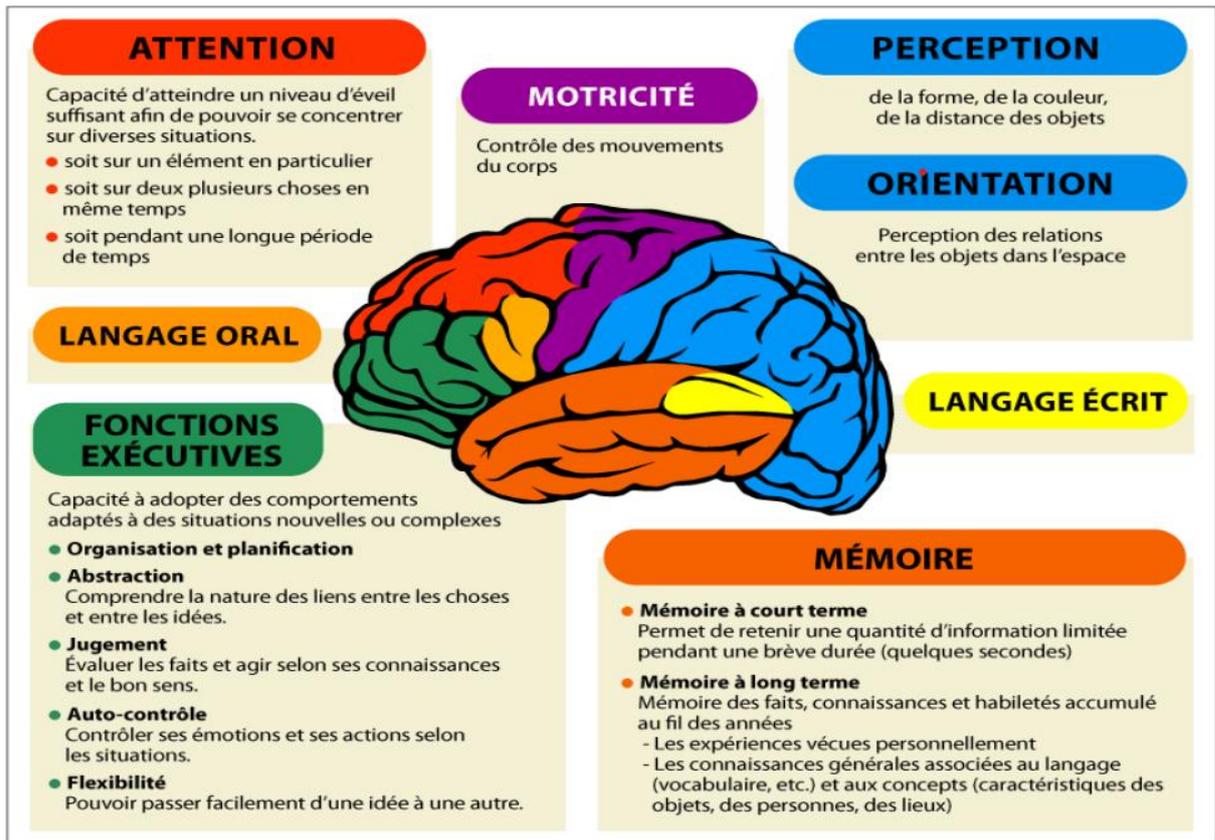


Figure 19 : Principales fonctions cognitives

II.2.2. L'attention

L'attention est essentielle, en effet, de nombreuses activités cérébrales nécessitent une importante concentration, autant pour la mémorisation, que pour la compréhension ou la recherche de quelque chose. C'est grâce à cette attention sélective que toutes les informations qui viennent à nous simultanément sont traitées en fonction de leur priorité et de nos attentes. Ainsi, on réussit à se focaliser sur des éléments précis sans avoir besoin de s'isoler physiquement. Par conséquent, elle est indispensable à l'activité cognitive de manière générale.

II.2.3. Les fonctions du langage

Les fonctions langagières sont primordiales pour optimiser la communication avec autrui. Le langage comprend l'expression orale et écrite, ainsi que la compréhension, qui se manifeste par exemple par un raisonnement déductif et inductif lors de la lecture d'un texte, pour en extraire le sens.

II.2.4. Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives font appel à la logique, la stratégie, la planification, la résolution de problèmes et le raisonnement hypothético-déductif (il s'agit de la capacité de planifier, de décider, et de s'adapter). Dans la planification, on retrouve par exemple, l'élaboration d'un programme d'actions avec le respect des priorités (nécessitant une hiérarchie de ces priorités). Mais encore, la résolution d'un problème, nécessite différentes étapes, telles que : l'analyse du but, l'analyse des moyens disponibles, l'évaluation des obstacles, la recherche des méthodes, et l'évaluation des effets possibles des différentes solutions.

Par conséquent, la représentation mentale permettant d'imaginer ou d'anticiper les événements a un rôle très important.

II.2.5. Les fonctions visuo-spatiales

Les fonctions visuo-spatiales sont constituées de la vision et de l'imagerie mentale. Elles assurent l'orientation dans l'espace, la perception des objets autour de nous, et leur organisation en une image visuelle cohérente. L'image mentale est issue d'une activité cognitive qui permet d'imaginer des objets physiquement absents. Cependant, elle n'est pas uniquement visuelle, elle crée aussi des sons, des odeurs, des sensations dans notre tête. Ainsi, elles nous sont spécifiques, puisqu'elles proviennent de nos expériences personnelles. Les fonctions visuo-spatiales participent aux rêves, au processus de pensée, aux résolutions de problèmes, à l'anticipation d'événements, à la mémorisation, à la compréhension, aux raisonnements, à la reconnaissance d'objets... (191).

II.3. Les troubles cognitifs

II.3.1. Définition

Un trouble cognitif appelé aussi « déclin cognitif », est caractérisé par une altération des fonctions mentales supérieures observées suite à des tests neuropsychologiques. Les performances obtenues lors de ces tests se trouvent en dessous de celles du même âge et du même niveau d'étude composant l'échantillon normatif de référence (192). Il peut atteindre un ou plusieurs domaines cognitifs, et mettre en évidence une maladie neurodégénérative (193). Il

peut également affecter la capacité d'une personne à communiquer, à apprendre et à accomplir des tâches quotidiennes.

II.3.2. Etiologie

Ces altérations d'une ou plusieurs fonctions cognitives peuvent avoir des causes variées notamment en fonction de l'âge. En ce qui concerne le jeune enfant, elles peuvent comprendre : les traumatismes crâniens, les lésions cérébrales, les troubles génétiques, les infections cérébrales, les malnutritions (y compris les carences en vitamines et minéraux), les causes vasculaires (AVC), les causes neurologiques, les causes psychiatriques, les maladies métaboliques, les causes médicamenteuses et environnementales, etc... Les troubles cognitifs se différencient de la plainte cognitive, celle-ci est recueillie grâce à l'interrogatoire du patient et un questionnaire de plainte est disponible pour une meilleure objectivité (194).

II.4. Les stades de développement de l'intelligence

Les fonctions cognitives apparaissent dans la vie lors du développement de l'enfant selon une chronologie. L'âge de développement varie d'un enfant à l'autre mais il existe des âges moyens qui ont été répertoriés dans la littérature :

Tableau 4 : Âge de développement des fonctions cognitives chez l'enfant (195) (196) (197)

Fonctions cognitives	Âge de développement
Perception	Naissance à 2 ans
Langage	Naissance à 5 ans
Mémoire	Naissance à 3 ans
Attention	Naissance à 3 ans
Raisonnement	2 à 7 ans
Pensée abstraite	11 ans et plus

Jean Piaget, biologiste et épistémologue suisse du 19^{ème} siècle, s'est fait connaître pour ses recherches en psychologie du développement. Dans le développement intellectuel, il a déterminé quatre périodes chronologiques :

- La période **sensorimotrice**, pendant les deux premières années dès la naissance,
- La période **préopératoire**, de l'âge de 2 ans à 7 ans,
- La période **des opérations concrètes**, de 7 ans à 11 ans,
- La période **des opérations formelles**, de 11 ans à l'adolescence ou l'âge adulte (198) (199).

Nous pouvons détailler ces différentes étapes de développement cognitif (200) :

II.4.1. Période sensorimotrice

Dès la naissance à l'âge de 2 ans, l'enfant expérimente le monde par le mouvement et la sensation. C'est la phase la plus importante dans le développement de l'enfant et surtout dans son développement cognitif (appelé dans la littérature les 1000 premiers jours du développement de l'enfant) :

- **Stade 1** : Réflexes moteurs et sensoriels innés (réflexe de succion et palmaire), c'est un moyen de s'adapter aux sollicitations venant de l'extérieur (0-1 mois),
- **Stade 2** : Réaction circulaire primaire, à partir des schémas réflexes se constituent des habitudes. Ce que le nourrisson découvre par hasard, il le conserve par répétition (1 mois à 4,5 mois),
- **Stade 3** : Réaction circulaire secondaire, il retrouve des gestes faits au hasard dans le passé, qu'il répète pour une action souhaitée (4,5 mois à 8-9 mois),
- **Stade 4** : Combinaison des schémas secondaires, l'enfant cherche à atteindre un objectif en utilisant de manière intentionnelle des moyens familiers, formant des combinaisons nouvelles (8-9 mois à 11-12 mois),
- **Stade 5** : Réaction circulaire tertiaire, l'enfant recherche activement de nouveaux résultats avec de nouvelles façons d'agir, il expérimente intentionnellement son environnement pour la découverte de nouveauté. Il développe : l'acte intelligent, correspondant à l'intelligence sensorimotrice (11-12 à 18 mois),
- **Stade 6** : Invention de manières nouvelles par combinaison mentale et commencement de la représentation. L'enfant est capable de développer de nouveaux moyens grâce à des combinaisons nouvelles et intériorisées qui permettent une compréhension instantanée de certaines situations (18 mois à 2 ans) (201) (195).

L'intériorisation comprend la représentation donnant lieu à la période suivante : l'intelligence préopératoire.

II.4.2. Période préopératoire

L'intelligence évolue en pensées représentatives à travers des symboles et des signes. Chaque objet est caractérisé par une image mentale, permettant ainsi de le décrire en son absence. Cinq principaux actes caractérisent cette période :

- **L'imitation différée** : l'enfant reproduit une action même au moment où ce qu'il imite n'est plus présent,
- **Le jeu symbolique** : « *jouer à faire semblant* », l'enfant projette sur un objet une idée,
- **Le dessin** : l'enfant représente des personnes ou des objets présents dans son environnement,
- **L'image mentale** : l'enfant a la capacité de représenter un objet, même absent,
- **L'évocation verbale d'évènements** : l'enfant utilise le langage pour refléter des situations passées (202).

II.4.3. Stade opératoire concret

Il se développe la réversibilité de la pensée, l'enfant effectue ses actions intérieurement ou en pensée. L'action peut être annulée par une action induite en sens inverse. L'enfant transforme ce qu'il entend ou ce qu'il voit par la manipulation mentale. Durant une transformation visuelle, il comprend le concept de conservation. Même si, le récipient change, l'enfant se rend compte que la quantité de liquide ne change pas, que le poids reste inchangé même quand la forme est modifiée. Il est également capable de catégoriser des objets selon leur forme ou leur type, c'est ce que l'on appelle l'inclusion de classe (201).

II.4.4. Stade des opérations formelles

La pensée se transforme, l'adolescent se libère du concret, raisonne de manière abstraite, et n'a plus besoin de manipulation pour résoudre les problèmes. Cette période est principalement caractérisée par la pensée formelle et le raisonnement hypothético-déductif. Pour ce dernier, il

s'agit de la déduction de conclusions à partir de simples hypothèses, des observations concrètes ne sont pas nécessaires. La pensée formelle fait abstraction de la réalité imaginée, elle se base sur un matériel symbolique, sur le statut formel, logique ou mathématique (203).

II.5. Les critères d'évaluation

E. Pierre met en évidence dans son article l'importance de distinguer la plainte cognitive du déficit cognitif. En effet, il est primordial d'avoir des critères objectifs pour diagnostiquer un vrai déficit cognitif. (192) Dans la littérature, le nombre d'outils pour évaluer les fonctions cognitives est très varié autant qu'il y a d'auteurs. Il est très difficile de classifier tous ces tests.

Sylvie Chokron, neuropsychologue et directrice de recherche au CNRS (204) , énonce dans son article publié sur l'OECD des mesures d'évaluation standardisée, objectives et les plus utilisées dans le monde. L'objectif de ces tests est de réaliser une évaluation neuropsychologique qui servira à mesurer les fonctions cognitives, à souligner les besoins de l'enfant et à diagnostiquer d'éventuels troubles neurodéveloppementaux (trouble de l'attention, retard mental ou trouble du spectre autistique). Ces tests sont repris par d'autres auteurs (205).

Les tests d'évaluation psychologique de l'enfant ont fait d'énormes progrès depuis ces 50 dernières années ce qui a permis d'obtenir des tests plus spécifiques aux différentes fonctions cognitives. Malgré cela, la limite est qu'il est difficile d'établir une origine précise du déficit. De plus, certains auteurs dénoncent la fiabilité des résultats de ces tests, de par les tests eux-mêmes et l'utilisation biaisée par les professionnels, en particulier chez les personnes avec des troubles neurodéveloppementaux (206).

Voici ci-après un tableau récapitulatif des tests utilisés en pratique neuropsychologique :

Tableau 5 : Exemple de tests spécifiques et complets évaluant les fonctions cognitives (204) (205)

Tests	Fonctions	Âge
WWPSI-IV	Toute l'efficacité intellectuelle	2-7
WISC-V : Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants	Toute l'efficacité intellectuelle	6-16
K-ABC : Batterie d'évaluation Kaufman pour enfants	Toute l'efficacité intellectuelle	3-12
NEPSY : Epreuves neuropsychologiques	Toute l'efficacité intellectuelle	5-16
CMS : Echelle de mémoire des enfants	Mémoire	5-16
Enseigner	Attention	6-12
TEA-CH : Test d'attention quotidienne pour les enfants	Attention	6-12
Figurine Rey	Visuo-spatiale	3-6 / 6-21
EVA : Evaluation des capacités visuo-attentionnelles	Neuro-visuelle	4-6
Panneau perforé Purdue	Coordination visuo-motrice	6-10

Après avoir posé ces bases, il sera plus aisé de comprendre l'intérêt de l'allaitement maternel et ses répercussions sur les fonctions cognitives de l'enfant. A ce jour, en 2023, il existe de nombreuses études sur le sujet affirmant un lien positif entre l'allaitement maternel et le développement des fonctions cognitives, tandis que d'autres études n'ont pas trouvé de liens significatifs (207) (208).

III. L'allaitement maternel sur le développement cognitif

Pour pouvoir se baser sur l'impact du développement cognitif avec le lait maternel, les études se basent pour la plupart sur sa composition. En effet, nous avons vu que chaque composant du lait maternel a une conséquence sur l'apport pour le nourrisson. C'est donc cet apport qui est jugé pour l'impact sur son développement cognitif. A cela s'ajoute, les relations de proximité de la mère à l'enfant, qui influent sur ce développement cognitif.

III.1. Interactions de l'allaitement sur les fonctions cognitives

Le cerveau humain est composé d'environ 60% de matière grasse, d'où le rôle crucial des lipides apportés au nourrisson par le lait maternel. Cependant, il est important de rappeler que tout apport en excès n'est pas favorable pour le développement du fœtus. Par exemple, un excès de matière grasse, provoque un état inflammatoire pouvant altérer la myélinisation (209–212). Pour une compréhension plus aisée, il peut être utile de résumer les avantages et les inconvénients des composants du lait maternel sous la forme d'un tableau récapitulatif comme ci-joint :

Tableau 6 : Impacts de certains composants du lait maternel sur les fonctions cognitives

Composants du lait maternel	Impacts sur les fonctions cognitives
Composants issus des membranes des globules gras natifs	
Sphingomyéline	<ul style="list-style-type: none">- Myélinisation, maturation axonale (66)- Combinaison du traitement des informations, performances cognitives (213)
Choline	<ul style="list-style-type: none">- Croissance normale du cerveau, protection contre les agressions métaboliques et neuronales, amélioration du travail neuronal et cognitif (214)- Croissance rapide des organes (215)- Prévention des troubles cognitifs (216)

Oligosaccharides HMO	
Sialyllactose	Cognition spatiale et apprentissage (217)
3' sialyllactose	- Cognition en général, le langage (17) - Apprentissage et mémoire (218)
6' sialyllactose	Apprentissage et mémoire (218) (219)
2'-fucosyllactose	- Apprentissage et mémoire (220) (221) - Cognition spatiale (222)
Vitamines	
Vitamine A	Participe au développement : - du cerveau (et de sa croissance), à la formation et au développement de la moelle épinière (223–225) - de la vision et à l'intégrité des barrières épithéliales (226)
Vitamine B9	Stimule : - La synthèse de l'ARN, de l'ADN et de certains acides aminés (227–229) - L'embryogenèse et la croissance fœtale, prévient les malformations du tube neural (230) (231) - La prolifération et la différenciation des cellules souches neurales, et réduit l'apoptose (232) (233)
Vitamine B12	Contribue à : - La méthylation de l'ADN (230) (231) - La myélinisation des axones, la protection de la dégénérescence neuronale, la synthèse de cytokines, aux facteurs de croissance, au métabolisme énergétique (234) - La croissance du cerveau, à l'amélioration de l'apprentissage et de la mémoire (235) - Au bon développement de la plaque neurale et du tube neural (236)
Vitamine D	Favorise : - La différenciation cellulaire (237) - Le bon développement de la plaque neurale (236) - Le développement du cerveau, l'amélioration de la mémoire et de l'apprentissage (235)

Minéraux	
Iode	<ul style="list-style-type: none"> - Possède des propriétés antioxydantes (238) - Aide à la migration et à la différenciation cellulaire, à la synaptogenèse et à la myélinisation (48) (239) - Nécessaire à la production d'hormone thyroïdienne (240) - Important au bon développement du tube neural (236) - Essentiel à la croissance cérébrale, à l'optimisation de la mémoire et de l'apprentissage (235)
Fer	<p>Participe à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La synthèse des protéines de l'hème, et au transport de l'oxygène (241) - La production d'énergie, à la synthèse des récepteurs de dopamine, à la myélinisation, à la synthèse des acides gras et de la ribonucléotide réductase, à la régulation de la croissance cérébrale. Il modifie les processus de développement des neurones de l'hippocampe en altérant la croissance dendritique (242) (243) - Au bon développement du tube neural (236) - La croissance cérébrale, à l'optimisation de la mémoire et de l'apprentissage (235)
Zinc	<p>Facilite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'Embryogenèse, la croissance, et le développement du fœtus (244) (245) (235) - La synthèse des protéines, de l'ADN, et de l'ARN, la neurogenèse, la maturation et la migration des neurones et la formation des synapses (246–248) - Le bon développement du tube neural (236) - La régulation des neurotransmetteurs (249)
Protéines	
	<ul style="list-style-type: none"> - Protège le cerveau des lésions neuronales - Améliore la connectivité neuronale et la production de neurotrophines - Diminue l'inflammation

Lactoferrine	<ul style="list-style-type: none"> - Est un soutien nutritionnel à la croissance du cerveau et de la cognition - Prévient la survenue de maladies neuropsychiatriques ultérieurement dans la vie (250)
Leptine	<ul style="list-style-type: none"> - Régule l'excitabilité neuronale et la fonction cognitive, influence positivement l'apprentissage et la mémoire dépendant de l'hippocampe - Module la plasticité synaptique et le développement neuronal (251)
Autres protéines	La littérature manque de donnée sur l'impact des autres protéines du lait maternel sur le développement cérébral de l'enfant. Des études approfondies mériteraient d'être menées sur ce sujet.
Glucide	
Lactose	<ul style="list-style-type: none"> - Fournit l'énergie fondamentale à la croissance rapide cérébrale (252) - Promeut la croissance et le développement cognitif (253)
Graisses	
Acides gras polyinsaturés	<p>Favorise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La croissance cérébrale (254) (255) (235) - L'augmentation de la neurogenèse (256) (257) - L'élévation de la plasticité synaptique et du câblage neuronal (258) - La croissance des épines dendritiques et neuronales - La synthèse de la membrane synaptique - Le traitement du signal et la transmission de l'information - L'expression génétique dans le cerveau (259–262) - Le bon développement du tube neural (236)
Facteur bioactif	
Facteur de croissance	<p>Optimise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La croissance et la prolifération neuronale - Le développement neurologique - La maturation et le développement cérébral, ainsi que la plasticité synaptique (59)

III.2. Impact de la durée de l'allaitement et de la dose

III.2.1. Les 1000 premiers jours

Les 1000 premiers jours de la vie représentent une « période en or » pour optimiser au mieux le développement émotionnel, comportemental et cognitif de l'enfant. Elle débute au moment de la conception jusqu'à l'âge de 2 ans. Au cours de cette période sont établis les fondements du développement neurologique ainsi que les fondements de la santé de l'adulte qu'il deviendra (263) (264). En effet, le cerveau se développe principalement au cours de ces trois premières années de vie, chaque seconde mille nouvelles connexions sont créées par le cerveau.

A l'âge de 3 ans, les connexions formées représentent la base de son avenir (265). C'est une période cruciale où l'enfant déploie sa capacité à apprendre, à se développer, et à s'épanouir, ainsi son bien-être physique et mental dépendra essentiellement de son évolution durant ces 1000 premiers jours. Ainsi, cette période est déterminante dans la croissance du corps et du cerveau et dans l'évolution du métabolisme et du système immunitaire (266).

L'intérêt sur le bien-être de la femme enceinte, son alimentation et son niveau de stress est d'autant plus important pour le développement du fœtus durant cette période, ainsi que lors des premières années de vie (267–271). Une dénutrition au cours de cette étape prive le cerveau et le corps de nutriments essentiels à leur bon développement, provoquant des atteintes irréversibles (272). Elle est responsable de retard de croissance cérébrale (266). La nutrition établie durant ce moment de la vie « programme » les risques futurs d'être touché par des maladies chroniques à l'âge adulte durant toute sa vie (273).

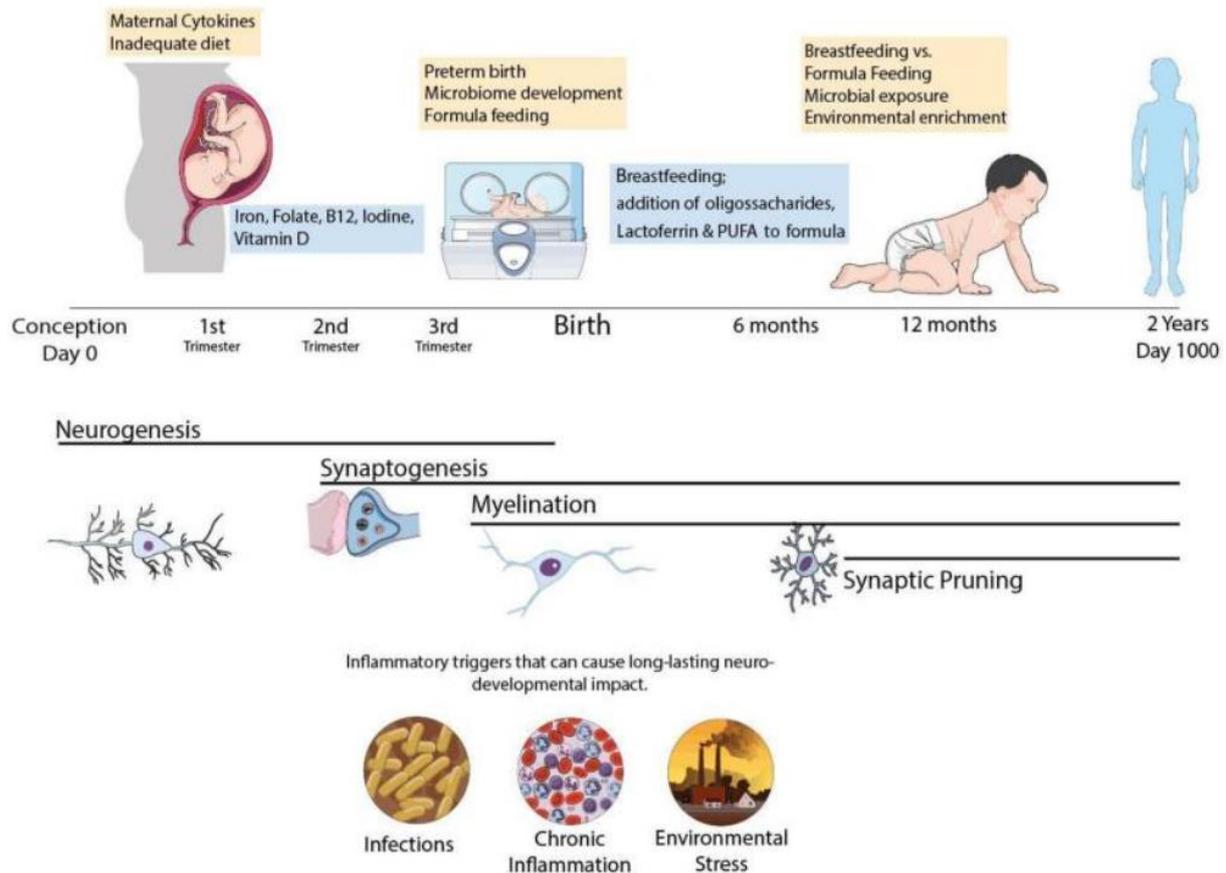


Figure 20 : Développement du SNC pendant les 1000 premiers jours (250)

Les enfants ont besoin d'interactions adaptées, réactives avec leurs entourages, de même qu'avec les professionnels de santé. Si ces besoins ne sont pas comblés, cela impacte négativement le développement émotionnel, social, cognitif et physique de l'enfant (274)

ELFE, l'étude de cohorte de 2011 réalisée par un ensemble de ministère et d'institutions publiques est une **Etude Longitudinale Française** qui a étudié depuis l'**Enfance** un grand échantillon de plus de 18000 enfants, de différents milieux socio-économiques et de différentes régions. Cette étude a démontré que la qualité de l'environnement, l'accès à des stimulations cognitives bénéfiques et les interactions précoces avec les parents sont des facteurs clés qui optimisent la croissance cognitive. Lors de la petite enfance, des **performances cognitives plus élevées** sont liées à de **meilleurs résultats scolaires**, à une **réussite éducative plus tardive** et à de **meilleures perspectives professionnelles à l'âge adulte** (275) (276).

Par conséquent, une alimentation saine, un entourage aimant et sûr et des soins médicaux adaptés sont essentiels pour favoriser une bonne santé, une meilleure croissance et un développement sain (277).

III.2.2. Les effets psychologiques de l'allaitement sur l'enfant

Le développement psychologique et social de l'enfant est amélioré par le toucher réciproque et le regard de la mère. Les enfants allaités au sein, ont de meilleures relations sociales et sont plus coopératifs (278).

Les effets psychologiques positifs répertoriés dans la littérature sont nombreux, à savoir :

- **des scores d'intelligence sociale plus élevés** que les enfants nourris au biberon (279),
- **des qualités émotionnelles augmentées** avec une période d'au moins 6 mois, dont 3 mois minimum d'allaitement exclusif,
- **une évolution psychosociale et une capacité d'intelligence** en fonction de **la durée** d'allaitement (280),
- **une fonction exécutive beaucoup plus évoluée** chez les nourrissons allaités exclusivement au sein pendant plus de 6 mois (281),
- **une santé mentale et une cognition** de l'enfant et de la mère **augmentées** (282), et une **diminution du risque** chez l'enfant d'être atteint **de troubles cognitifs** (283),
- **une meilleure mémorisation** et de **meilleures capacités de réflexion et linguistiques** (284) (285),
- **le développement** du nourrisson selon l'échelle de Bayley est **amélioré** avec un allaitement maternel exclusif jusqu'à 1 an et une fréquence élevée des tétées (286),
- **des compétences du langage précoce**, de la **mémoire** et de la **motricité** à 14 mois et à 18 mois **améliorées** (287) (288),
- **des bénéfices cognitifs** qui perdurent dans **la vie adulte** (284) (289–291).

III.3. Interactions du microbiote sur les fonctions cognitives

Le microbiote, également appelé : flore intestinale, se compose de milliards de microorganismes vivant dans notre système digestif. Différents facteurs influencent la composition du microbiote intestinal chez le nourrisson, tels que l'alimentation, la génétique, et la présence de processus inflammatoires (292) (293). Le lait maternel est un facteur de protection contre des maladies inflammatoires de l'intestin contrairement à certaines formules de lait industriel (101). Plusieurs études ont mis en évidence une interaction bidirectionnelle du microbiote et du SNC (294–299), via :

- La voie nerveuse (avec le nerf vague),
- La production de neurotransmetteurs (300) (301),
- La voie immunitaire,
- Le métabolisme des nutriments,
- La voie endocrinienne...

III.3.1. Communication avec le SNC

Cette communication est établie par des signaux chimiques et neuronaux influençant le développement et les fonctions cérébrales (302) (303). **Le nerf vague** est la voie essentielle de communication entre le cerveau et l'intestin (304). Il transmet des signaux dans différentes zones du cerveau, telles que l'hypothalamus, l'amygdale, et le tronc cérébral, impactant certaines fonctions comme l'appétit, la digestion, le stress, et l'humeur. Cette communication bidirectionnelle correspond à l'axe Microbiote – Intestin – Cerveau (305) (306).

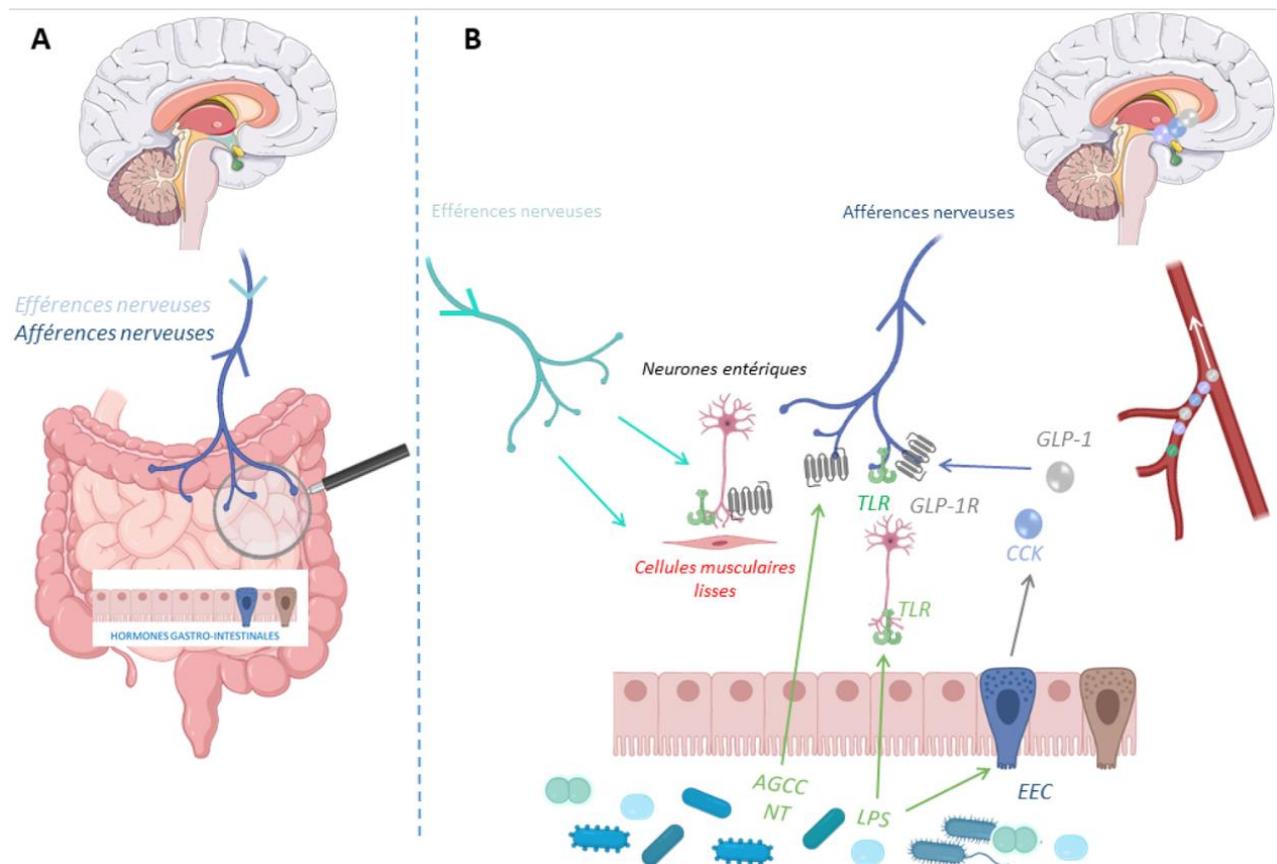


Figure 21 : Communication entre l'intestin et le cerveau régulée par le microbiote (303)

A. Des hormones gastro-intestinales et des voies nerveuses efférentes et afférentes permettent la communication cerveau-intestin.

B. Le microbiote est capable de changer les voies de signalisation nerveuse, le fonctionnement des neurones entériques et des cellules entéro-endocrines, en agissant sur divers facteurs moléculaires, (par exemple sur la libération des neurotransmetteurs dans le cerveau, en particulier dans l'hypothalamus).

Le système nerveux entérique SNE est composé de neurones et de cellules gliales, il a des points communs avec le SNC (307). Le SNE produit des neurotransmetteurs permettant la transmission synaptique, l'interaction neurone-glie et les programmes de transcription (308) (309). Malgré qu'il puisse fonctionner seul, il travaille avec la moelle épinière et le cerveau via le système vagal, sympathique et parasymphatique (310).

Ainsi, le microbiote participe à la création de messages nerveux et/ou hormonaux transformant ainsi l'activité du cerveau.

III.3.2. Production de neurotransmetteurs

La dopamine, la sérotonine (311–313), et l'acide gamma-aminobutyrique GABA (314) sont des neurotransmetteurs produits à la fois par le microbiote et le cerveau, ayant un rôle primordial dans la régulation du comportement, de l'humeur et de la cognition (315–317). Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques permettant la communication entre les neurones.

Les neurotransmetteurs peuvent rejoindre la circulation sanguine en traversant la muqueuse intestinale, mais ils ne savent pas pénétrer la BHE, ainsi ils agissent de manière indirecte sur le cerveau via SNE (294).

L'altération du microbiote intestinal MI impacte l'effet protecteur de la BHE, dont le contrôle de la perméabilité (318). Les mécanismes affectant la physiologie de la BHE demeurent inconnus.

La composition du MI impacte également l'expression des récepteurs aux neurotransmetteurs du cerveau (319) (320).

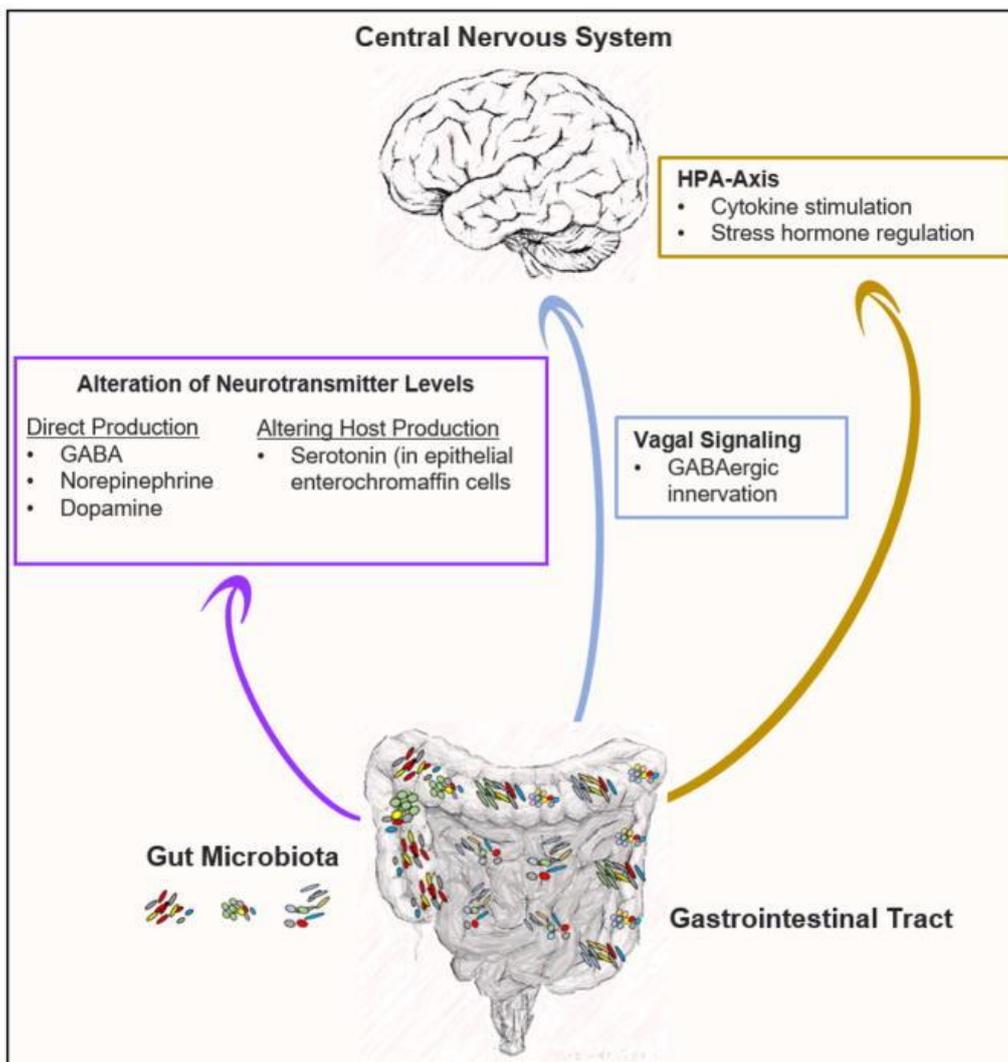


Figure 22 : Voies de communication du MI vers SNC (321)

Une liaison directe est évidente sur la synthèse des neurotransmetteurs avec l'assimilation des nutriments essentiels liés aux bactéries du microbiote.

III.3.3. Métabolisme des nutriments

Le MI décompose les aliments complexes en nutriments simples, facilitant leur absorption par l'organisme. On retrouve des nutriments essentiels à la croissance et à l'activité optimale du cerveau, tels que les acides gras oméga-3, les vitamines et les minéraux.

Une alimentation saine module la composition du microbiote intestinal et l'axe intestin-cerveau. En effet, l'alimentation influence le microbiome intestinal, celui-ci aura un impact sur les

processus cognitifs et émotionnels (322). La nutrition participe à l'activation des voies hormonales, des neurotransmetteurs, et de la signalisation dans l'intestin, régulant les fonctions cérébrales, comme le sommeil, l'appétit, la neurogenèse, l'apport énergétique, l'humeur, et les mécanismes de récompense (323–326). Les habitudes alimentaires impactent l'équilibre du microbiote (327), qui agira ensuite sur les fonctions cognitives, et aura un rôle important dans les processus d'apprentissage et de la mémoire (328). Ainsi, le MI est modifiable par l'alimentation et aura une incidence sur la santé pour le reste de la vie (329) (330).

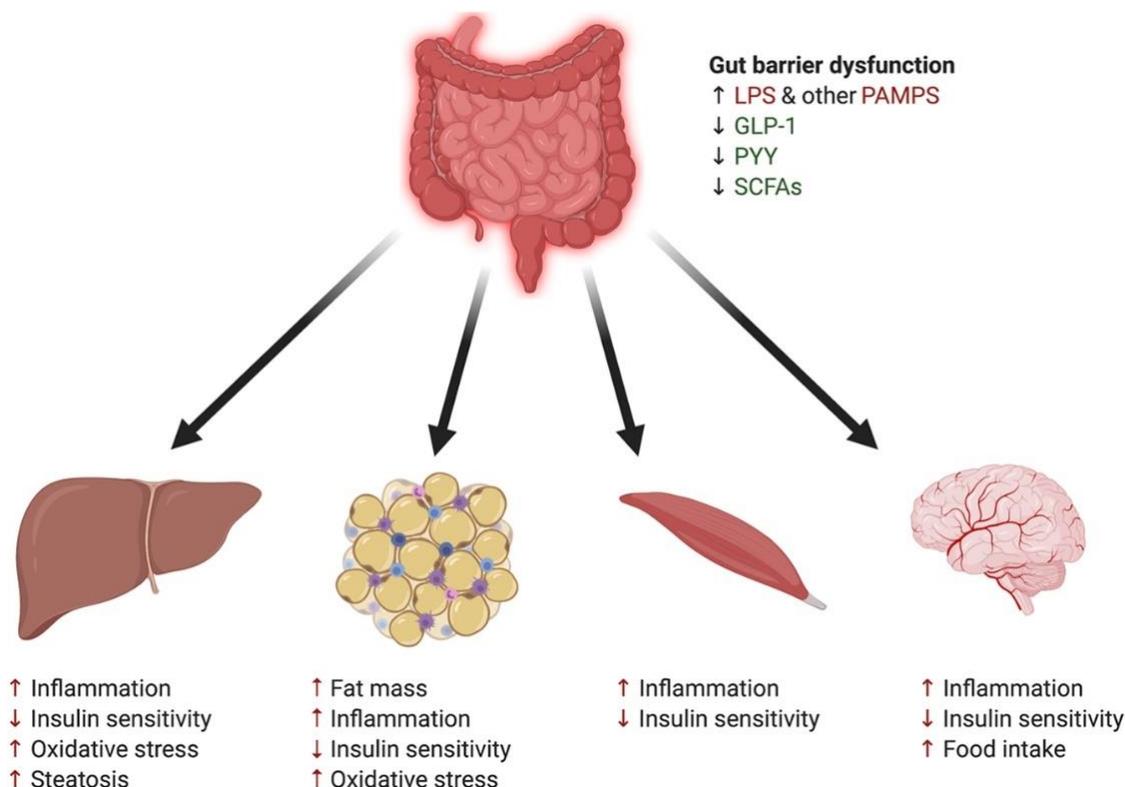
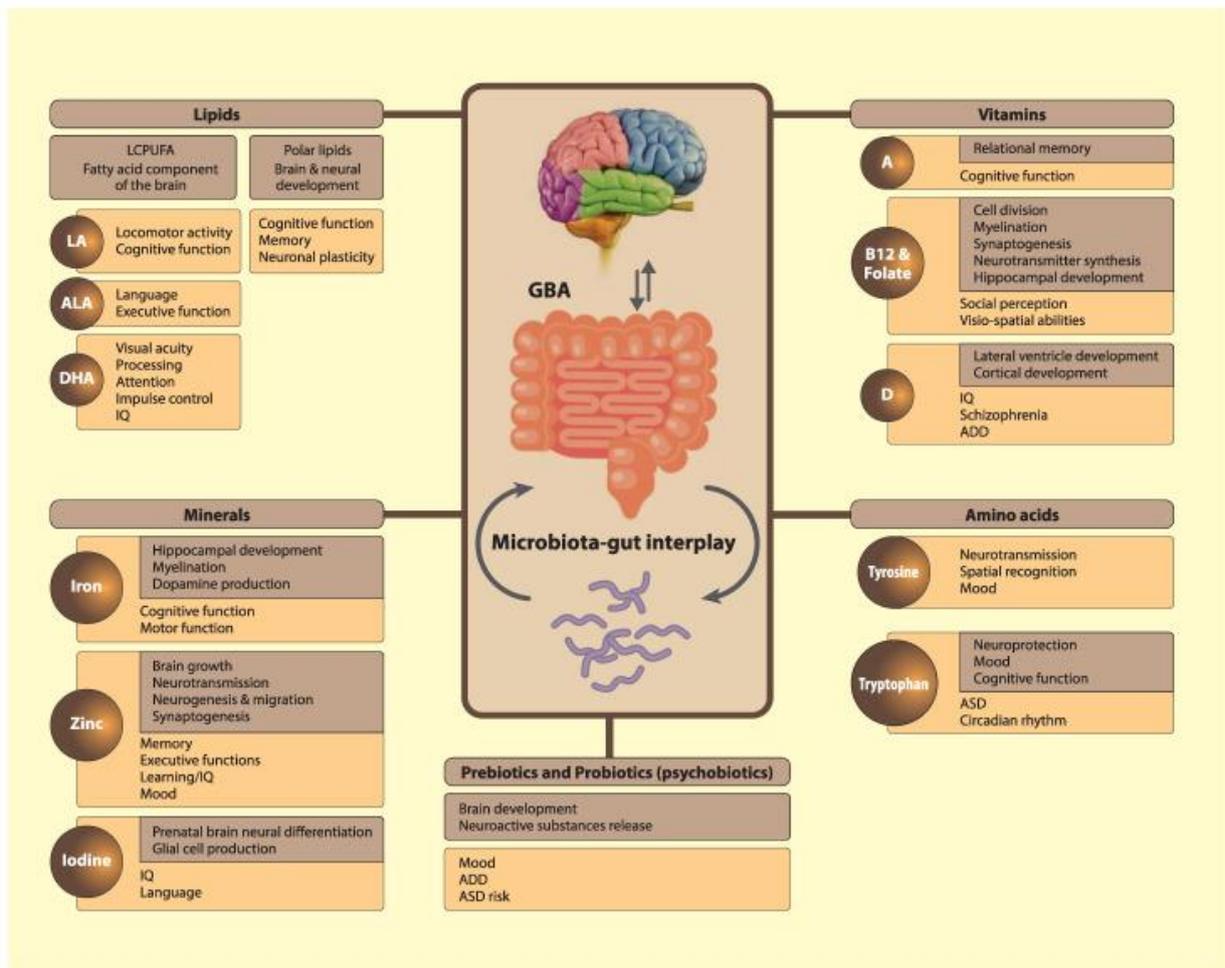


Figure 23 : Conséquences systémiques du dysfonctionnement de la barrière intestinale (331)

Une homéostasie intestinale altérée modifie la synthèse et la libération d'hormones endocrines de l'intestin, provoquant des maladies métaboliques. D'où l'importance de maintenir un état nutritionnel sain, par des bonnes habitudes alimentaires (qui conditionnent la formation du microbiote).

Le microbiote produit également des métabolites comme des acides gras à chaîne courte, pouvant traverser la BHE et ainsi impacter directement l'activité du cerveau, par conséquent le développement émotionnel et cognitif (332).



Roles in nervous system development Affected domain if deficient

LCPUFA: long-chain polyunsaturated fatty acid; LA: linoleic acid; ALA: alpha-linolenic acid; DHA: docosahexanoic acid; IQ: intelligence quotient; ASD: autism spectrum disorder; ADD: attention deficit disorder; GBA: Gut-Brain Axis

Figure 24 : Effets et fonctions de certains nutriments sur le développement cérébral et neuronal (333)

III.3.4. Inflammation et immunité

Un microbiote équilibré aide à diminuer l'inflammation et à soutenir le développement cognitif normal. A l'inverse, lorsqu'il est déséquilibré cela provoque une activation excessive ou inadaptée du système immunitaire, entraînant une inflammation chronique (334). Celle-ci peut avoir des effets néfastes sur le réseau neuronal modifiant la fonction synaptique et être associée à l'apparition de troubles neurologiques (335).

Dans la régulation de l'inflammation, on retrouve les cytokines, petites protéines traversant la BHE impactant ainsi le fonctionnement du cerveau (336) (337). Les cytokines synthétisées dans

l'intestin, peuvent pénétrer la circulation sanguine et affecter des régions du cerveau, comme l'hypothalamus (338).

Barrière intestinale :

Le microbiote participe à l'intégrité de la barrière intestinale, séparant l'intestin des autres tissus de l'organisme. Celle-ci altérée conduit à des problèmes inflammatoires, pouvant affecter les fonctions cognitives (339) (340). Il est nécessaire de maintenir une barrière intestinale saine pour garder une bonne santé neurologique (341).

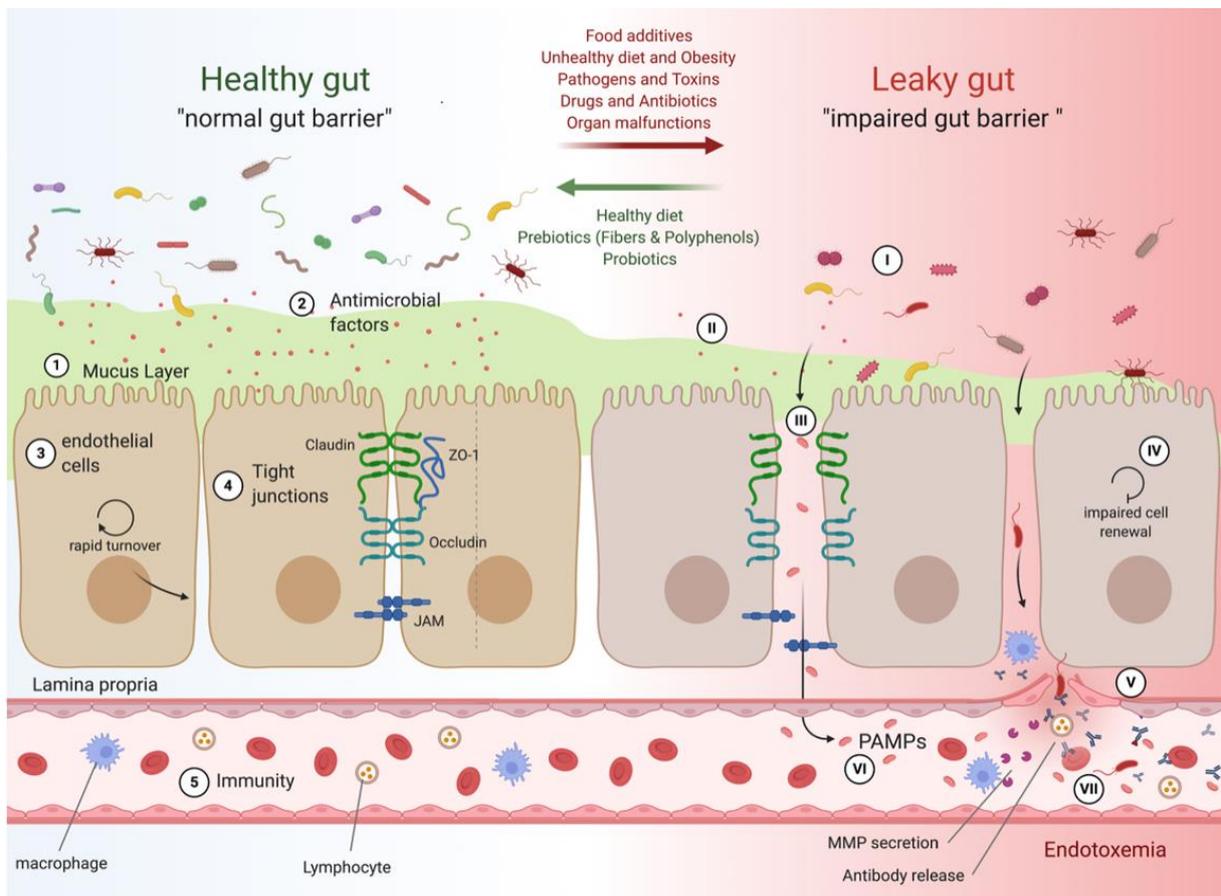


Figure 25 : Aperçu de la composition de la barrière intestinale (331)

III.3.5. Plasticité cérébrale et synaptogenèse

Le microbiote influence **la plasticité cérébrale**, qui est la capacité du cerveau à se remodeler et à former de nouvelles connexions neuronales, ainsi que **la synaptogenèse**, qui est la capacité à former de nouvelles connexions synaptiques (342).

Le MI est essentiel aux processus cérébraux, tels que **la neurogenèse, la myélinisation, l'activation de la microglie et d'autres processus psychologiques** (la cognition et l'humeur) (343). Il régule l'activité cérébrale tout au long de la vie en contrôlant la neurogenèse, les systèmes de communication des neurotransmetteurs, neurotrophiques et synaptiques (344). Un microbiote sain réduit l'apparition de diverses maladies, y compris les troubles neuropsychiatriques et comportementaux (345).

Des altérations du microbiote, comme un déséquilibre des bactéries, perturbent ces processus impactant alors le bon fonctionnement du cerveau (346). Une consommation importante d'antibiotiques altère la composition du MI, provoquant une détérioration des fonctions cognitives et l'émergence de symptômes liés à la dépression et à l'anxiété (347).

III.3.6. Réponse au stress

Un microbiote équilibré régule positivement les hormones du stress (tel que le cortisol), conduisant à une diminution des conséquences négatives sur le développement cognitif. Alors qu'un microbiote altéré aura des répercussions sur le réseau neuronal, provoquant des troubles liés au stress, comme l'anxiété et la dépression (348–351).

Les changements de composition et de stabilité du MI sont associés à l'état d'anxiété et de dépression (352–354). Les effets liés au stress contribuent à la multiplication de différentes espèces bactériennes (355).

Un stress chronique peut provoquer une altération de la composition du microbiote intestinal, entraînant une anomalie dans l'hippocampe de la voie de signalisation des cannabinoïdes endogènes pouvant justifier la présence de trouble de l'humeur. Ainsi, la dépression peut être définie par un déficit en précurseur lipidique des cannabinoïdes endogènes, altérant le travail du système endocannabinoïde cérébral (346).

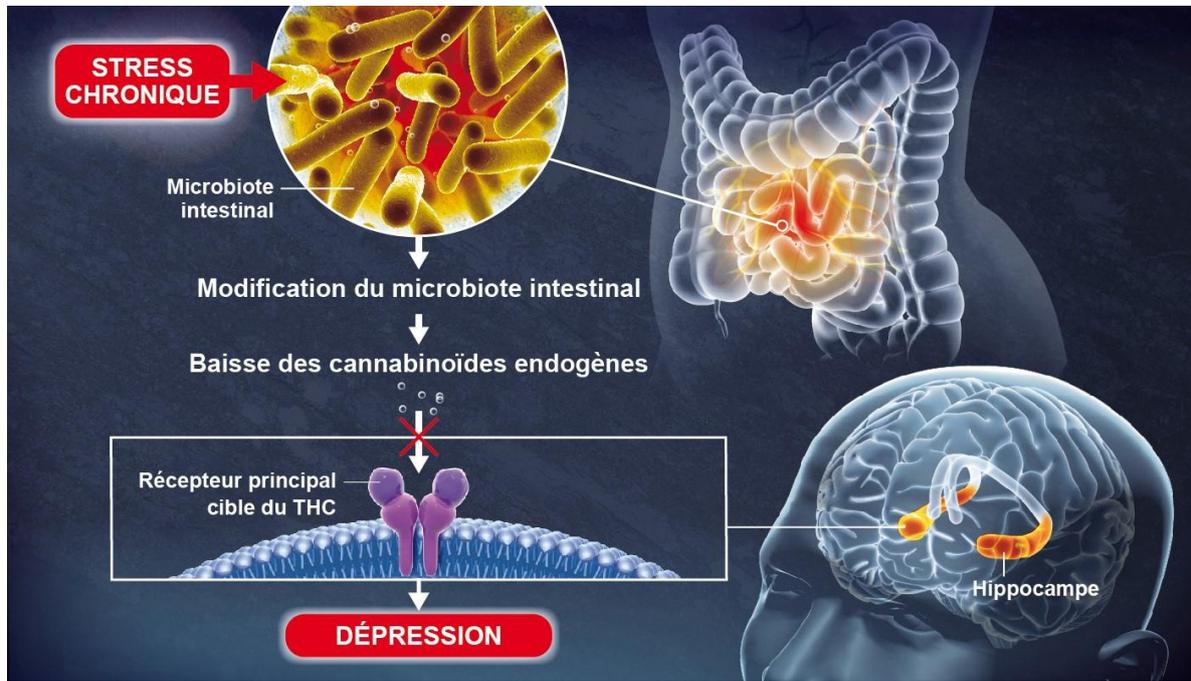


Figure 26 : Une conséquence d'un stress chronique (356)

III.3.7. Voie hormonale

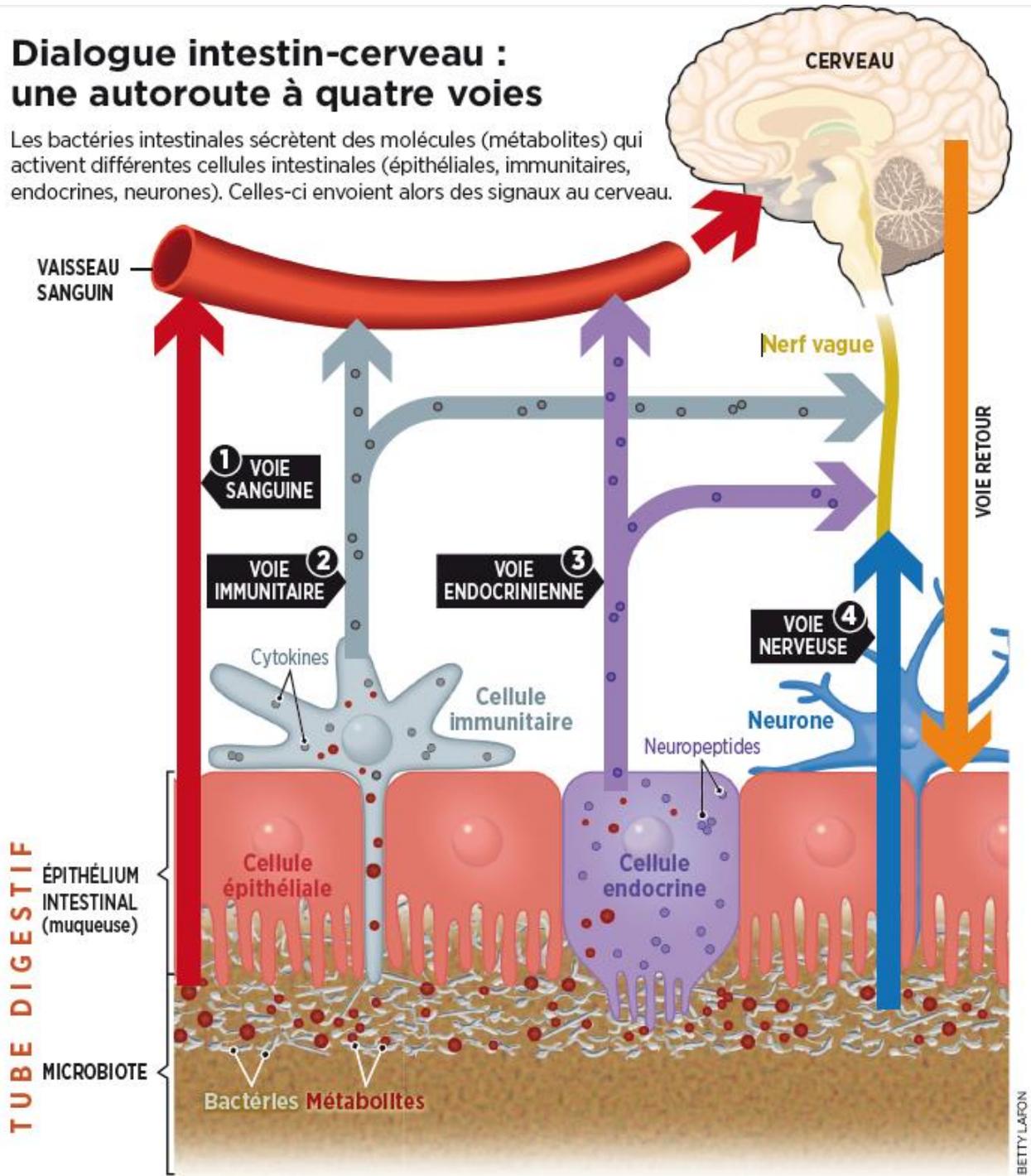
Le microbiote peut influencer les hormones impliquées dans la communication intestin-cerveau (357) : certaines bactéries intestinales produisent des substances qui ont une action dans la libération d'hormones pouvant agir sur le cerveau et le comportement, telles que les hormones de stress, l'insuline et la ghréline (358) (317).

Les cellules entéroendocrines CEE sont présentes dans la muqueuse gastro-intestinale et sont électriquement excitables. Les molécules sécrétées agissent localement ou rejoignent la circulation sanguine, pour atteindre des cibles éloignées, ou aller jusqu'aux terminaisons nerveuses à côté du site de libération. Les CEE ont un rôle important au niveau cérébral, puisqu'elles présentent des récepteurs neurotrophiques, ainsi elles permettent la survie, le fonctionnement et le développement des neurones, pré et post-synaptiques (359).

L'axe microbiote-intestin-cerveau présente différentes voies de signalisation, qui permettent à l'individu sain d'optimiser sa santé cérébrale (360).

Dialogue intestin-cerveau : une autoroute à quatre voies

Les bactéries intestinales sécrètent des molécules (métabolites) qui activent différentes cellules intestinales (épithéliales, immunitaires, endocrines, neurones). Celles-ci envoient alors des signaux au cerveau.



1 - Voie sanguine
Les métabolites (molécules) synthétisés par les bactéries gagnent la circulation sanguine et agissent ainsi sur l'ensemble de l'organisme.

2 - Voie immunitaire
Les cellules immunitaires activées par les métabolites produisent des molécules (cytokines) qui agissent sur le cerveau par voie sanguine ou nerveuse. Elles créent une réponse immunitaire et / ou une inflammation.

3 - Voie endocrinienne
Lorsqu'elles sont activées par les métabolites, les cellules endocrines (sécrétrices) produisent des hormones (neuropeptides) qui agissent sur le cerveau par voie sanguine ou nerveuse, en modifiant l'activité des neurones.

4 - Voie nerveuse
Les neurones du système nerveux de l'intestin, stimulés par les métabolites bactériens, activent le nerf vague jusqu'au cerveau.

Figure 27 : Différentes voies de communication entre le cerveau et l'intestin (361)

La connaissance précise des mécanismes médiés par le microbiote sur le réseau neuronal, est encore mal connue, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour une meilleure compréhension. Néanmoins, on peut affirmer que le microbiote exerce une influence significative sur le développement cérébral, et que la dysbiose intestinale est responsable de plusieurs troubles cérébraux (362) (363).

III.4. Interactions d'autres facteurs sur l'allaitement et les fonctions cognitives

III.4.1. Environnement familial

Une étude de cohorte mère-enfant **EDEN**, qui est une étude longitudinale réalisée en France, où plus de 2000 femmes enceintes ont été recrutées, met en évidence les effets de l'environnement sur la santé et le développement de l'enfant lors de la grossesse et de la petite enfance.

Les habitudes de vie maternelle, comme l'activité physique, l'alimentation, le stress, l'alcool, et le tabagisme, sont des facteurs majeurs impactant le développement et la santé de l'enfant.

Elle a souligné des éléments importants influençant les performances cognitives de l'enfant, dont les qualités environnementales de jeu, l'interaction parent-enfant et la stimulation cognitive. Ainsi, l'environnement familial a des effets notables sur le développement cognitif (364).

On a pu constater que le développement cognitif varie d'un enfant à l'autre, et évolue de manière complexe et individualisée. L'étude **ELFE** a mis en évidence les facteurs qui impactent le développement cognitif, on retrouve alors le statut socio-économique de la famille, le niveau d'éducation des parents, les interactions parent-enfants, les facteurs génétiques et biologiques, de la même façon que la stimulation de l'environnement familial (365).

Tableau 7 : Impacts des facteurs familiaux sur les fonctions cognitives

Facteurs familiaux	Impacts sur les fonctions cognitives
Education positive	Croissance optimale (366) Conditionne l'évolution du cortex préfrontal et de l'amygdale (367)
Comportement empathique des parents	Apaie l'enfant, et optimise le développement de son hippocampe (368) Impacte fortement le développement cérébral (369) Favorise la croissance de l'hippocampe, la gestion des émotions et l'activité socio-émotionnelle (370) (371) Evolution positive du cortex orbito-frontal (372–374)
Socio-culturel	Réussite scolaire (capacités intellectuelles) Domaine relationnel et personnel (375)
Sécurité affective	Entraîne une modification de l'expression génétique importante (376) Optimise le développement de ces circuits (377) Impacte le cortex (372) (374)

L'environnement familial est un élément clé dans le développement de l'enfant, l'éducation bienveillante en fait partie et permet une croissance optimale. Une éducation sévère et punitive donnerait des enfants plus durs, moins sensibles et moins empathiques. Elle provoquerait également des troubles du comportement et des actions antisociales, telles que l'agressivité, la dépression, et des addictions (366).

Le cortex orbito-frontal qui permet de développer l'empathie, de gérer ses émotions, et d'acquérir un sens éthique et moral, est endommagé par les expressions dévalorisantes et les punitions. Tandis que l'empathie des parents contribue à une évolution positive de cette zone du cerveau (372–374).

Lors des premières années de vie, l'enfant a du mal à gérer ses émotions, qu'il ressent de manière intense. Lorsque la mère fait preuve d'empathie, cela apaise l'enfant, et optimise le développement de son hippocampe. L'hippocampe fait partie des centres de la mémoire, il

conserve les souvenirs à long terme, tout au long de la vie. Ainsi, une attitude compréhensive et positive stimule la croissance de l'hippocampe en multipliant par deux son volume. Contrairement, à une attitude agressive physique et verbale, qui entraîne une diminution de son volume (368).

Le comportement bienveillant des parents empêche l'amygdale de sécréter les molécules de stress, tel que le cortisol qui est responsable de l'inhibition de la libération d'ocytocine (« hormone du bonheur »). Le stress et le cortisol sont toxiques pour le développement cérébral. Lorsque les nourrissons sont en manque d'affection et d'amour, et qu'ils subissent des événements stressants et traumatisants, cela désorganise l'architecture du cerveau en pleine croissance et affecte les aptitudes d'apprentissage, qui sont tous deux liées à la cognition (378).

Le comportement des parents impacte fortement le développement cérébral de l'enfant. En effet, le stress, les humiliations verbales et physiques ont des conséquences importantes sur le cerveau (369) (379). Tandis que, l'empathie, l'encouragement et le soutien favorise chez l'enfant la croissance de l'hippocampe, la gestion des émotions et l'activité socio-émotionnelle à partir de l'âge de 6 mois (370) (371).

Les compétences socio-émotionnelles CSE sont *la connaissance des émotions, de leur expression, de leur régulation et la compréhension de leurs origines*. Elles sont associées à la réussite scolaire, puisqu'elles agissent sur les capacités intellectuelles. Cependant, elles touchent d'autres domaines, tels que le domaine relationnel et personnel (375).

Le développement cérébral est aussi influencé par les caresses de la mère. Effectivement, le maternage entraîne une modification de l'expression des gènes impliqués dans la gestion du stress, il densifie les connexions de l'hippocampe induisant une amélioration de la mémoire et de l'apprentissage (376).

L'un des créateurs des neurosciences sociales et affectives, Allan Schore, affirme l'influence du comportement des parents sur le cortex orbito-frontal. Il rapporte que ce dernier, se multiplie et se renforce grâce au soutien, à l'encouragement, à l'écoute, et à la bienveillance que reçoit l'enfant. La sécurité affective optimise le développement de ces circuits, alors que l'humiliation physique et verbale va le détériorer (377). L'enfant a besoin d'affection et de protection, l'ignorer, l'isoler et le rejeter détériore son cortex (372) (374).

III.4.2. Interactions du stress maternel sur l'allaitement et les fonctions cognitives

III.4.2.1. Conséquences du stress maternel sur l'enfant

Le stress de la mère peut avoir des effets négatifs sur le développement cognitif de l'enfant, en particulier lorsque l'enfant y est exposé pendant la grossesse et la petite enfance (380). Effectivement, son impact sur la santé du cerveau débute dans l'utérus (381).

Le stress de la mère est transmis au nourrisson, effectivement, les nouveau-nés et les enfants sont sensibles aux émotions et aux signaux de stress de leur mère. Son propre état émotionnel sera perturbé et sa capacité à se nourrir diminuée (382).

Un stress chronique ou sévère aura une influence sur le développement cérébral de l'enfant. Pendant la grossesse, il provoquerait des altérations dans la structure et la fonction du cerveau de l'enfant, particulièrement dans les régions liées au stress et à la régulation émotionnelle. Cela va impacter le développement des fonctions cognitives, comme la mémoire, l'attention et la régulation émotionnelle. Des hauts niveaux de stress maternel peuvent détériorer le développement des fonctions exécutives de l'enfant, altérant sa capacité à réguler ses émotions, à se concentrer et à prendre des décisions. Ainsi, cela affecte les compétences cognitives essentielles pour la flexibilité mentale, la résolution des problèmes, la mémoire de travail et le contrôle des impulsions (383) (384).

Un stress maternel chronique provoquerait également chez l'enfant plus de difficultés à comprendre, à reconnaître, et à réguler leurs propres émotions. Leur capacité à interagir socialement, à résoudre des problèmes, et à faire face au stress sera diminuée, et influencera leur développement socio-émotionnel et cognitif (385) (386).

Chaque enfant répond différemment au stress, et d'autres facteurs relationnels et environnementaux influencent aussi ses effets.

III.4.2.2. Conséquences du stress maternel sur l'allaitement maternel

Le stress maternel impacte la production de lait et la dynamique de l'allaitement. En effet, lorsque la mère est stressée des hormones de stress sont libérées par son corps, tel que le cortisol, celui-ci va interférer avec la production d'ocytocine (hormone responsable de l'éjection du lait) (384). Ainsi, cela provoquera un retard dans le réflexe d'éjection du lait ou une diminution de la quantité de lait produite (387).

Une baisse de motivation ou d'intérêt chez la mère pour l'allaitement peut être une conséquence du stress. Elle aura des difficultés à répondre aux signaux de faim émis par le nourrisson de manière adéquate et à se concentrer à l'allaitement. On observera alors une diminution de la durée et de la fréquence des tétées provoquant une diminution de la production de lait, et du poids de l'enfant (388) (387).

L'état émotionnel de la mère est pareillement affecté par le stress, augmentant les sentiments de découragement, de frustration, ou d'anxiété chez elle. Elle aura une mauvaise image de son expérience d'allaitement et une diminution de la satisfaction maternelle liée à l'allaitement, ce qui pourrait conduire à un arrêt précoce de l'allaitement (389).

III.4.2.3. Ocytocine et stress maternel

L'ocytocine est une hormone d'origine post-hypophysaire, elle est indispensable à la lactation. Sa libération permet l'éjection du lait et induit des changements physiologiques favorisant la production de lait. L'ocytocine favorise l'attachement maternel et renforce les liens de la mère avec son enfant. Ces liens d'attachement sécurisés auront un impact bénéfique sur le développement socio-émotionnel de l'enfant, qui influencera ensuite le développement cognitif. Selon certaines recherches, cette hormone aurait des répercussions positives sur l'empathie, l'apprentissage social, et la reconnaissance des émotions chez l'enfant. L'ocytocine augmente la sensibilité aux indices sociaux et l'attention sociale (390). Cependant, les effets de l'ocytocine diffèrent selon les particularités individuelles, le contexte, le sexe de l'enfant, le stress maternel. Enfin, le stress en particulier lors de l'accouchement peut influencer ces effets et nuire à l'initiation de l'allaitement (391). Les facteurs de stress post-partum peuvent provoquer des niveaux élevés de cortisol, qui auront un impact direct sur la performance des hormones élémentaires à la production de lait maternel. Le stress maternel influence négativement les taux d'allaitement maternel exclusif (392).

L'ocytocine participe à la diminution de la réaction au stress en réduisant l'ACTH (hormone corticotrope hypophysaire) et le cortisol (393). Face au stress, on observe une réponse faible en cortisol chez les mères allaitantes (394).

III.5. Interactions du sommeil sur l'allaitement et les fonctions cognitives

III.5.1. Définition du sommeil

Le sommeil se définit comme un état physiologique d'inconscience relative, associé à une inactivation progressive des muscles volontaires, déterminé pour la première fois comme une nécessité biologique par Gesell et Amatruda en 1941 (395). Il est une fonction vitale comme la respiration et la nutrition, son rôle est indispensable dans le développement psychosocial et cognitif sain durant les premières années de la vie (396). Le manque de sommeil aura des conséquences négatives sur les fonctions cognitives chez l'enfant et l'adolescent ainsi que sur leur capacité d'apprentissage (397) (398). De même, un sommeil de mauvaise qualité impactera négativement la croissance et la prise de poids chez les nourrissons, entraînant des problèmes de comportement et également des problèmes d'apprentissage (399) (400).

Chaque personne possède des habitudes de sommeil différentes, qui varient selon leur âge, leur génétique, leur sexe, leur facteur social et leur comportement (396).

Les besoins de sommeil du nouveau-né sont de 14 à 17 heures sur une durée 24 heures (396).

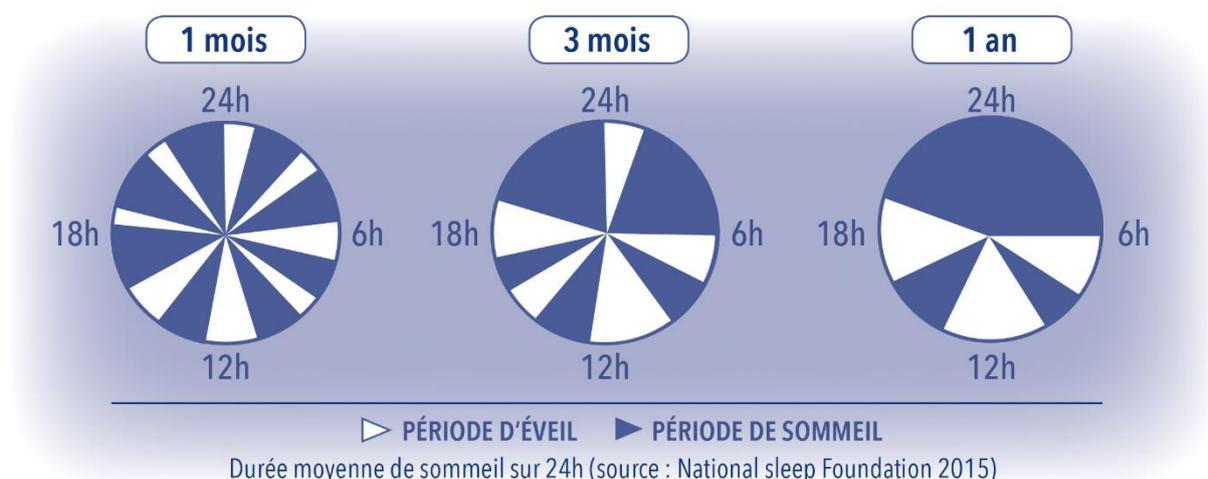


Figure 28 : Durée moyenne de sommeil sur 24 heures (401)

Puis, le temps de sommeil diminue rapidement lors des premières années de vie, ensuite de manière plus lente (402).

Le sommeil est caractérisé par une réduction de l'état de conscience séparant 2 périodes d'éveil (403). Chaque cycle dure environ 90 minutes, 4 à 6 cycles se suivent durant la nuit.

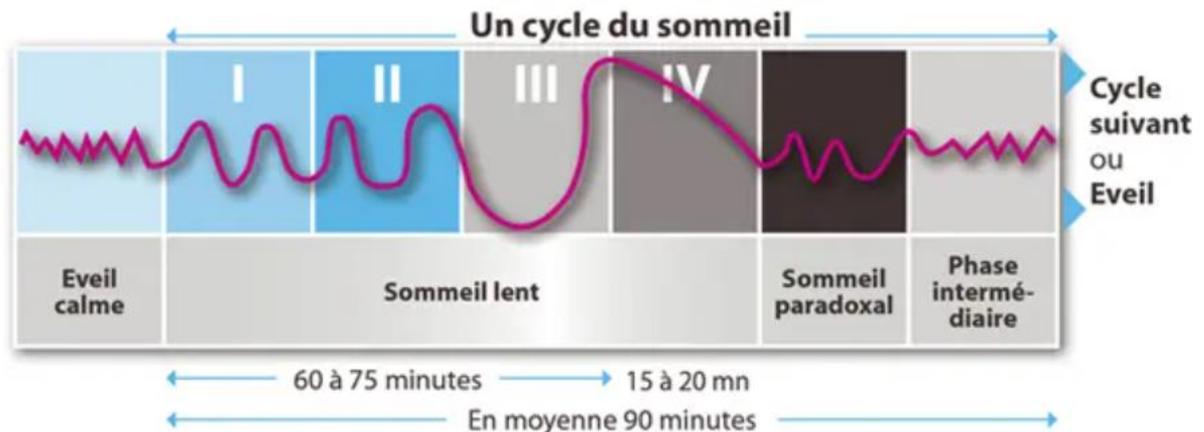


Figure 29 : Les 4 phases du sommeil (404)

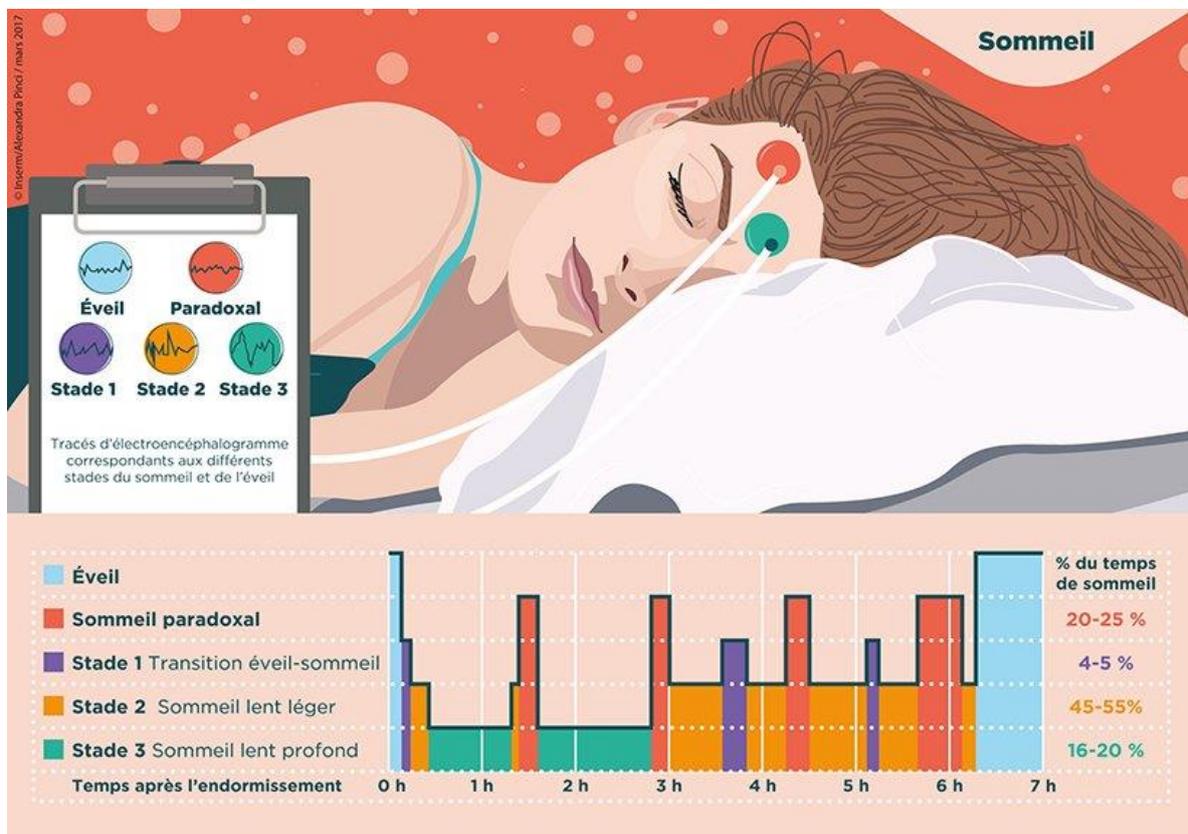
La phase 1 correspond à la phase d'endormissement, elle est caractérisée par une réduction du tonus musculaire et du rythme cardiaque. Puis, **la phase 2** représente le début du sommeil, le dormeur reste sensible aux stimuli de l'environnement extérieur, c'est un sommeil lent et léger. On a ensuite la transition entre le sommeil léger et le sommeil lent profond qui est **la phase 3**. On arrive alors dans **la phase 4**, qui est le sommeil lent profond où le dormeur est coupé de l'environnement extérieur. Cette dernière stimule la sécrétion hormonale, renforce les défenses immunitaires, ainsi que la mémorisation des informations.

Puis, on retrouve **la phase du sommeil paradoxal**, c'est le principal moment des rêves. Il a pour rôles de trier les souvenirs et les émotions, et également de renforcer la maturation du système nerveux et la consolidation de la mémoire. En stockant les informations de la journée, le sommeil paradoxal est alors un acteur majeur dans l'apprentissage au quotidien. De plus, cette phase améliore les performances cognitives et physiques, en stimulant la production d'hormones qui favorisent la croissance et la construction musculaire. Elle agit également sur la synthèse de neurotransmetteurs apaisants, telle que la sérotonine, qui diminue l'anxiété et le stress (404). Elle permet une meilleure gestion des émotions (405).

Le sommeil se divise en 3 principaux états fonctionnels :

- **L'éveil**,
- Le sommeil à mouvements oculaires lents **NREM**, qui comprend les phases 1, 2, 3 et 4, participant à la récupération (406),
- Le sommeil à mouvements oculaires rapides **REM**, correspondant au sommeil paradoxal (407).

Ce cycle se répète durant la nuit donnant lieu au rythme ultradien (408). Le sommeil NREM permet la réactivation des circuits hippocampo-néocorticaux durant la phase d'apprentissage éveillée, alors que le sommeil REM consolide un nouvel apprentissage en mémoire à long terme (409).



III.5.2. Impacts de l'allaitement sur le sommeil

Le sommeil est amélioré par l'allaitement. Effectivement, l'allaitement au sein procure chez le nourrisson du réconfort et de l'apaisement, lui permettant de s'endormir plus rapidement. Ce

contact physique calme et apaise le nourrisson, il l'aide à se détendre et donc à dormir plus facilement.

Malgré que l'on observe parfois une fréquence un peu plus importante des réveils nocturnes chez les nouveau-nés nourris au sein par rapport à ceux nourris au biberon (411) (412), la durée des réveils nocturnes est plus courte. De plus, le lien entre l'allaitement et les réveils nocturnes fréquents peut être influencé par d'autres facteurs, comme des pratiques parentales inadéquates durant l'allaitement nocturne (413).

En réalité, l'allaitement permet de répondre de manière rapide aux besoins de faim, de succion ou de réconfort du nourrisson, conduisant à une diminution du temps de réveils nocturnes (414).

Les nourrissons exclusivement allaités au sein ont une durée de sommeil nocturne plus longue que ceux nourris au lait maternisé (415). De même, chez les nourrissons nourris au lait maternisé avec l'ajout de mélatonine, le temps de sommeil est plus long chez les nourrissons allaités au sein (416). En effet, on retrouve de la mélatonine naturellement dans le lait maternel, à des concentrations plus importantes la nuit (concentration maximale vers 3 heures du matin) par rapport à la journée (417) (418). La mélatonine est une hormone circadienne qui contrôle le métabolisme et a une action sur les récepteurs nucléaires constituant l'horloge circadienne (419).

On retrouve dans le lait maternel, des substances favorisant la relaxation et le sommeil chez le nouveau-né, souvent responsables d'un sommeil plus paisible et plus profond en comparant à ceux nourris au biberon. Le tryptophane est présent dans le lait maternel produit la nuit, c'est un acide aminé favorisant l'endormissement. Le tryptophane est un précurseur de la sérotonine, un neurotransmetteur essentiel au bon fonctionnement du cerveau et de son développement. La sérotonine influence positivement l'humeur, et participe à l'organisation des cycles veille/sommeil. Le tryptophane augmente la quantité de capteurs sérotoninergiques. Ainsi, comme le montre Darcia Narvaez, une chercheuse américaine, un nourrisson allaité la nuit développe plus de capteurs de sérotonine (420).

III.5.3. Impacts du sommeil sur les fonctions cognitives

Le sommeil permet la création de nouvelles connexions neuronales et la croissance de certaines zones du cerveau (421) (422). Le sommeil doit être suffisant pour optimiser la croissance de

leurs systèmes neurosensoriels, des centres d'apprentissage (l'hippocampe), des pons, du tronc cérébral et du mésencéphale (423), et ainsi renforcer la réorganisation des circuits cérébraux (424).

Durant le sommeil, les informations acquises pendant la journée sont traitées et consolidées par le cerveau (425). Le sommeil permet une meilleure conservation des connaissances et des compétences, il est alors fondamental pour l'apprentissage et la consolidation de la mémoire (426) (427).

Un manque de sommeil chronique peut provoquer des difficultés à se concentrer, à garder l'attention et à traiter activement les informations (428) (429).

Un sommeil approprié facilite l'enfant à être plus attentif, plus réceptif et plus alerte aux stimuli cognitifs. Par conséquent, il a une fonction importante dans la régulation de la concentration et de l'attention. En effet, selon une revue méta-analytique, la durée du sommeil impacte positivement les performances cognitives, et également les résultats scolaires chez les enfants de 5 à 12 ans (430).

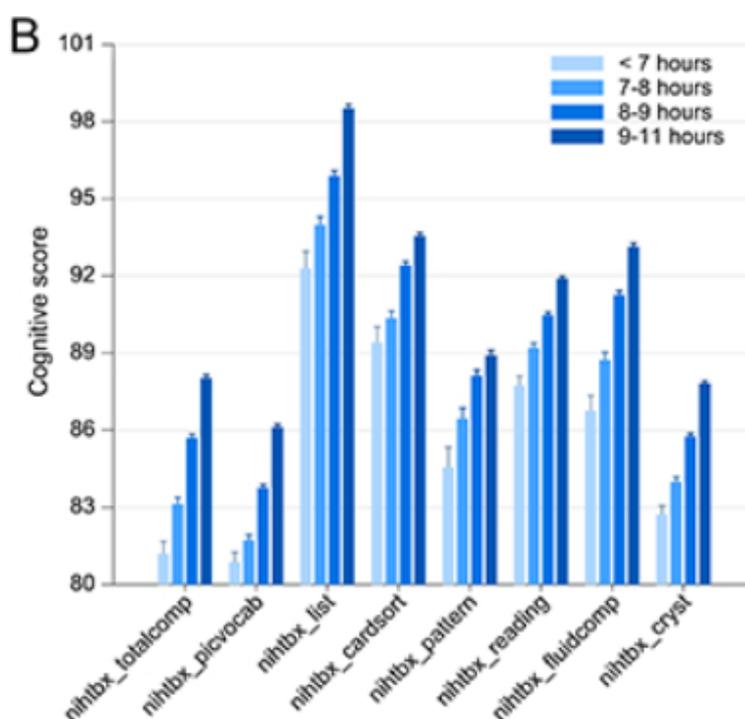


Figure 31 : Relation entre la durée de sommeil et les scores cognitifs (431)

Plus la durée de sommeil est importante, meilleures sont les performances cognitives.

En plus de consolider les informations pendant le sommeil, le cerveau établit également des connexions entre les concepts, simplifiant la résolution de problèmes complexes chez l'enfant et la génération d'idées nouvelles (la pensée créative) (432–434).

Mais encore, un sommeil convenable stimule le développement et le bon fonctionnement des fonctions cognitives (435) (436), telles que les fonctions exécutives, qui sont responsables de la flexibilité mentale, du contrôle des impulsions, de l'organisation et de la planification (437).

Le sommeil a également un rôle essentiel dans la régulation des émotions, il participe à une meilleure stabilité émotionnelle (438) (439). La qualité du sommeil est primordiale pour mieux gérer les émotions négatives, le stress, et l'interaction avec son environnement de manière plus adaptative (440).

Dans les premières années de vie, les enfants ayant un temps d'éveil diminué auraient de meilleures performances cognitives, telles que les performances de la mémoire de travail (441).

En plus du sommeil nocturne, les siestes diurnes fréquentes sont essentielles dans la construction de la mémoire à long terme (442) (443), ainsi que dans la généralisation du sens des mots et dans le développement du langage (444) (445).

La fréquence des réveils nocturnes impacte les performances cognitives. En effet, les nourrissons ayant un nombre élevé de réveils nocturnes ont des performances cognitives plus faibles, alors que les nourrissons se réveillant moins la nuit ont de meilleurs résultats cognitifs (446). Ainsi, les réveils nocturnes fréquents sont liés à des scores d'indice de développement mental MDI plus faibles (447).

Une courte durée de sommeil est responsable de problème de comportement et de mauvaises performances cognitives à l'entrée à l'école (448), à l'inverse une durée plus longue apporte des avantages cognitifs (449).

Un temps d'endormissement plus long, de nombreuses perturbations nocturnes et des insomnies conduisent chez l'enfant à des mesures de QI diminuées, ainsi que des problèmes d'autorégulation, tel que le suivi des instructions (450). Une autre étude réalisée en Chine,

confirme que les enfants d'âge préscolaire présentant des problèmes de sommeil ont des scores de QI plus faibles (451).

Une durée de sommeil diminuée et des troubles de sommeil auront des effets négatifs sur la maturation cérébrale (452) (453), en particulier la maturation du cortex préfrontal (région responsable du langage, de la mémoire, du raisonnement, ...) (454).

Par conséquent, un sommeil de mauvaise qualité et fragmenté entraîne une diminution neurocognitive. Selon des études expérimentales réalisées sur des animaux, la fragmentation chronique du sommeil détériore les fonctions cognitives sous influence de l'hippocampe en limitant la neurogenèse (455).

Les mécanismes exacts sont encore mal connus, cependant, on peut affirmer que la maturation des structures du SNC comme le système des neurotransmetteurs ou de l'hypothalamus soutient le développement cognitif et la régulation des cycles du sommeil (456).

Rappelons que chaque enfant est unique, et que les impacts de l'allaitement maternel sur le sommeil et les fonctions cognitives varient d'un individu à l'autre. Les capacités cognitives et les besoins de sommeil de l'enfant évoluent au cours du temps et de manière indépendante du mode d'alimentation.

Tableau 8 : Exemples d'études sur le sommeil et le développement cognitif

Etudes	Méthodes d'évaluation	Sommeil mesuré selon l'âge	Principales conclusions
Etude d'association longitudinale de Bernier et al (435), au Canada, sur 65 sujets	Journaux de sommeil	12 mois	Une proportion plus élevée de sommeil nocturne entraîne de meilleures fonctions exécutives complexes (raisonnement abstrait, formation de concepts, compétences de résolution de problèmes trois ans plus tard)
Etude d'association longitudinale de Bernier et al (437), au Canada, sur 60 sujets	Journaux de sommeil	12 – 13 et 18 mois	Une proportion plus élevée de sommeil nocturne entraîne de meilleures fonctions exécutives complexes
Étude d'association transversale de Gibson et al (457), à la Nouvelle Zélande, sur 52 sujets	Actigraphie, carnets de sommeil, Brief Infant Sleep Questionnaire	11 – 13 mois	Un sommeil efficace et une proportion plus longue de sommeil nocturne développent de meilleures compétences cognitives en résolution de problème
Étude expérimentale transversale de Horvath et al (458), au Royaume Uni, sur 34 sujets	Actiwatch	16 mois	Les enfants qui faisaient la sieste ultérieurement aux tâches d'entraînement présentaient un meilleur apprentissage des paires objet-mot que ceux qui ne faisaient pas la sieste
Étude d'association transversale de Scher (447), en Israël, sur 50 sujets	Actigraphie, journaux de sommeil et questionnaire sur le sommeil	10 mois	Un sommeil de meilleure efficacité conduit à des scores d'indice de développement mental plus importants
Étude expérimentale transversale de Seehagen et al (443), en Allemagne, sur 72 sujets,	Actigraphie	6 – 12 mois	Meilleure consolidation de la mémoire chez les nourrissons ayant faits la sieste après un apprentissage

III.6. Interactions des toxiques sur le développement cognitif

III.6.1. Polluants dans le lait maternel

Nous sommes exposés à un nombre grandissant de substances chimiques produits par l'homme chaque jour. L'Agence européenne des produits chimiques ECHA a enregistré plus de 100 000 produits chimiques (459). Des résidus de substances chimiques artificielles sont retrouvés dans l'organisme et sont principalement accumulés dans les tissus musculaires et adipeux, dans le sang, ainsi que dans le lait maternel (460).

De nombreux polluants ont été détectés dans le lait maternel, de diverses origines, reflétant le mode de vie. On retrouve par exemple ; des polluants organiques persistants POP, tels que des pesticides organochlorés OCP, des polychlorobiphényles PCB, des polybromodiphényléthers PBDE, et les dioxines (461) (462), les métaux toxiques (463), les solvants organiques, le bisphénol A (464) et les mycotoxines (465). Dans une revue réalisée aux Etats Unis en 2018 par Lehmann et al., on retrouve un grand nombre de contaminants environnementaux présents dans le lait maternel (466). Les niveaux de concentration des polluants présents dans le lait maternel sont différents d'un pays à l'autre (467) (468).

On distingue différentes voies de contamination (469) :

- Voie digestive : eau, alimentation, emballage alimentaire, médicaments,
- Voie respiratoire : peinture, produits d'entretien, cosmétiques, pesticides,
- Voie cutanée : produits pharmaceutiques, cosmétiques, textiles,
- Voie parentérale : dispositifs médicaux,
- Voir foeto-placentaire et allaitement.

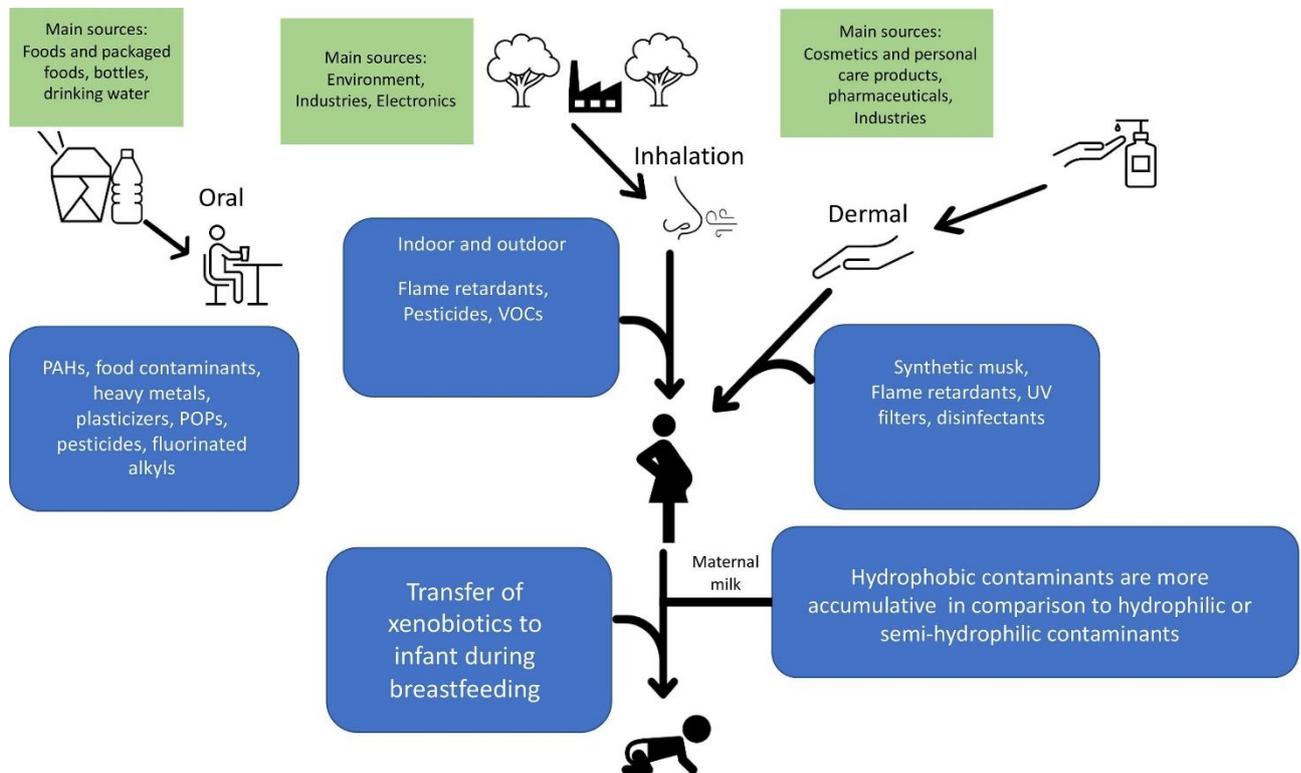


Figure 32 : Principales voies d'exposition aux produits chimiques (470)

Il est important de retenir que l'accumulation de substances chimiques dans l'organisme est variable en fonction de l'individu, elle dépend de l'âge, du poids, de la profession, du lieu de résidence, ainsi que d'autres facteurs (471). Notamment, une étude montre que dans le lait humain des personnes ayant un IMC supérieur à 30, les niveaux d'hydrocarbures aromatiques polycycliques sont quatre fois plus haut que chez le groupe de personnes ayant un IMC normal (472).

Une récente cohorte espagnole a examiné 60 échantillons de lait maternel, de nombreux polluants y ont été retrouvés : DDE, DDT, HCB, Oxy-CD, PBDE, PCB, PFAS, chlorpyrifos, TBBPA, BPA, ainsi que plusieurs autres substances toxiques (473). Selon cette étude, il existe une corrélation entre les caractéristiques maternelles, telles que l'âge et l'IMC, et des niveaux élevés de certains POP (DDT, DDE et PCB). On observe également, une quantité plus importante d'hydrocarbures aromatiques halogénés, comme le PCB chez les mères primipares comparé aux femmes multipares non espagnoles. De plus, chez les mères à faible revenu, le lait présente une proportion de DDT et de DDE plus grande que celle observée chez mères à haut revenu. Cela met en évidence l'effet du rang socio-économique sur l'exposition des mères aux polluants environnementaux.

Une autre étude effectuée en Croatie met en avant une corrélation entre une exposition importante de DDE dans le lait maternel et une altération des compétences neurodéveloppementales (474).

L'exposition au mercure organique à faible dose peut avoir des effets sur le SNC du nourrisson (475).

Les connaissances insuffisantes concernant les substances chimiques individuelles et les mélanges présents dans le lait maternel, freinent la compréhension de leurs conséquences sur la santé et le développement du nourrisson.

III.6.2. Perturbateurs endocriniens et allaitement maternel

III.6.2.1. Définition selon l'OMS

« Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants » (476).

III.6.2.2. Mécanisme d'action

Les perturbateurs endocriniens PE peuvent s'immiscer dans la synthèse, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action et l'élimination des hormones naturelles. Principalement :

- En se fixant aux récepteurs hormonaux et en imitant leur action,
- En bloquant ces récepteurs, les empêchant d'agir,
- En modulant le métabolisme, le transport, ou la régulation des hormones.

Un grand nombre de PE module **l'expression des gènes** dans les tissus, sans provoquer de mutation de l'ADN, il s'agit des **mécanismes épigénétiques** (477) (478).

III.6.2.3. Effets à faible dose

Les PE peuvent **perturber le système hormonal à des faibles doses**, de l'ordre du nanogramme ou picogramme. Certains, comme le phtalate ou le BPA présentent une dose-réponse non monotone (479–481), avec des effets à faible dose plus forts qu'à moyenne dose (482) (483).

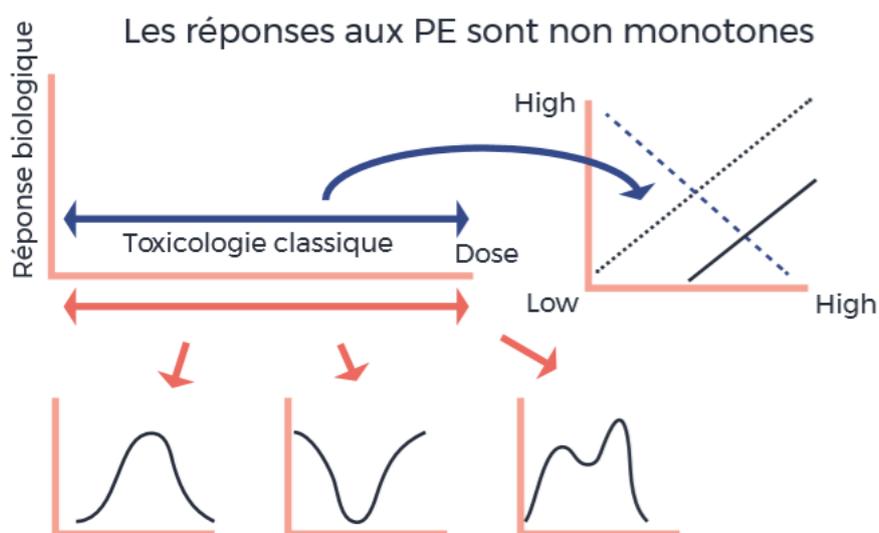


Figure 33 : Dose-réponse non monotone suivie par certains PE (477)

III.6.2.4. Toxicité différée

Les PE peuvent provoquer **des effets plusieurs années après leur exposition**, et ont la possibilité de se transmettre de manière transgénérationnelle par mécanisme épigénétique (484).

III.6.2.5. Fenêtre de vulnérabilité

Durant certaines périodes de vie, les conséquences des PE seront beaucoup plus graves, telles que lors de la période prénatale, périnatale, la petite enfance, l'adolescence et la puberté. Pendant la période de développement foetale, **une simple exposition peut conditionner la santé et l'apparition de maladies de l'individu pour le reste de sa vie, ainsi que celle des prochaines générations** (485) (486).

III.6.3. Impacts des PE sur la lactation

Tableau 9: Influence des PE sur le développement de la glande mammaire et sur la durée de l'allaitement (487)

Groupe	Exemple / Sous groupe	Conséquences sur le développement des glandes mammaires et la lactation	Preuves épidémiologiques associées à l'allaitement maternel
Substances per- et poly-fluoroalkyles (PFAS)	APFO	<ul style="list-style-type: none"> - Activation de PPARα - Altération de la différenciation des glandes mammaires, développement des alvéoles lobulaires, involution épithéliale - Suppression de la signalisation de la prolactine et du lactogène placentaire - Altérations de l'expression des gènes des protéines du lait - Transgénérationnel impacts sur le développement de la glande mammaire 	<p>Une exposition importante de PFAS peut provoquer une diminution de la durée totale de l'allaitement.</p> <p>Une faible exposition de PFAS spécifiques, moins bien étudiées, peut augmenter la durée de l'allaitement.</p>
Hydrocarbures aromatiques halogénés	TCDD	<ul style="list-style-type: none"> - Activation AhR - Réduction de la taille de la glande mammaire, de l'allongement épithélial, de la ramification, du développement des bourgeons terminaux et de la production de lait 	<ul style="list-style-type: none"> - L'influence sur l'allaitement des dioxines et des dibenzofuranes n'a pas été déterminé dans la littérature épidémiologique. - Associations mitigées entre PCB et la durée de l'allaitement. - Aucune association observée entre les PBDE et la
	PCDF	<ul style="list-style-type: none"> - Activation AhR 	
	PCB	<ul style="list-style-type: none"> - Les PCB de type dioxine activent l'AhR 	
	PBDE	<ul style="list-style-type: none"> - Lier, mais ne pas activer, l'AhR - Interrompre le 	

		développement de la glande mammaire, y compris la signalisation β -caténine	durée de l'allaitement maternel ou exclusif.
Pesticides organochlorés (OCP)	DDT	<ul style="list-style-type: none"> - Agoniste ER et antagoniste AR - Développement amélioré de la glande mammaire chez les rats pubères 	<ul style="list-style-type: none"> - L'exposition au DDT est souvent associée à une durée plus courte d'allaitement - Parfois, une durée plus longue est observée ou aucune association.
Phtalates et Bisphénols	BBP, DEHP	<ul style="list-style-type: none"> - Glande mammaire altérée - Le BBP augmente la prolifération cellulaire dans le tissu mammaire - Le DEHP augmente la prolifération cellulaire et le nombre de bourgeons alvéolaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Les études sur les effets des phtalates ou du BPA et de ses substitués sur l'allaitement sont rares. - Des preuves épidémiologiques limitées suggèrent l'absence d'association des phtalates avec la durée de l'allaitement et une durée plus courte de tout allaitement avec une plus grande exposition au BPA
	BPA, BPS	<ul style="list-style-type: none"> - Agoniste du RE - Développement accéléré de la glande mammaire (ramification, développement des canaux, prolifération des cellules épithéliales) - Diminution de la différenciation des glandes mammaires, de la production de lait, de la fraction lipidique et de la synthèse des protéines - Altération de la signalisation de l'ERα et de la prolactine 	

L'exposition périnatale aux dioxines impacte le développement neurologique, et augmente le risque de déficits cognitifs (488).

Les OCP du lait maternel ont un impact négatif sur les résultats cognitifs et langagiers de Bayley, et également sur l'échelle socio-émotionnelle. Ainsi, **l'exposition précoce aux OCP a des conséquences néfastes sur le développement neurologique** (489).

Les effets neurotoxiques des **PBDE** sont principalement présents durant la période de croissance cérébrale rapide (490), qui s'étend du troisième trimestre de grossesse aux deux premières années après la naissance (491). **Des effets négatifs ont été observés sur la mémoire et la capacité d'apprentissage** (492).

Les PE sont associés aux problèmes de comportement, comme **l'anxiété, l'hyperactivité et l'agressivité**, ce qui concerne par exemple les bisphénols et les conservateurs. Les bisphénols agissent sur les fonctions cognitives de manière générale et les conservateurs sont liés à des effets neuropsychologiques. Plusieurs PE peuvent être responsables d'**une baisse du QI**, tels que les phtalates, les polychlorobiphényles, les retardateurs de flamme et les pesticides. Aussi, **la croissance et le développement du nourrisson** sont également touchés par les phtalates, les composés perfluorés et les polychlorobiphényles (477).

Il est important de rappeler que les effets des PE varient selon le type de perturbateur, de la dose d'exposition, du moment ainsi que de la sensibilité individuelle. Par ailleurs, d'autres facteurs influencent les effets, tels que les facteurs environnementaux et génétiques.

Le manque de données ne nous permet pas de déterminer les effets des PE sur les fonctions cognitives de l'enfant. Des études supplémentaires des PE dans le lait maternel sont nécessaires pour évaluer leurs risques sur le développement cérébral du nourrisson.

III.6.4. Réduction du risque de contamination du lait maternel

Bien que l'allaitement maternel ait des bénéfices considérables sur le développement et la santé de l'enfant, il est important de ne pas négliger les conséquences du mélange chimique dans le lait.

Afin de réduire les risques possibles liés à ces mélanges chimiques présents dans le lait maternel (493), il est important de :

- Privilégier les aliments issus de l'agriculture biologique, ou bien éplucher les fruits et légumes,
- Modérer la consommation de produits laitiers, en particulier leur graisse, comme le beurre,
- Réduire la consommation de viande, et privilégier les viandes maigres,
- S'abstenir des poissons de rivière ou de mer en bout de chaîne alimentaire,
- Prioriser le « fait maison » avec des produits frais ou congelés non préparés, et ne pas consommer de produits ultra-transformés (494),
- Eviter les grandes variations de poids pendant l'allaitement, en particulier une perte de poids importante qui conduira à la libération d'un grand nombre de polluants lipophiles stockés dans les graisses (495),
- S'assurer d'un apport suffisant en calcium afin d'éviter la mobilisation osseuse qui conduit à une libération d'éléments toxiques stockés dans les tissus osseux comme l'arsenic, le mercure, ou le plomb (496) (497),
- Eviter la cigarette et l'alcool pendant l'allaitement,
- Limiter l'usage des insecticides, pesticides, désinfectants, détachants, peintures, solvants...,
- Minimiser l'administration de médicament. Contrôler la composition des lotions et des crèmes qui sont appliquées sur les mamelons,
- S'éloigner des lieux proches des décharges et d'usine d'incinération des déchets,
- Faire attention à la qualité de l'eau potable utilisée,
- Eviter les éléments en plastique ou en caoutchouc pour l'alimentation (498) (499).

L'allaitement maternel exclusif réduit l'exposition à de nombreux polluants (497), par exemple : l'exposition à l'arsenic (498).

Le centre de contrôle et de prévention des maladies, qui fait partie du département de la santé et des services sociaux des États-Unis, affirme **que le lait maternel a des effets bénéfiques importants malgré sa contamination**. Les effets indésirables chez les nourrissons allaités n'ont été observés uniquement lorsque la santé maternelle était sévèrement touchée par une exposition toxique (500), dans des situations extrêmes ou lors d'intoxication aiguë (501). Également, l'AAP et la ESPGHAN soutiennent l'allaitement car **ses bienfaits l'emportent sur les risques** (164) (502). Ainsi, les produits chimiques dans le lait maternel, ne prive pas ce dernier de tous ses bénéfices sur la santé du nourrisson (503) (468). Les effets neurotoxiques

peuvent être diminués par l'allaitement maternel, puisque le lait maternel contient de nombreux facteurs permettant le développement neurocognitif (augmentant l'intelligence) (7).

III.7. Conseils contextualisés à l'officine

Fiches conseils patient :

L'ALLAITEMENT, ÇA S'APPREND

L'ALLAITEMENT EST NATUREL MAIS PAS INNÉ.



Commencer tôt, dans l'heure qui suit l'accouchement.



Adopter une position agréable, pour soi et le nourrisson.



Laisser le nourrisson téter à la demande et aussi longtemps qu'il le souhaite.



Eviter les biberons et les sucettes, surtout les premières semaines.



Avoir une alimentation saine et équilibrée, et une bonne hydratation.



Préserver son bien-être, dormir suffisamment et s'accorder des temps de repos.



Avoir confiance en ses capacités nourricières.



Avoir un accompagnement de qualité, ne pas hésiter à demander conseil aux professionnels de santé.



Être attentive aux signaux de faim et de satiété du nourrisson.

LES AVANTAGES DE L'ALLAITEMENT SUR LE DEVELOPPEMENT COGNITIF DU NOURRISSON

MEILLEUR(ES) :



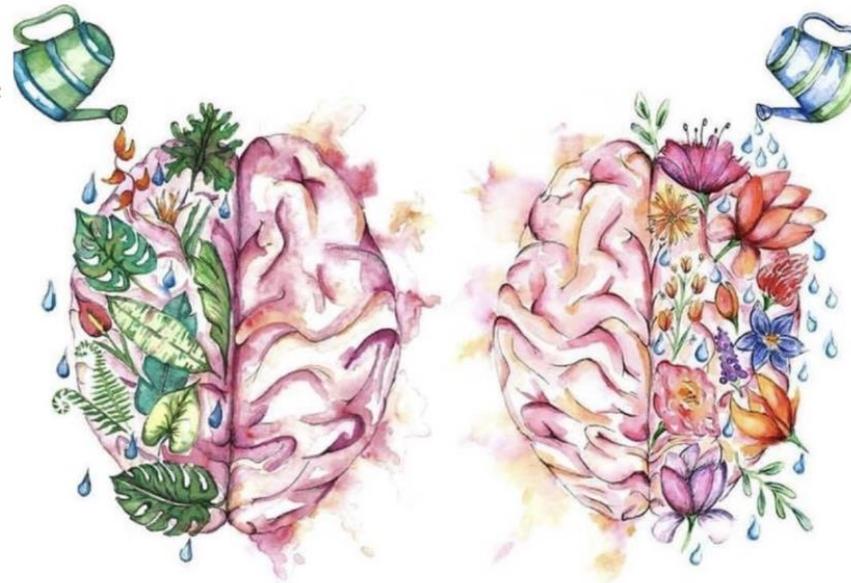
Quotient intellectuel

Capacités de réflexion et du langage

Communication



Évolution psychosociale



Santé mentale



Qualités émotionnelles

Résultats scolaires



Fonctions cognitives

Développement cérébral



Performances aux tests d'intelligence

Mémorisation



Bénéfices cognitifs qui perdurent à la vie adulte

Diminution des risques de trouble cognitif

CONCLUSION

En conclusion, cette thématique approfondie sur l'impact de l'allaitement maternel sur l'intelligence a permis de mettre en lumière des éléments importants.

Tout d'abord, il est essentiel de reconnaître que l'allaitement maternel ne représente pas à lui seul un facteur déterminant de l'intelligence. Ce dernier est un attribut complexe et multifactoriel, influencé par de nombreux autres facteurs tels que l'environnement familial, la stimulation cognitive, les interactions sociales, les facteurs génétiques, et le microbiote intestinal (504).

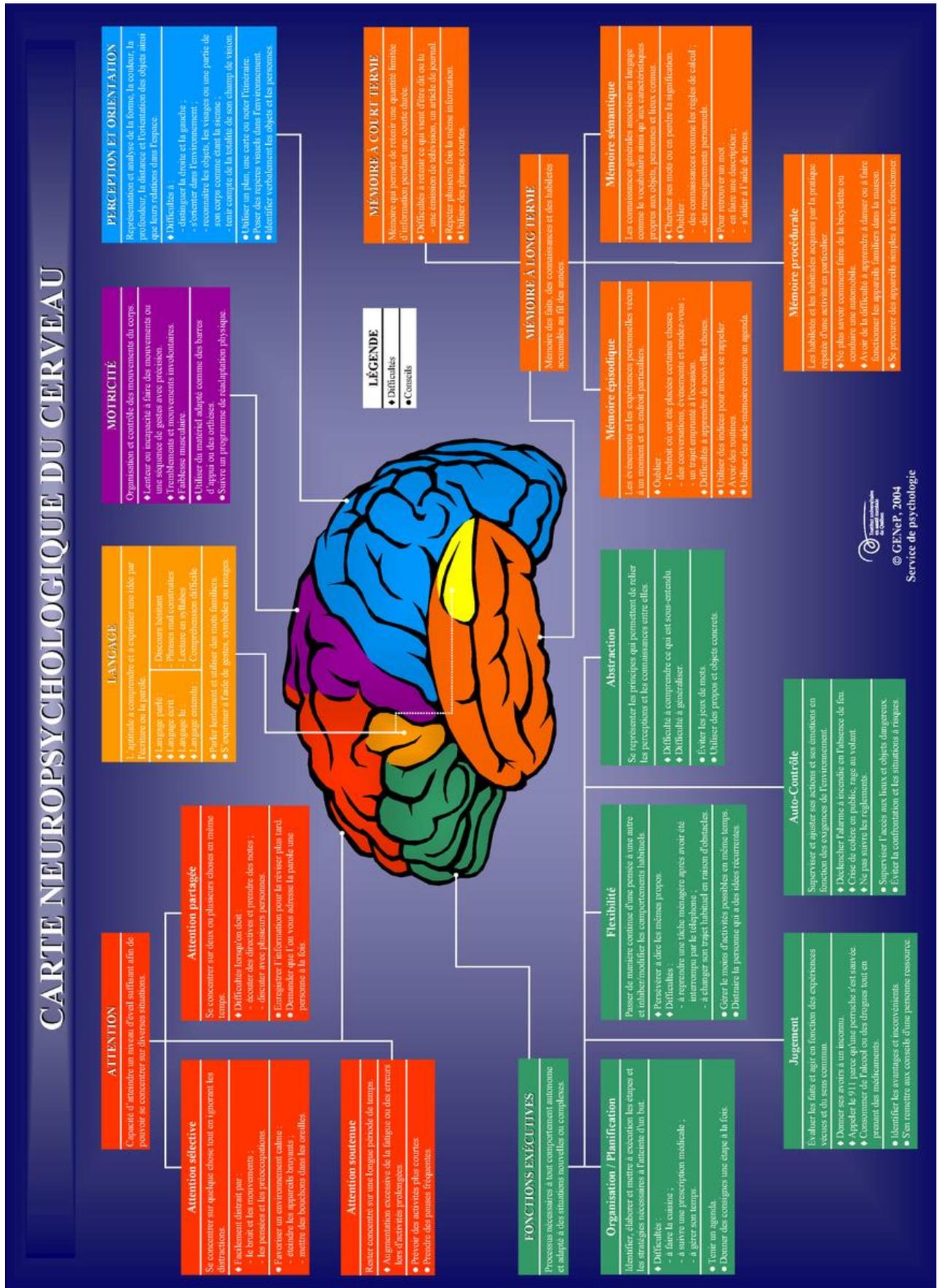
Les résultats de cette thèse ont toutefois souligné de nombreux effets bénéfiques de l'allaitement maternel sur le développement cognitif des nourrissons. Nous avons vu que des composants présents dans le lait maternel, tels que les acides gras essentiels, les facteurs de croissance, les vitamines, les glucides peuvent favoriser le développement neuronal et la plasticité cérébrale. De nombreux auteurs, comme Bernardo (505) et al., Danyah Abdullah et al., (16) Eur J Nutr. (506) vont même jusqu'à soutenir l'idée selon laquelle l'allaitement maternel a un impact significatif sur le QI des enfants. A cela s'ajoute, l'allaitement maternel favorise l'établissement d'un lien affectif solide entre la mère et l'enfant, ce qui peut avoir des répercussions positives sur le développement émotionnel et social de l'enfant à long terme.

Cependant, il convient de souligner que les résultats sont parfois contradictoires et que l'autre grande majorité des études dans la littérature n'apporte pas assez de preuve significative. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de cette relation complexe entre l'allaitement maternel et l'intelligence.

En réponse à la question centrale de ce manuscrit, il est important de dire que, bien que l'allaitement maternel puisse avoir des effets positifs sur le développement cognitif, il ne peut être considéré comme le seul déterminant de l'intelligence. Des recherches futures devraient se concentrer sur l'exploration approfondie des interactions complexes entre l'allaitement maternel, les facteurs environnementaux et génétiques, afin de mieux comprendre leur influence sur le développement intellectuel de l'enfant.

Annexes

Annexe 1: Cadre neuropsychologique du cerveau	104
Annexe 2: Différentes sources de PE	104



PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Des sources multiples

PHTALATES	PFOA ET PFOS
 <p>Vernis à ongles</p> <p>Contenants alimentaires</p> <p>Ustensiles de cuisine en plastique recyclé</p> <p>Cosmétiques</p> <p>Produits d'entretien</p> <p>Bouteilles en plastique</p> <p>Jouets en plastique</p>	 <p>Peinture</p> <p>Poêles anti-adhésive</p> <p>Cosmétiques</p> <p>Ustensiles de cuisine en plastique recyclé</p> <p>Textiles imperméables</p>
ALKYLPHÉNOLS	
 <p>Lingettes de toilette jetables</p> <p>Médicaments</p> <p>Cosmétiques</p>	 <p>Cosmétiques</p> <p>Détergents</p> <p>Lingettes jetables</p> <p>Lessives</p>
PESTICIDES	FORMALDÉHYDES
 <p>Insecticides et répulsifs anti-moustiques, anti-poux...</p> <p>Nourriture</p>	 <p>Produits de construction, de décoration et d'ameublement</p> <p>Combustions sous toutes leurs formes</p> <p>Produits domestiques</p>
BISPHÉNOLS	
 <p>Films alimentaires</p> <p>Canettes</p> <p>Boîtes de conserve</p> <p>Bouteilles en plastique</p>	

Bibliographie

1. Koshiyama D, Okada N, Ando S, Koike S, Yahata N, Morita K, et al. Association between duration of breastfeeding based on maternal reports and dorsal and ventral striatum and medial orbital gyrus volumes in early adolescence. *NeuroImage*. 15 oct 2020;220:117083.
2. Enquête nationale périnatale 2016. Les naissances et les établissements, situation et évolution depuis 2010 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/rapports/enquete-nationale-perinatale-2016-les-naissances-et-les-etablissements>
3. Lokossou GAG, Kouakanou L, Schumacher A, Zenclussen AC. Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers. *Front Immunol*. 2022;13:849012.
4. Selma-Royo M, Calvo Lerma J, Cortés-Macías E, Collado MC. Human milk microbiome: From actual knowledge to future perspective. *Semin Perinatol*. oct 2021;45(6):151450.
5. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 13 déc 2014;14:1267.
6. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. déc 2015;104(467):30-7.
7. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet Lond Engl*. 30 janv 2016;387(10017):475-90.
8. Ajetunmobi OM, Whyte B, Chalmers J, Tappin DM, Wolfson L, Fleming M, et al. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr*. mars 2015;166(3):620-625.e4.
9. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 24 janv 2001;285(4):413-20.
10. Bowatte G, Tham R, Allen KJ, Tan DJ, Lau M, Dai X, et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. déc 2015;104(467):85-95.
11. Björkstén B, Ait-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson C, ISAAC Phase Three Study Group. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(6):318-25.
12. Järvinen KM, Martin H, Oyoshi MK. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. août 2019;123(2):133-43.
13. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. déc 2015;104(467):38-53.

14. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatr.* juin 2015;169(6):e151025.
15. Binns C, Lee M, Low WY. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia Pac J Public Health.* janv 2016;28(1):7-14.
16. AlThuneyyan DA, AlGhamdi FF, AlZain RN, AlDhawayan ZS, Alhmly HF, Purayidathil TS, et al. The Effect of Breastfeeding on Intelligence Quotient and Social Intelligence Among Seven- to Nine-Year-Old Girls: A Pilot Study. *Front Nutr.* 2022;9:726042.
17. Cho S, Zhu Z, Li T, Baluyot K, Howell BR, Hazlett HC, et al. Human milk 3'-Sialyllactose is positively associated with language development during infancy. *Am J Clin Nutr.* 2 août 2021;114(2):588-97.
18. Lopez DA, Foxe JJ, Mao Y, Thompson WK, Martin HJ, Freedman EG. Breastfeeding Duration Is Associated With Domain-Specific Improvements in Cognitive Performance in 9-10-Year-Old Children. *Front Public Health.* 2021;9:657422.
19. Geddes DT, Gridneva Z, Perrella SL, Mitoulas LR, Kent JC, Stinson LF, et al. 25 Years of Research in Human Lactation: From Discovery to Translation. *Nutrients.* 31 août 2021;13(9):3071.
20. Mahr DM, Bhargava R, Insana MF. Three-dimensional in silico breast phantoms for multimodal image simulations. *IEEE Trans Med Imaging.* mars 2012;31(3):689-97.
21. Geiler I, Fouassier I. Le conseil en allaitement à l'officine. Rueil-Malmaison: Éd. « Le Moniteur des pharmacies »; 2013. (Pro-officina).
22. Charton C. Caractérisation de l'adaptation de la glande mammaire des vaches laitières à l'allongement de l'intervalle entre traites. In 2017 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Caract%C3%A9risation-de-l'adaptation-de-la-glande-des-%C3%A0-Charton/1c0478a9c51e40f565aa9118ea179bc89074e998>
23. Truchet S, Honvo-Houéto E. Physiology of milk secretion. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2017;31(4):367-84.
24. Fu NY, Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Stem Cells and the Differentiation Hierarchy in Mammary Gland Development. *Physiol Rev.* 1 avr 2020;100(2):489-523.
25. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients.* 9 avr 2020;12(4):E1039.
26. Pillay J, Davis TJ. Physiology, Lactation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499981/>
27. Pang WW, Hartmann PE. Initiation of Human Lactation: Secretory Differentiation and Secretory Activation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1 déc 2007;12(4):211-21.
28. Kon SK, Cowie AT. Milk: the Mammary Gland and Its Secretion. Elsevier; 2016. 434 p.
29. Lepe M, Bacardí Gascón M, Castañeda-González LM, Pérez Morales ME, Jiménez Cruz A. Effect of maternal obesity on lactation: systematic review. *Nutr Hosp.* déc 2011;26(6):1266-9.

30. Grzeskowiak LE, Wlodek ME, Geddes DT. What Evidence Do We Have for Pharmaceutical Galactagogues in the Treatment of Lactation Insufficiency?-A Narrative Review. *Nutrients*. 28 avr 2019;11(5):E974.
31. Gargiulo AR. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology E-Book: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Elsevier Health Sciences; 2017. 1379 p.
32. Perrella SL, Nancarrow K, Rea A, Murray K, Geddes DT, Simmer KN. Estimates of Preterm Infants' Breastfeeding Transfer Volumes Are Not Reliably Accurate. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. oct 2020;20(5):E93-9.
33. Perrella SL, Williams J, Nathan EA, Fenwick J, Hartmann PE, Geddes DT. Influences on breastfeeding outcomes for healthy term and preterm/sick infants. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. août 2012;7:255-61.
34. McClellan HL, Miller SJ, Hartmann PE. Evolution of lactation: nutrition v. protection with special reference to five mammalian species. *Nutr Res Rev*. déc 2008;21(2):97-116.
35. Kent JC, Prime DK, Garbin CP. Principles for maintaining or increasing breast milk production. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. févr 2012;41(1):114-21.
36. Fok D, Aris IM, Ho J, Chan YH, Rauff M, Lui JK, et al. Early initiation and regular breast milk expression reduces risk of lactogenesis II delay in at-risk Singaporean mothers in a randomised trial. *Singapore Med J*. févr 2019;60(2):80-8.
37. Golan Y, Assaraf YG. Genetic and Physiological Factors Affecting Human Milk Production and Composition. *Nutrients*. 21 mai 2020;12(5):E1500.
38. Kelleher SL, McCormick NH, Velasquez V, Lopez V. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv Nutr Bethesda Md*. mars 2011;2(2):101-11.
39. Kelleher SL, Velasquez V, Croxford TP, McCormick NH, Lopez V, MacDavid J. Mapping the zinc-transporting system in mammary cells: molecular analysis reveals a phenotype-dependent zinc-transporting network during lactation. *J Cell Physiol*. avr 2012;227(4):1761-70.
40. Kelleher SL, Lönnerdal B. Zn transporter levels and localization change throughout lactation in rat mammary gland and are regulated by Zn in mammary cells. *J Nutr*. nov 2003;133(11):3378-85.
41. McCormick N, Velasquez V, Finney L, Vogt S, Kelleher SL. X-ray fluorescence microscopy reveals accumulation and secretion of discrete intracellular zinc pools in the lactating mouse mammary gland. *PLoS One*. 11 juin 2010;5(6):e11078.
42. Fischer LM, da Costa KA, Galanko J, Sha W, Stephenson B, Vick J, et al. Choline intake and genetic polymorphisms influence choline metabolite concentrations in human breast milk and plasma. *Am J Clin Nutr*. août 2010;92(2):336-46.
43. Moltó-Puigmartí C, Plat J, Mensink RP, Müller A, Jansen E, Zeegers MP, et al. FADS1 FADS2 gene variants modify the association between fish intake and the docosahexaenoic acid proportions in human milk. *Am J Clin Nutr*. mai 2010;91(5):1368-76.
44. Xie L, Innis SM. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster are associated with altered (n-6) and (n-3) essential fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids in women during pregnancy and in breast milk during lactation. *J Nutr*. nov 2008;138(11):2222-8.

45. Ding Z, Liu GL, Li X, Chen XY, Wu YX, Cui CC, et al. Association of polyunsaturated fatty acids in breast milk with fatty acid desaturase gene polymorphisms among Chinese lactating mothers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. juin 2016;109:66-71.
46. Lattka E, Rzehak P, Szabó É, Jakobik V, Weck M, Weyermann M, et al. Genetic variants in the FADS gene cluster are associated with arachidonic acid concentrations of human breast milk at 1.5 and 6 mo postpartum and influence the course of milk dodecanoic, tetracosenoic, and trans-9-octadecenoic acid concentrations over the duration of lactation. *Am J Clin Nutr*. févr 2011;93(2):382-91.
47. Miliku K, Duan QL, Moraes TJ, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, et al. Human milk fatty acid composition is associated with dietary, genetic, sociodemographic, and environmental factors in the CHILD Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 1 déc 2019;110(6):1370-83.
48. Dror DK, Allen LH. Iodine in Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr Bethesda Md*. 1 mai 2018;9(suppl_1):347S-357S.
49. Wirth EK, Meyer F. Neuronal effects of thyroid hormone metabolites. *Mol Cell Endocrinol*. 15 déc 2017;458:136-42.
50. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol*. 5 févr 2010;315(1-2):19-26.
51. Malfará BN, Benzi JR de L, de Oliveira Filgueira GC, Zanelli CF, Duarte G, de Carvalho Cavalli R, et al. ABCG2 c.421C>A polymorphism alters nifedipine transport to breast milk in hypertensive breastfeeding women. *Reprod Toxicol Elmsford N*. avr 2019;85:1-5.
52. van Herwaarden AE, Wagenaar E, Merino G, Jonker JW, Rosing H, Beijnen JH, et al. Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Mol Cell Biol*. févr 2007;27(4):1247-53.
53. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. févr 2013;60(1):189-207.
54. Kim SY, Yi DY. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin Exp Pediatr*. août 2020;63(8):301-9.
55. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr*. févr 2016;70(2):250-6.
56. Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, et al. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2021;8:629740.
57. Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016;7:492.
58. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, éditeur. *Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine*. Rome: FAO; 1995. (Collection FAO Alimentation et nutrition).
59. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. févr 2013;60(1):49-74.

60. Ojo-Okunola A, Cacciatore S, Nicol MP, du Toit E. The Determinants of the Human Milk Metabolome and Its Role in Infant Health. *Metabolites*. 20 févr 2020;10(2):77.
61. Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr Metab*. 2016;69 Suppl 2:28-40.
62. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. nov 2015;91(11):629-35.
63. Sánchez C, Franco L, Regal P, Lamas A, Cepeda A, Fente C. Breast Milk: A Source of Functional Compounds with Potential Application in Nutrition and Therapy. *Nutrients*. 22 mars 2021;13(3):1026.
64. Léonil J, Michalski MC, Martin P. Les structures supramoléculaires du lait : structure et impact nutritionnel de la micelle de caséine et du globule gras. *INRAE Prod Anim*. 17 avr 2013;26(2):129-44.
65. Bodson' P, Vanderghem' C, Danthine' S, Blecker' C, Paquot M, Deroanne C. La membrane du globule gras du lait (MFGM) : une composition et une structure originale.
66. Widder K, Harauz G, Hinderberger D. Myelin basic protein (MBP) charge variants show different sphingomyelin-mediated interactions with myelin-like lipid monolayers. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 1 févr 2020;1862(2):183077.
67. Lopez C, Briard-Bion V, Menard O, Rousseau F, Pradel P, Besle JM. Phospholipid, Sphingolipid, and Fatty Acid Compositions of the Milk Fat Globule Membrane are Modified by Diet. *J Agric Food Chem*. 1 juill 2008;56(13):5226-36.
68. Couvreur SS, Hurtaud C. Le globule gras du lait: sécrétion, composition, fonctions et facteurs de variation. 2007;
69. Gao X, McMahon RJ, Woo JG, Davidson BS, Morrow AL, Zhang Q. Temporal changes in milk proteomes reveal developing milk functions. *J Proteome Res*. 6 juill 2012;11(7):3897-907.
70. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA, et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol*. 2021;12:604080.
71. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res*. janv 2007;61(1):2-8.
72. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr*. janv 2005;135(1):1-4.
73. Lönnerdal B. Human Milk: Bioactive Proteins/Peptides and Functional Properties. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016;86:97-107.
74. Haschke F, Haiden N, Thakkar SK. Nutritive and Bioactive Proteins in Breastmilk. *Ann Nutr Metab*. 2016;69 Suppl 2:17-26.
75. Hennet T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci*. juin 2016;41(6):508-18.
76. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:143-69.
77. Davis JCC, Lewis ZT, Krishnan S, Bernstein RM, Moore SE, Prentice AM, et al. Growth and Morbidity of Gambian Infants are Influenced by Maternal Milk Oligosaccharides and Infant Gut Microbiota. *Sci Rep*. 12 janv 2017;7:40466.

78. Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr Bethesda Md.* 1 mai 2012;3(3):383S-91S.
79. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients.* 20 janv 2020;12(1):266.
80. Hegar B, Wibowo Y, Basrowi RW, Ranuh RG, Sudarmo SM, Munasir Z, et al. The Role of Two Human Milk Oligosaccharides, 2'-Fucosyllactose and Lacto-N-Neotetraose, in Infant Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* juill 2019;22(4):330-40.
81. Urashima T, Hirabayashi J, Sato S, Kobata A. Human Milk Oligosaccharides as Essential Tools for Basic and Application Studies on Galectins. *Trends Glycosci Glycotechnol.* 2018;30(172):SE51-65.
82. Allen LH. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function. *Adv Nutr Bethesda Md.* 1 mai 2012;3(3):362-9.
83. Greer FR. Do breastfed infants need supplemental vitamins? *Pediatr Clin North Am.* avr 2001;48(2):415-23.
84. Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr.* 8 sept 2021;21(Suppl 1):350.
85. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients.* 11 mai 2016;8(5):279.
86. Parr RM, DeMaeyer EM, Iyengar VG, Byrne AR, Kirkbright GF, Schöch G, et al. Minor and trace elements in human milk from Guatemala, Hungary, Nigeria, Philippines, Sweden, and Zaire. Results from a WHO/IAEA joint project. *Biol Trace Elem Res.* avr 1991;29(1):51-75.
87. Picciano MF. Nutrient Composition of Human Milk. *Pediatr Clin North Am.* févr 2001;48(1):53-67.
88. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am.* févr 2001;48(1):69-86.
89. Saito S, Yoshida M, Ichijo M, Ishizaka S, Tsujii T. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human milk. *Clin Exp Immunol.* oct 1993;94(1):220-4.
90. Schwab C, Voney E, Ramirez Garcia A, Vischer M, Lacroix C. Characterization of the Cultivable Microbiota in Fresh and Stored Mature Human Breast Milk. *Front Microbiol.* 2019;10:2666.
91. Treven P, Mahnič A, Rupnik M, Golob M, Pirš T, Matijašič BB, et al. Evaluation of Human Milk Microbiota by 16S rRNA Gene Next-Generation Sequencing (NGS) and Cultivation/MALDI-TOF Mass Spectrometry Identification. *Front Microbiol.* 2019;10:2612.
92. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev.* juill 2015;73(7):426-37.
93. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea CA, Dempsey EM, O'Toole PW, et al. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep.* 17 janv 2017;7:40597.
94. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 1 juill 2017;171(7):647-54.
95. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol.* sept 2014;16(9):2891-904.

96. Amir LH, Donath SM, Garland SM, Tabrizi SN, Bennett CM, Cullinane M, et al. Does Candida and/or Staphylococcus play a role in nipple and breast pain in lactation? A cohort study in Melbourne, Australia. *BMJ Open*. 9 mars 2013;3(3):e002351.
97. Moossavi S, Fehr K, Derakhshani H, Sbihi H, Robertson B, Bode L, et al. Human milk fungi: environmental determinants and inter-kingdom associations with milk bacteria in the CHILD Cohort Study. *BMC Microbiol*. 5 juin 2020;20(1):146.
98. Liang G, Zhao C, Zhang H, Mattei L, Sherrill-Mix S, Bittinger K, et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature*. mai 2020;581(7809):470-4.
99. Pannaraj PS, Ly M, Cerini C, Saavedra M, Aldrovandi GM, Saboory AA, et al. Shared and Distinct Features of Human Milk and Infant Stool Viromes. *Front Microbiol*. 2018;9:1162.
100. Mohandas S, Pannaraj PS. Beyond the Bacterial Microbiome: Virome of Human Milk and Effects on the Developing Infant. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020;94:86-93.
101. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018;9:361.
102. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. août 2014;34(8):599-605.
103. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. sept 2012;96(3):544-51.
104. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 6 janv 2016;4:1.
105. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci CMLS*. janv 2016;73(1):147-62.
106. Samuel TM, Binia A, de Castro CA, Thakkar SK, Billeaud C, Agosti M, et al. Impact of maternal characteristics on human milk oligosaccharide composition over the first 4 months of lactation in a cohort of healthy European mothers. *Sci Rep*. 13 août 2019;9(1):11767.
107. McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, Williams JE, Foster J, Sellen DW, et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr*. mai 2017;105(5):1086-100.
108. Azad MB, Robertson B, Atakora F, Becker AB, Subbarao P, Moraes TJ, et al. Human Milk Oligosaccharide Concentrations Are Associated with Multiple Fixed and Modifiable Maternal Characteristics, Environmental Factors, and Feeding Practices. *J Nutr*. 1 nov 2018;148(11):1733-42.
109. Leghi GE, Netting MJ, Middleton PF, Wlodek ME, Geddes DT, Muhlhausler ABS. The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 27 mars 2020;12(4):934.
110. Kuganathan S, Gridneva Z, Lai CT, Hepworth AR, Mark PJ, Kakulas F, et al. Associations between Maternal Body Composition and Appetite Hormones and Macronutrients in Human Milk. *Nutrients*. 9 mars 2017;9(3):252.

111. De Luca A, Frassetto-Darrieux M, Gaud MA, Christin P, Boquien CY, Millet C, et al. Higher Leptin but Not Human Milk Macronutrient Concentration Distinguishes Normal-Weight from Obese Mothers at 1-Month Postpartum. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168568.
112. Gridneva Z, Kuganathan S, Rea A, Lai CT, Ward LC, Murray K, et al. Human Milk Adiponectin and Leptin and Infant Body Composition over the First 12 Months of Lactation. *Nutrients*. 20 août 2018;10(8):1125.
113. Pundir S, Gridneva Z, Pillai A, Thorstensen EB, Wall CR, Geddes DT, et al. Human Milk Glucocorticoid Levels Are Associated With Infant Adiposity and Head Circumference Over the First Year of Life. *Front Nutr*. 2020;7:166.
114. Olivares M, Albrecht S, De Palma G, Ferrer MD, Castillejo G, Schols HA, et al. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease. *Eur J Nutr*. févr 2015;54(1):119-28.
115. Valitutti, Cucchiara, Fasano. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*. 8 oct 2019;11(10):2403.
116. Hermansson H, Kumar H, Collado MC, Salminen S, Isolauri E, Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr* [Internet]. 2019 [cité 9 nov 2022];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2019.00004>
117. Browne PD, Aparicio M, Alba C, Hechler C, Beijers R, Rodríguez JM, et al. Human Milk Microbiome and Maternal Postnatal Psychosocial Distress. *Front Microbiol*. 2019;10:2333.
118. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y, et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations. *Front Microbiol*. 2016;7:1619.
119. Babakobi MD, Reshef L, Gihaz S, Belgorodsky B, Fishman A, Bujanover Y, et al. Effect of Maternal Diet and Milk Lipid Composition on the Infant Gut and Maternal Milk Microbiomes. *Nutrients*. 21 août 2020;12(9):2539.
120. Williams JE, Carrothers JM, Lackey KA, Beatty NF, York MA, Brooker SL, et al. Human Milk Microbial Community Structure Is Relatively Stable and Related to Variations in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Healthy Lactating Women. *J Nutr*. sept 2017;147(9):1739-48.
121. Carrothers JM, York MA, Brooker SL, Lackey KA, Williams JE, Shafii B, et al. Fecal Microbial Community Structure Is Stable over Time and Related to Variation in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Lactating Women. *J Nutr*. oct 2015;145(10):2379-88.
122. Padilha M, Danneskiold-Samsøe NB, Brejnrod A, Hoffmann C, Cabral VP, Iaucci J de M, et al. The Human Milk Microbiota is Modulated by Maternal Diet. *Microorganisms*. 29 oct 2019;7(11):502.
123. Quin C, Vicaretti SD, Mohtarudin NA, Garner AM, Vollman DM, Gibson DL, et al. Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers. *J Biol Chem*. 20 mars 2020;295(12):4035-48.
124. Kader MMA, Bahgat R, Aziz MT, Hefnawi F, Badraoui MHH, Younis N, et al. Lactation patterns in Egyptian women II. Chemical composition of milk during the first year of lactation. *J Biosoc Sci*. oct 1972;4(4):403-9.

125. Argov-Argaman N, Mandel D, Lubetzky R, Hausman Kedem M, Cohen BC, Berkovitz Z, et al. Human milk fatty acids composition is affected by maternal age. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* janv 2017;30(1):34-7.
126. Wan EWX, Davey K, Page-Sharp M, Hartmann PE, Simmer K, Ilett KF. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol.* août 2008;66(2):283-9.
127. De Carvalho M, Robertson S, Friedman A, Klaus M. Effect of frequent breast-feeding on early milk production and infant weight gain. *Pediatrics.* sept 1983;72(3):307-11.
128. Grzeskowiak LE, Smithers LG, Amir LH, Grivell RM. Domperidone for increasing breast milk volume in mothers expressing breast milk for their preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oct 2018;125(11):1371-8.
129. Fazilla TE, Tjipta GD, Ali M, Sianturi P. Domperidone and maternal milk volume in mothers of premature newborns. *Paediatr Indones.* 28 févr 2017;57(1):18.
130. Grzeskowiak L. Use of domperidone to increase breast milk supply: are women really dying to breastfeed? *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc.* nov 2014;30(4):498-9.
131. Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opin Drug Saf.* janv 2014;13(1):131-8.
132. Sewell CA, Chang CY, Chehab MM, Nguyen CP. Domperidone for Lactation: What Health Care Providers Need to Know. *Obstet Gynecol.* juin 2017;129(6):1054-8.
133. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2010;19(9):881-8.
134. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MCJM. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf.* 1 nov 2010;33(11):1003-14.
135. Biewenga J, Keung C, Solanki B, Natarajan J, Leitz G, Deleu S, et al. Absence of QTc Prolongation with Domperidone: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Thorough QT/QTc Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* janv 2015;4(1):41-8.
136. Smolina K, Mintzes B, Hanley GE, Oberlander TF, Morgan SG. The association between domperidone and ventricular arrhythmia in the postpartum period. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2016;25(10):1210-4.
137. Grzeskowiak LE, Smithers LG. Use of domperidone and risk of ventricular arrhythmia in the postpartum period: getting to the heart of the matter. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2017;26(7):863-4.
138. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. A dose response relation between improved lactation and metoclopramide. *Lancet Lond Engl.* 30 mai 1981;1(8231):1175-7.
139. Kauppila A, Anunti P, Kivinen S, Koivisto M, Ruokonen A. Metoclopramide and breast feeding: efficacy and anterior pituitary responses of the mother and the child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 1985;19(1):19-22.

140. Ingram J, Taylor H, Churchill C, Pike A, Greenwood R. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2012;97(4):F241-245.
141. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2014;59(1):78-88.
142. Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, Lyra C, Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ, et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat Commun.* 24 sept 2018;9(1):3891.
143. Urbaniak C, McMillan A, Angelini M, Gloor GB, Sumarah M, Burton JP, et al. Effect of chemotherapy on the microbiota and metabolome of human milk, a case report. *Microbiome.* 11 juill 2014;2(1):24.
144. Morse NL. Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients.* juill 2012;4(7):799-840.
145. Kok RD, van den Bergh AJ, Heerschap A, Nijland R, van den Berg PP. Metabolic information from the human fetal brain obtained with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2001;185(5):1011-5.
146. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet Lond Engl.* 5 sept 1992;340(8819):585-8.
147. Iliff PJ, Piwoz EG, Tavengwa NV, Zunguza CD, Marinda ET, Nathoo KJ, et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS Lond Engl.* 29 avr 2005;19(7):699-708.
148. Allaitement_rap.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Allaitement_rap.pdf
149. Gura T. Nature's first functional food. *Science.* 15 août 2014;345(6198):747-9.
150. Lönnerdal B. Preclinical assessment of infant formula. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(3):196-9.
151. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients.* 11 mai 2016;8(5):279.
152. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2005;41(5):584-99.
153. Koletzko B, Broekaert I, Demmelmair H, Franke J, Hannibal I, Oberle D, et al. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. *Adv Exp Med Biol.* 2005;569:69-79.
154. Zhang Z, Adelman AS, Rai D, Boettcher J, Lönnerdal B. Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. *Nutrients.* 26 nov 2013;5(12):4800-21.

155. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods San Diego Calif.* 1 mars 2014;66(1):22-33.
156. Koletzko B, Beyer J, Brands B, Demmelmair H, Grote V, Haile G, et al. Early influences of nutrition on postnatal growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;71:11-27.
157. Musilova S, Rada V, Vlkova E, Bunesova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Benef Microbes.* sept 2014;5(3):273-83.
158. Vandenplas Y, Zakharova I, Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br J Nutr.* 14 mai 2015;113(9):1339-44.
159. Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol.* avr 2014;26:141-7.
160. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* oct 2006;91(10):814-9.
161. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2010;126(4):791-7.
162. Christelle. L'allaitement mixte : point de vue d'une pédiatre [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/dossiers-de-l-allaitement/1202-da-61-lallaitement-mixte-est-il-possible>
163. Yang R, Chen D, Deng Q, Xu X. The effect of donor human milk on the length of hospital stay in very low birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. *Int Breastfeed J.* 28 oct 2020;15(1):89.
164. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* mars 2012;129(3):e827-841.
165. Cacho NT, Harrison NA, Parker LA, Padgett KA, Lemas DJ, Marcial GE, et al. Personalization of the Microbiota of Donor Human Milk with Mother's Own Milk. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [cité 8 nov 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01470>
166. Torrez Lamberti MF, DeBose-Scarlett E, Garret T, Parker LA, Neu J, Lorca GL. Metabolomic Profile of Personalized Donor Human Milk. *Molecules.* janv 2020;25(24):5783.
167. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol.* 1 févr 2017;41(1):36-40.
168. Hård AL, Nilsson AK, Lund AM, Hansen-Pupp I, Smith LEH, Hellström A. Review shows that donor milk does not promote the growth and development of preterm infants as well as maternal milk. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juin 2019;108(6):998-1007.
169. Capron J. Examen des fonctions cognitives en médecine interne. *Rev Médecine Interne.* déc 2015;36(12):818-24.
170. Lyon P. The cognitive cell: bacterial behavior reconsidered. *Front Microbiol.* 2015;6:264.

171. Manicka S, Levin M. The Cognitive Lens: a primer on conceptual tools for analysing information processing in developmental and regenerative morphogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 10 juin 2019;374(1774):20180369.
172. Peter E, Robert M, Guinet V, Krolak-Salmon P, Desestret V, Jacquin-Courtois S, et al. Vers une meilleure reconnaissance des troubles cognitifs en médecine interne ? *Rev Médecine Interne.* mai 2021;42(5):299-301.
173. Ginsburg S, Jablonka E. Evolutionary transitions in learning and cognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29 mars 2021;376(1821):20190766.
174. Shettleworth SJ. *Cognition, Evolution, and Behavior.* Oxford University Press; 2009. 715 p.
175. Baluška F, Levin M. On Having No Head: Cognition throughout Biological Systems. *Front Psychol.* 2016;7:902.
176. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2019;21(3):227-37.
177. Fietz SA, Huttner WB. Cortical progenitor expansion, self-renewal and neurogenesis—a polarized perspective. *Curr Opin Neurobiol.* févr 2011;21(1):23-35.
178. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci.* févr 2008;9(2):110-22.
179. Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen C van. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas.* Springer Science & Business Media; 2007. 966 p.
180. Gressens P. Le développement du système nerveux : de la neurogénèse à la structuration des réseaux neuronaux. *Bull Académie Natl Médecine.* oct 2021;205(8):901-7.
181. Carlson BM. *Human embryology and developmental biology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 506 p.
182. Polleux F. Pre- and Post-mitotic Events Contribute to the Progressive Acquisition of Area-specific Connectional Fate in the Neocortex. *Cereb Cortex.* 1 nov 2001;11(11):1027-39.
183. Bhutta A, Rovnaghi C, Simpson P, Gossett J, Scalzo F, Anand K. Interactions of inflammatory pain and morphine in infant rats: long-term behavioral effects. *Physiol Behav.* mai 2001;73(1-2):51-8.
184. Poirier PJ. *Le Système nerveux central et périphérique: Formation, Fonction et rôle.*
185. Changeux JP, Danchin A. Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature.* déc 1976;264(5588):705-12.
186. Gressens P, Richelme C, Kadhim HJ, Gadisseux JF, Evrard P. The Germinative Zone Produces the Most Cortical Astrocytes after Neuronal Migration in the Developing Mammalian Brain. *Neonatology.* 1992;61(1):4-24.
187. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* janv 2017;541(7638):481-7.
188. ResearchGate [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Figure 1: Astrocytes have close morphological and functional... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Astrocytes-have-close-morphological-and-functional-associations-with-microvasculature-and_fig1_290479871

189. Volpe JJ. Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatr Res.* nov 2001;50(5):553-62.
190. Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol.* 2013;106-107:1-16.
191. Minutolo C. Les principales fonctions cognitives.
192. Peter E, Robert M, Guinet V, Krolak-Salmon P, Desestret V, Jacquin-Courtois S, et al. Importance des troubles cognitifs en médecine interne : physiopathologie, évaluation, prise en charge. L'exemple du lupus systémique. *Rev Médecine Interne.* janv 2022;43(1):39-47.
193. Montel S. Neuropsychologie et santé. Paris: Dunod; 2014. (Psycho sup).
194. Buelow MT, Tremont G, Frakey LL, Grace J, Ott BR. Utility of the Cognitive Difficulties Scale and Association With Objective Test Performance. *Am J Alzheimers Dis Dementias®.* 1 déc 2014;29(8):755-61.
195. Développement cognitif. In: Le développement affectif et cognitif de l'enfant [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 30 janv 2023]. p. 150-72. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294743894000024>
196. Ruff HA, Lawson KR. Development of sustained, focused attention in young children during free play. *Dev Psychol.* 1990;26:85-93.
197. Archambault A, Venet M. Le développement de l'imagination selon Piaget et Vygotsky : d'un acte spontané à une activité consciente. *Rev Sci Léducation.* 14 août 2007;33(1):5-24.
198. Viarouge A, Houdé O, Borst G. The progressive 6-year-old conserver: Numerical saliency and sensitivity as core mechanisms of numerical abstraction in a Piaget-like estimation task. *Cognition.* sept 2019;190:137-42.
199. Laranjeira C, Campos C, Bessa A, Neves G, Marques MI. Mental Health Recovery Through « Art Therapy »: A Pilot Study in Portuguese Acute Inpatient Setting. *Issues Ment Health Nurs.* mai 2019;40(5):399-404.
200. Bjorklund DF. A Metatheory for Cognitive Development (or « Piaget is Dead » Revisited). *Child Dev.* nov 2018;89(6):2288-302.
201. Beilin H, Fireman G. The foundation of Piaget's theories: mental and physical action. *Adv Child Dev Behav.* 1999;27:221-46.
202. Marwaha S, Goswami M, Vashist B. Prevalence of Principles of Piaget's Theory Among 4-7-year-old Children and their Correlation with IQ. *J Clin Diagn Res JCDR.* août 2017;11(8):ZC111-5.
203. Oesterdiekhoff GW. Child and Ancient Man: How to Define Their Commonalities and Differences. *Am J Psychol.* sept 2016;129:295-312.
204. OECD. AI and the Future of Skills, Volume 1: Capabilities and Assessments [Internet]. OECD; 2021 [cité 6 avr 2023]. (Educational Research and Innovation). Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/education/ai-and-the-future-of-skills-volume-1_5ee71f34-en
205. Marcelli D, Cohen D. 9 - Psychopathologie des fonctions cognitives. In: Marcelli D, Cohen D, éditeurs. *Enfance et Psychopathologie (Dixième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016

[cité 6 avr 2023]. p. 213-47. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294751271000096>

206. Tenorio M, Campos R, Karmiloff-Smith A. What standardized tests ignore when assessing individuals with neurodevelopmental disorders. *Estud Psicol.* 25 juill 2014;35(2):426-37.
207. Kim KM, Choi JW. Associations between breastfeeding and cognitive function in children from early childhood to school age: a prospective birth cohort study. *Int Breastfeed J.* 29 sept 2020;15(1):83.
208. Ossei K. Mode D'allaitement, Moment du Sevrage et Performances Cognitives et Socio-Affectives chez des Enfants du Préscolaire à Abidjan. 2018;56(2).
209. Bordeleau M, Fernández de Cossío L, Chakravarty MM, Tremblay MÈ. From Maternal Diet to Neurodevelopmental Disorders: A Story of Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:612705.
210. Graf AE, Lallier SW, Waidyaratne G, Thompson MD, Tipple TE, Hester ME, et al. Maternal high fat diet exposure is associated with increased hepcidin levels, decreased myelination, and neurobehavioral changes in male offspring. *Brain Behav Immun.* nov 2016;58:369-78.
211. Castanon N, Luheshi G, Layé S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci.* 2015;9:229.
212. Kentner AC, Bilbo SD, Brown AS, Hsiao EY, McAllister AK, Meyer U, et al. Maternal immune activation: reporting guidelines to improve the rigor, reproducibility, and transparency of the model. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2019;44(2):245-58.
213. O'Muircheartaigh J, Dean DC, Ginestet CE, Walker L, Waskiewicz N, Lehman K, et al. White matter development and early cognition in babies and toddlers. *Hum Brain Mapp.* sept 2014;35(9):4475-87.
214. Derbyshire E, Obeid R. Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days. *Nutrients.* 10 juin 2020;12(6):1731.
215. Medicine I of. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements.* National Academies Press; 2006. 1344 p.
216. Read « Food Components to Enhance Performance: An Evaluation of Potential Performance-Enhancing Food Components for Operational Rations » at NAP.edu [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/4563/chapter/25>
217. Obelitz-Ryom K, Bering SB, Overgaard SH, Eskildsen SF, Ringgaard S, Olesen JL, et al. Bovine Milk Oligosaccharides with Sialyllactose Improves Cognition in Preterm Pigs. *Nutrients.* juin 2019;11(6):1335.
218. Hauser J, Pisa E, Arias Vásquez A, Tomasi F, Traversa A, Chiodi V, et al. Sialylated human milk oligosaccharides program cognitive development through a non-genomic transmission mode. *Mol Psychiatry.* juill 2021;26(7):2854-71.
219. Oliveros E, Martín MJ, Torres-Espínola FJ, Segura-Moreno MT, Ramírez M, Santos A, et al. Human Milk Levels of 2'-Fucosyllactose and 6'-Sialyllactose are Positively Associated with Infant Neurodevelopment and are Not Impacted by Maternal BMI or Diabetic Status. 2021;4(1).

220. Vazquez E, Barranco A, Ramirez M, Gruart A, Delgado-Garcia JM, Jimenez ML, et al. Dietary 2'-Fucosyllactose Enhances Operant Conditioning and Long-Term Potentiation via Gut-Brain Communication through the Vagus Nerve in Rodents. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166070.
221. Vázquez E, Barranco A, Ramírez M, Gruart A, Delgado-García JM, Martínez-Lara E, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem*. mai 2015;26(5):455-65.
222. Berger PK, Plows JF, Jones RB, Alderete TL, Yonemitsu C, Poulsen M, et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers. *PLOS ONE*. 12 févr 2020;15(2):e0228323.
223. Spiegler E, Kim YK, Wassef L, Shete V, Quadro L. Maternal-fetal transfer and metabolism of vitamin A and its precursor β -carotene in the developing tissues. *Biochim Biophys Acta*. janv 2012;1821(1):88-98.
224. Oliveira L de M, Teixeira FME, Sato MN. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3067126.
225. Alatshan A, Kovács GE, Aladdin A, Czimmerer Z, Tar K, Benkő S. All-Trans Retinoic Acid Enhances both the Signaling for Priming and the Glycolysis for Activation of NLRP3 Inflammasome in Human Macrophage. *Cells*. 1 juill 2020;9(7):1591.
226. Candau J, Bureau-Point È, Rosso T, Durand K, Geffroy C, Ginouvès V, et al. Une approche bioculturelle du premier aliment du nouveau-né. Le colostrum.
227. Kominiarek MA, Rajan P. Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Med Clin North Am*. nov 2016;100(6):1199-215.
228. Császár E, Lénárt N, Cserép C, Környei Z, Fekete R, Pósfai B, et al. Microglia modulate blood flow, neurovascular coupling, and hypoperfusion via purinergic actions. *J Exp Med*. 7 mars 2022;219(3):e20211071.
229. Stamm RA, Houghton LA. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients*. 30 sept 2013;5(10):3920-47.
230. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 oct 2010;(10):CD007950.
231. Parisi F, Laoreti A, Cetin I. Multiple micronutrient needs in pregnancy in industrialized countries. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(1):13-21.
232. Zeisel SH. Importance of methyl donors during reproduction. *Am J Clin Nutr*. févr 2009;89(2):673S-7S.
233. Zhang XM, Huang GW, Tian ZH, Ren DL, Wilson JX. Folate stimulates ERK1/2 phosphorylation and cell proliferation in fetal neural stem cells. *Nutr Neurosci*. oct 2009;12(5):226-32.
234. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev*. mai 2008;66(5):250-5.
235. Alimentation de l'enfant: de la naissance à 3 ans. 5e éd. Rueil-Malmaison: Doin; 2011.

236. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev.* avr 2014;72(4):267-84.
237. Khaire A, Rathod R, Kale A, Joshi S. Vitamin B12 and omega-3 fatty acids together regulate lipid metabolism in Wistar rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* août 2015;99:7-17.
238. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* août 2013;23(8):938-46.
239. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients.* févr 2011;3(2):265-73.
240. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;24(1):29-38.
241. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull.* déc 2003;24(4 Suppl):S99-103.
242. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* sept 2006;13(3):158-65.
243. Rioux FM, Bélanger-Plourde J, Leblanc CP, Vigneau F. Relationship between maternal DHA and iron status and infants' cognitive performance. *Can J Diet Pract Res Publ Dietit Can Rev Can Prat Rech En Diet Une Publ Diet Can.* 2011;72(2):76.
244. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients.* juill 2012;4(7):782-98.
245. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* févr 2013;18(2):144-57.
246. Shah D, Sachdev HPS. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev.* janv 2006;64(1):15-30.
247. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* févr 2007;85(2):614S-620S.
248. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr.* mai 2003;133(5 Suppl 1):1473S-6S.
249. Levenson CW. Regulation of the NMDA receptor: implications for neuropsychological development. *Nutr Rev.* sept 2006;64(9):428-32.
250. Schirmbeck GH, Sizonenko S, Sanches EF. Neuroprotective Role of Lactoferrin during Early Brain Development and Injury through Lifespan. *Nutrients.* 17 juill 2022;14(14):2923.
251. Harvey J. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. *Curr Opin Pharmacol.* 1 déc 2007;7(6):643-7.
252. Morel S. 10 faits concrets sur l'allaitement [Internet]. *Passeport Nutrition.* 2017 [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://passeportnutrition.org/maternite/alimentation-de-la-femme-allaitante/10-faits-concrets-sur-lallaitement/>

253. Salle B, Bourre MMS, Duhamel, Durand S, Dupont MMC, Lapillonne A. Alimentation du nouveau-né et du nourrisson. *Bull Académie Natl Médecine*. févr 2009;193(2):431-46.
254. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. 20 févr 2019;11(2):443.
255. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients*. 12 avr 2016;8(4):216.
256. Kawakita E, Hashimoto M, Shido O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*. 2006;139(3):991-7.
257. Tokuda H, Kontani M, Kawashima H, Kiso Y, Shibata H, Osumi N. Differential effect of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on age-related decreases in hippocampal neurogenesis. *Neurosci Res*. nov 2014;88:58-66.
258. Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature*. 6 avr 2006;440(7085):813-7.
259. Wurtman RJ. Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. *Metabolism*. oct 2008;57 Suppl 2(Suppl 2):S6-10.
260. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;82(4-6):305-14.
261. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr*. févr 2010;169(2):149-64.
262. de Souza AS, Fernandes FS, do Carmo M das GT. Effects of maternal malnutrition and postnatal nutritional rehabilitation on brain fatty acids, learning, and memory. *Nutr Rev*. mars 2011;69(3):132-44.
263. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the « First 1000 Days ». *J Pediatr*. août 2016;175:16-21.
264. Why 1,000 Days [Internet]. 1,000 Days. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://thousanddays.org/why-1000-days/>
265. World Economic Forum [Internet]. 2017 [cité 22 mai 2023]. The first 1,000 days of a child's life are the most important to their development - and our economic success. Disponible sur: <https://www.weforum.org/agenda/2017/01/the-first-1-000-days-of-a-childs-life-are-the-most-important-to-their-development-and-our-economic-success/>
266. <https://www.facebook.com/parents>. Parents. [cité 22 mai 2023]. Why The First 1,000 Days Really Matter. Disponible sur: <https://www.parents.com/baby/feeding/nutrition/why-the-first-1000-days-really-matter/>
267. Australia H. The first 2 years of a baby's life can impact their health and wellbeing later on. Here's what you can do to give your child the best possible start. [Internet]. Healthdirect Australia; 2023 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pregnancybirthbaby.org.au/the-first-1000-days>

268. Soofi SB, Khan GN, Ariff S, Ihtesham Y, Tanimoune M, Rizvi A, et al. Effectiveness of nutritional supplementation during the first 1000-days of life to reduce child undernutrition: A cluster randomized controlled trial in Pakistan. *Lancet Reg Health - Southeast Asia*. sept 2022;4:100035.
269. Building Health [Internet]. 1,000 Days. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://thousanddays.org/why-1000-days/building-health/>
270. Nutrition in the First 1000 Days: A Foundation for Brain Development and Learning [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.thinkbabies.org/updates/nutrition-in-the-first-1000-days-a-foundation-for-brain-development-and-learning/>
271. <http://www.facebook.com/Uberhealth>. Nuzest Global. 2020 [cité 22 mai 2023]. The Role of Nutrition in Childhood Growth and Development | Nuzest. Disponible sur: <https://www.nuzest.com/blog/the-role-of-nutrition-in-childhood-growth-and-development/>
272. Mathur B. First 1,000 Days Of Life: Importance Of Maternal And Child Nutrition During Pregnancy And Up To Two Years Of Age [Internet]. NDTV-Dettol Banega Swasth Swachh India. 2020 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://swachhindia.ndtv.com/first-1000-days-of-life-importance-of-maternal-and-child-nutrition-during-pregnancy-and-up-to-two-years-of-age-50895/>
273. Darmaun D. La nutrition des mille premiers jours : quels enjeux ? *Nutr Clin Métabolisme*. oct 2020;34(3):183-93.
274. The First 1,000 Days: Nourishing America's Future [Internet]. 1,000 Days. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://thousanddays.org/resource/nourishing-americas-future/>
275. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance. Disponible sur: <https://www.elfe-france.fr/>
276. France Cohortes [Internet]. [cité 16 juill 2023]. ELFE. Disponible sur: <https://francecohortes.org/cohortes-associees/elfe>
277. vikaspedia Domains [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://vikaspedia.in/health/nutrition/nutrition-and-growth>
278. Tasnim S. Effect of breast feeding on child development: At birth and beyond. *South East Asia J Public Health*. 2 févr 2015;4(1):4-8.
279. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2008;65(5):578-84.
280. Lind JN, Li R, Perrine CG, Schieve LA. Breastfeeding and later psychosocial development of children at 6 years of age. *Pediatrics*. sept 2014;134 Suppl 1(Suppl 1):S36-41.
281. Julvez J, Guxens M, Carsin AE, Forn J, Mendez M, Turner MC, et al. A cohort study on full breastfeeding and child neuropsychological development: the role of maternal social, psychological, and nutritional factors. *Dev Med Child Neurol*. févr 2014;56(2):148-56.
282. Raju TNK. Breastfeeding is a dynamic biological process--not simply a meal at the breast. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. oct 2011;6(5):257-9.

283. Diepeveen FB, van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Verkerk PH. Specific language impairment is associated with maternal and family factors. *Child Care Health Dev.* mai 2017;43(3):401-5.
284. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA.* 8 mai 2002;287(18):2365-71.
285. Yang S, Martin RM, Oken E, Hameza M, Doniger G, Amit S, et al. Breastfeeding during infancy and neurocognitive function in adolescence: 16-year follow-up of the PROBIT cluster-randomized trial. Persson LÅ, éditeur. *PLOS Med.* 20 avr 2018;15(4):e1002554.
286. Bayley N. Mental growth during the first three years. In: Barker RG, Kounin JS, Wright HF, éditeurs. *Child behavior and development: A course of representative studies [Internet].* New York: McGraw-Hill; 1943 [cité 25 mai 2023]. p. 87-105. Disponible sur: <http://content.apa.org/books/10786-006>
287. Guxens M, Mendez MA, Moltó-Puigmartí C, Julvez J, García-Esteban R, Fornis J, et al. Breastfeeding, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Colostrum, and Infant Mental Development. *Pediatrics.* oct 2011;128(4):e880-9.
288. Leventakou V, Roumeliotaki T, Koutra K, Vassilaki M, Mantzouranis E, Bitsios P, et al. Breastfeeding duration and cognitive, language and motor development at 18 months of age: Rhea mother-child cohort in Crete, Greece. *J Epidemiol Community Health.* mars 2015;69(3):232-9.
289. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Butscher M, Mroz E, Flak E, et al. Effect of exclusive breastfeeding on the development of children's cognitive function in the Krakow prospective birth cohort study. *Eur J Pediatr.* janv 2012;171(1):151-8.
290. Kanazawa S. Breastfeeding is positively associated with child intelligence even net of parental IQ. *Dev Psychol.* déc 2015;51(12):1683-9.
291. Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, Alfaiate T, Bonet M, Champion V, et al. Breastfeeding duration and cognitive development at 2 and 3 years of age in the EDEN mother-child cohort. *J Pediatr.* juill 2013;163(1):36-42.e1.
292. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res.* 2017;4:14.
293. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018;64(6):513-20.
294. Dinan TG, Cryan JF. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosom Med.* oct 2017;79(8):920-6.
295. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 1 juill 2018;76(7):481-96.
296. de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev.* déc 2017;83:458-71.
297. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther.* 1 mai 2015;37(5):984-95.

298. Tc F, Ca O, Ey H. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* [Internet]. févr 2017 [cité 21 août 2023];20(2). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/28092661/>
299. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
300. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 3 mai 2016;7(3):189-200.
301. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 27 mai 2016;16(6):341-52.
302. Knauf C. Implication du microbiote dans le dialogue entre intestin et cerveau dans le diabète de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2022;16(2):141-7.
303. Fried S, Wemelle E, Cani PD, Knauf C. Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. *Neuropharmacology*. oct 2021;197:108721.
304. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*. 21 sept 2018;361(6408):eaat5236.
305. Powley TL. Brain-gut communication: vagovagal reflexes interconnect the two “brains”. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. nov 2021;321(5):G576-87.
306. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 17 oct 2017;17(12):94.
307. Giuffrè M, Moretti R, Campisciano G, da Silveira ABM, Monda VM, Comar M, et al. You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS. *J Clin Med*. 18 nov 2020;9(11):3705.
308. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2016;13(9):517-28.
309. De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 juin 2018;115(25):6458-63.
310. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. avr 2021;160(5):1486-501.
311. Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, et al. Discovery and Characterization of Gut Microbiota Decarboxylases that Can Produce the Neurotransmitter Tryptamine. *Cell Host Microbe*. oct 2014;16(4):495-503.
312. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*. avr 2015;161(2):264-76.
313. O’Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. janv 2015;277:32-48.
314. Barrett E, Ross RP, O’Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. août 2012;113(2):411-7.

315. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 15 mars 2021;22(6):2973.
316. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Mol Endocrinol.* 1 août 2014;28(8):1221-38.
317. Rastelli M, Cani PD, Knauf C. The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. *Endocr Rev.* 1 oct 2019;40(5):1271-84.
318. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 19 nov 2014;6(263):263ra158.
319. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* mars 2011;23(3):255-64, e119.
320. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 sept 2011;108(38):16050-5.
321. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 15 août 2018;1693(Pt B):128-33.
322. Flowers SA, Ellingrod VL. The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* oct 2015;35(10):910-6.
323. Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2013;31(6):761-77.
324. Pyndt Jørgensen B, Hansen JT, Krych L, Larsen C, Klein AB, Nielsen DS, et al. A possible link between food and mood: dietary impact on gut microbiota and behavior in BALB/c mice. *PLoS One.* 2014;9(8):e103398.
325. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:715-23.
326. Martins LB, Braga Tibães JR, Sanches M, Jacka F, Berk M, Teixeira AL. Nutrition-based interventions for mood disorders. *Expert Rev Neurother.* 4 mars 2021;21(3):303-15.
327. Grosso G. Nutritional Psychiatry: How Diet Affects Brain through Gut Microbiota. *Nutrients.* 14 avr 2021;13(4):1282.
328. Novotný M, Klimova B, Valis M. Microbiome and Cognitive Impairment: Can Any Diets Influence Learning Processes in a Positive Way? *Front Aging Neurosci.* 2019;11:170.
329. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26164.
330. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 13 mai 2015;17(5):690-703.

331. Régnier M, Hul MV, Knauf C, Cani PD. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol.* 1 févr 2021;248(2):R67-82.
332. Cani PD, Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab.* sept 2016;5(9):743-52.
333. Cohen Kadosh K, Muhandi L, Parikh P, Basso M, Jan Mohamed HJ, Prawitasari T, et al. Nutritional Support of Neurodevelopment and Cognitive Function in Infants and Young Children—An Update and Novel Insights. *Nutrients.* 10 janv 2021;13(1):199.
334. Salvo-Romero E, Stokes P, Gareau MG. Microbiota-immune interactions: from gut to brain. *LymphoSign J.* mars 2020;7(1):1-23.
335. Coyle PK. Dissecting the immune component of neurologic disorders: a grand challenge for the 21st century. *Front Neurol.* 2011;2:37.
336. Knauf C, Abot A, Wemelle E, Cani PD. Targeting the Enteric Nervous System to Treat Metabolic Disorders? “Enterosynes” as Therapeutic Gut Factors. *Neuroendocrinology.* 2020;110(1-2):139-46.
337. Semin I, Ninnemann J, Bondareva M, Gimaev I, Kruglov AA. Interplay Between Microbiota, Toll-Like Receptors and Cytokines for the Maintenance of Epithelial Barrier Integrity. *Front Med.* 28 mai 2021;8:644333.
338. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol.* 2014;5:146.
339. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* sept 2018;67(9):1716-25.
340. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, Depommier C, Rastelli M, Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab.* janv 2019;1(1):34-46.
341. Di Meo F, Donato S, Di Pardo A, Maglione V, Filosa S, Crispi S. New Therapeutic Drugs from Bioactive Natural Molecules: The Role of Gut Microbiota Metabolism in Neurodegenerative Diseases. *Curr Drug Metab.* 2018;19(6):478-89.
342. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2016;21(6):410-7.
343. Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome Med.* 6 avr 2016;8(1):36.
344. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* août 2016;19(8):pyw020.
345. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 14 août 2017;23(30):5486-98.
346. Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun.* 11 déc 2020;11(1):6363.

347. Zeraati M, Enayati M, Kafami L, Shahidi SH, Salari AA. Gut microbiota depletion from early adolescence alters adult immunological and neurobehavioral responses in a mouse model of multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. oct 2019;157:107685.
348. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. déc 2017;7:124-36.
349. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*. 1 janv 2018;15(1):5-22.
350. Bao AM, Swaab DF. The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center. *IBRO Rep*. juin 2019;6:45-53.
351. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. avr 2017;22(4):527-36.
352. Tognini P. Gut Microbiota: A Potential Regulator of Neurodevelopment. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:25.
353. Zhao ZX, Fu J, Ma SR, Peng R, Yu JB, Cong L, et al. Gut-brain axis metabolic pathway regulates antidepressant efficacy of albiflorin. *Theranostics*. 2018;8(21):5945-59.
354. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 janv 2019;22(1):37-52.
355. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392.
356. Cara G. Le microbiote intestinal participe au fonctionnement du cerveau et à la régulation des humeurs [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2020 [cité 5 août 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/le-microbiote-intestinal-participe-au-fonctionnement-du-cerveau-et-a-la-regulation-des-humeurs/41755/>
357. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J (Engl)*. 5 avr 2020;133(7):826-33.
358. Nogueiras R. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The gut-brain axis: regulating energy balance independent of food intake. *Eur J Endocrinol*. 1 sept 2021;185(3):R75-91.
359. Janssen S, Depoortere I. Nutrient sensing in the gut: new roads to therapeutics? *Trends Endocrinol Metab*. 1 févr 2013;24(2):92-100.
360. Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, et al. The microbiota-gut-brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 19 janv 2022;79(2):80.
361. Sender E. Sciences et Avenir. 2016 [cité 31 août 2023]. Le microbiote allié de notre cerveau. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135

362. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci CMLS*. oct 2017;74(20):3769-87.
363. Russo R, Cristiano C, Avagliano C, De Caro C, La Rana G, Raso GM, et al. Gut-brain Axis: Role of Lipids in the Regulation of Inflammation, Pain and CNS Diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(32):3930-52.
364. Présentation de l'étude | EDEN [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: <https://eden.vjf.inserm.fr/page/9/presentation-de-letude>
365. Pirus C, Bois C, Dufourg MN, Lanoë JL, Vandentorren S, Leridon H, et al. La construction d'une cohorte : l'expérience du projet français Elfe. *Population*. 2010;65(4):637-70.
366. Waller R, Gardner F, Hyde LW. What are the associations between parenting, callous-unemotional traits, and antisocial behavior in youth? A systematic review of evidence. *Clin Psychol Rev*. juin 2013;33(4):593-608.
367. Whittle S, Simmons JG, Dennison M, Vijayakumar N, Schwartz O, Yap MBH, et al. Positive parenting predicts the development of adolescent brain structure: A longitudinal study. *Dev Cogn Neurosci*. 1 avr 2014;8:7-17.
368. Luby JL, Belden A, Harms MP, Tillman R, Barch DM. Preschool is a sensitive period for the influence of maternal support on the trajectory of hippocampal development. *Proc Natl Acad Sci*. 17 mai 2016;113(20):5742-7.
369. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci*. oct 2016;17(10):652-66.
370. Luby JL, Barch DM, Belden A, Gaffrey MS, Tillman R, Babb C, et al. Maternal support in early childhood predicts larger hippocampal volumes at school age. *Proc Natl Acad Sci*. 21 févr 2012;109(8):2854-9.
371. Rifkin-Graboi A, Kong L, Sim LW, Sanmugam S, Broekman BFP, Chen H, et al. Maternal sensitivity, infant limbic structure volume and functional connectivity: a preliminary study. *Transl Psychiatry*. oct 2015;5(10):e668-e668.
372. Reduced Medial Prefrontal Cortex Volume in Adults Reporting Childhood Emotional Maltreatment. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2010;68(9):832-8.
373. Normal Variation in Early Parental Sensitivity Predicts Child Structural Brain Development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1 oct 2015;54(10):824-831.e1.
374. van Harmelen AL, van Tol MJ, van der Wee NJA, Veltman DJ, Aleman A, Spinhoven P, et al. Reduced Medial Prefrontal Cortex Volume in Adults Reporting Childhood Emotional Maltreatment. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2010;68(9):832-8.
375. Oberle E, Schonert-Reichl KA. Social and Emotional Learning: Recent Research and Practical Strategies for Promoting Children's Social and Emotional Competence in Schools. In: Matson JL, éditeur. *Handbook of Social Behavior and Skills in Children* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 24 mai 2023]. p. 175-97. (Autism and Child Psychopathology Series). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-64592-6_11
376. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. août 2004;7(8):847-54.

377. Schore AN. Attachment and the regulation of the right brain. *Attach Hum Dev.* 1 avr 2000;2(1):23-47.
378. Pons-Lai G. Comprendre le développement de l'enfant grâce aux neurosciences. *Sages-Femmes.* 1 mars 2022;21(2):18-23.
379. McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev.* juill 2007;87(3):873-904.
380. Glover V, Capron L. Prenatal parenting. *Curr Opin Psychol.* juin 2017;15:66-70.
381. Lautarescu A, Craig MC, Glover V. Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. *Int Rev Neurobiol.* 2020;150:17-40.
382. Gross RS, Brown NM, Mendelsohn AL, Katzow MW, Arana MM, Messito MJ. Maternal Stress and Infant Feeding in Hispanic Families Experiencing Poverty. *Acad Pediatr.* 2022;22(1):71-9.
383. Garon-Carrier G. Le stress prénatal et le développement humain : une réponse adaptative à un environnement adverse ou un effet tératogène au développement de l'enfant ? *Devenir.* 2014;26(4):291-305.
384. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev.* août 2008;32(6):1073-86.
385. Barroso NE, Mendez L, Graziano PA, Bagner DM. Parenting Stress through the Lens of Different Clinical Groups: a Systematic Review & Meta-Analysis. *J Abnorm Child Psychol.* avr 2018;46(3):449-61.
386. Lin Y, Xu J, Huang J, Jia Y, Zhang J, Yan C, et al. Effects of prenatal and postnatal maternal emotional stress on toddlers' cognitive and temperamental development. *J Affect Disord.* 1 janv 2017;207:9-17.
387. Nagel EM, Howland MA, Pando C, Stang J, Mason SM, Fields DA, et al. Maternal Psychological Distress and Lactation and Breastfeeding Outcomes: a Narrative Review. *Clin Ther.* févr 2022;44(2):215-27.
388. Butler MS, Young SL, Tuthill EL. Perinatal depressive symptoms and breastfeeding behaviors: A systematic literature review and biosocial research agenda. *J Affect Disord.* 15 mars 2021;283:441-71.
389. Gila-Díaz A, Carrillo GH, López de Pablo ÁL, Arribas SM, Ramiro-Cortijo D. Association between Maternal Postpartum Depression, Stress, Optimism, and Breastfeeding Pattern in the First Six Months. *Int J Environ Res Public Health.* oct 2020;17(19):7153.
390. Walter MH, Abele H, Plappert CF. The Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Front Endocrinol.* 2021;12:742236.
391. Uvnäs Moberg K, Ekström-Bergström A, Buckley S, Massarotti C, Pajalic Z, Luegmair K, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during breastfeeding-A systematic review. *PloS One.* 2020;15(8):e0235806.
392. Fernandez-Vaz C, Gonzalez-Sanz JD. Cortisol, Maternal Stress, and Breastfeeding Rate at Hospital Discharge: A Systematic Review. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* déc 2022;17(12):984-93.

393. Boutet C, Vercueil L, Schelstraete C, Buffin A, Legros JJ. Ocytocine et stress de la mère au cours de la lactation en post-partum: L'ocytocine est-elle impliquée dans la confiance en soie de la mère allaitante ? Revue de la littérature. *Ann Endocrinol.* 1 juin 2006;67(3):214-23.
394. Heinrichs M, Neumann I, Ehlert U. Lactation and stress: protective effects of breast-feeding in humans. *Stress Amst Neth.* sept 2002;5(3):195-203.
395. Rahimi O. The importance of neonatal sleep care in Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Excell.* 10 mars 2014;2(1):83-98.
396. Chaput JP, Gray CE, Poitras VJ, Carson V, Gruber R, Birken CS, et al. Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in the early years (0-4 years). *BMC Public Health.* 20 nov 2017;17(Suppl 5):855.
397. Jiang F, VanDyke RD, Zhang J, Li F, Gozal D, Shen X. Effect of chronic sleep restriction on sleepiness and working memory in adolescents and young adults. *J Clin Exp Neuropsychol.* oct 2011;33(8):892-900.
398. Lo JC, Ong JL, Leong RLF, Gooley JJ, Chee MWL. Cognitive Performance, Sleepiness, and Mood in Partially Sleep Deprived Adolescents: The Need for Sleep Study. *Sleep.* 1 mars 2016;39(3):687-98.
399. Iemura A, Iwasaki M, Yamakawa N, Tomiwa K, Anji Y, Sakakihara Y, et al. Influence of sleep-onset time on the development of 18-month-old infants: Japan Children's cohort study. *Brain Dev.* avr 2016;38(4):364-72.
400. Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AMW, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WMM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep.* 1 nov 2011;34(11):1487-92.
401. Le Sommeil – Toupty.org [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://toupty.org/vous/les-fiches-pratiques-de-toupty/le-sommeil/>
402. Comment le sommeil évolue avec l'âge ? [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/comment-le-sommeil-evolue-avec-lage/>
403. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Inserm. [cité 7 août 2023]. Sommeil · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
404. Sommeil.org [Internet]. [cité 5 août 2023]. Les cycles du sommeil. Disponible sur: <https://www.sommeil.org/comprendre-le-sommeil/les-cycles-du-sommeil/>
405. Vandekerckhove M, Cluydts R. The emotional brain and sleep: an intimate relationship. *Sleep Med Rev.* août 2010;14(4):219-26.
406. Jiang F. Sleep and Early Brain Development. *Ann Nutr Metab.* 19 juin 2020;75(Suppl. 1):44-54.
407. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic Development of the Human Sleep-Dream Cycle: The prime role of « dreaming sleep » in early life may be in the development of the central nervous system. *Science.* 29 avr 1966;152(3722):604-19.
408. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine - E-Book: Expert Consult - Online and Print. Elsevier Health Sciences; 2010. 1804 p.

409. Cartwright RD. The role of sleep in changing our minds: a psychologist's discussion of papers on memory reactivation and consolidation in sleep. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 2004;11(6):660-3.
410. Inserm [Internet]. [cité 23 sept 2023]. Sommeil · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
411. Mindell JA, Sadeh A, Kohyama J, How TH. Parental behaviors and sleep outcomes in infants and toddlers: a cross-cultural comparison. *Sleep Med.* avr 2010;11(4):393-9.
412. Teti DM, Crosby B. Maternal depressive symptoms, dysfunctional cognitions, and infant night waking: the role of maternal nighttime behavior. *Child Dev.* 2012;83(3):939-53.
413. Ramamurthy MB, Sekartini R, Ruangdaraganon N, Huynh DHT, Sadeh A, Mindell JA. Effect of current breastfeeding on sleep patterns in infants from Asia-Pacific region. *J Paediatr Child Health.* août 2012;48(8):669-74.
414. Paul IM, Savage JS, Anzman-Frasca S, Marini ME, Mindell JA, Birch LL. INSIGHT Responsive Parenting Intervention and Infant Sleep. *Pediatrics.* juill 2016;138(1):e20160762.
415. Abdul Jafar NK, Tham EKH, Pang WW, Fok D, Chua MC, Teoh OH, et al. Association between breastfeeding and sleep patterns in infants and preschool children. *Am J Clin Nutr.* 1 déc 2021;114(6):1986-96.
416. Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr.* avr 2012;171(4):729-32.
417. Katzer D, Pauli L, Mueller A, Reutter H, Reinsberg J, Fimmers R, et al. Melatonin Concentrations and Antioxidative Capacity of Human Breast Milk According to Gestational Age and the Time of Day. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc.* nov 2016;32(4):NP105-10.
418. Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B, et al. Melatonin Levels in Preterm and Term Infants and Their Mothers. *Int J Mol Sci.* 27 avr 2019;20(9):2077.
419. Socaciu AI, Ionuț R, Socaciu MA, Ungur AP, Bârsan M, Chiorean A, et al. Melatonin, an ubiquitous metabolic regulator: functions, mechanisms and effects on circadian disruption and degenerative diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* déc 2020;21(4):465-78.
420. Normal Infant Sleep: Night Nursing's Importance | Psychology Today [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.psychologytoday.com/intl/blog/moral-landscapes/201303/normal-infant-sleep-night-nursings-importance>
421. Werth J, Atallah L, Andriessen P, Long X, Zwartkruis-Pelgrim E, Aarts RM. Unobtrusive sleep state measurements in preterm infants - A review. *Sleep Med Rev.* avr 2017;32:109-22.
422. Tham EK, Schneider N, Broekman BF. Infant sleep and its relation with cognition and growth: a narrative review. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:135-49.
423. Allen KA. Promoting and protecting infant sleep. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* oct 2012;12(5):288-91.
424. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* 8 janv 2014;81(1):12-34.

425. Friedrich M, Wilhelm I, Mölle M, Born J, Friederici AD. The Sleeping Infant Brain Anticipates Development. *Curr Biol.* 7 août 2017;27(15):2374-2380.e3.
426. Scher A. Continuity and change in infants' sleep from 8 to 14 months: a longitudinal actigraphy study. *Infant Behav Dev.* déc 2012;35(4):870-5.
427. Hill CM, Hogan AM, Karmiloff-Smith A. To sleep, perchance to enrich learning? *Arch Dis Child.* juill 2007;92(7):637-43.
428. Velten-Schurian K, Hautzinger M, Poets CF, Schlarb AA. Association between sleep patterns and daytime functioning in children with insomnia: the contribution of parent-reported frequency of night waking and wake time after sleep onset. *Sleep Med.* mars 2010;11(3):281-8.
429. Turnbull K, Reid GJ, Morton JB. Behavioral Sleep Problems and their Potential Impact on Developing Executive Function in Children. *Sleep.* 1 juill 2013;36(7):1077-84.
430. Astill RG, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJW. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull.* nov 2012;138(6):1109-38.
431. Cheng W, Rolls E, Gong W, Du J, Zhang J, Zhang XY, et al. Sleep duration, brain structure, and psychiatric and cognitive problems in children. *Mol Psychiatry.* août 2021;26(8):3992-4003.
432. Perdomo VL, Hofman WF, Talamini LM. Sleep Fosters Insight Into Real-Life Problems. *Arch Ital Biol.* 1 sept 2018;156(3):87-98.
433. Cai DJ, Mednick SA, Harrison EM, Kanady JC, Mednick SC. REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23 juin 2009;106(25):10130-4.
434. Ritter SM, Strick M, Bos MW, van Baaren RB, Dijksterhuis A. Good morning creativity: task reactivation during sleep enhances beneficial effect of sleep on creative performance. *J Sleep Res.* déc 2012;21(6):643-7.
435. Bernier A, Beauchamp MH, Bouvette-Turcot AA, Carlson SM, Carrier J. Sleep and cognition in preschool years: specific links to executive functioning. *Child Dev.* 2013;84(5):1542-53.
436. Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? *PLoS Biol.* 26 août 2008;6(8):e216.
437. Bernier A, Carlson SM, Bordeleau S, Carrier J. Relations between physiological and cognitive regulatory systems: infant sleep regulation and subsequent executive functioning. *Child Dev.* 2010;81(6):1739-52.
438. Hysing M, Harvey AG, Torgersen L, Ystrom E, Reichborn-Kjennerud T, Sivertsen B. Trajectories and predictors of nocturnal awakenings and sleep duration in infants. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* juin 2014;35(5):309-16.
439. Palmer CA, Alfano CA. Sleep and emotion regulation: An organizing, integrative review. *Sleep Med Rev.* févr 2017;31:6-16.
440. Cremone A, de Jong DM, Kurdziel LBF, Desrochers P, Sayer A, LeBourgeois MK, et al. Sleep Tight, Act Right: Negative Affect, Sleep and Behavior Problems During Early Childhood. *Child Dev.* mars 2018;89(2):e42-59.

441. Pisch M, Wiesemann F, Karmiloff-Smith A. Infant wake after sleep onset serves as a marker for different trajectories in cognitive development. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(2):189-98.
442. Friedrich M, Wilhelm I, Born J, Friederici AD. Generalization of word meanings during infant sleep. *Nat Commun*. 29 janv 2015;6(1):6004.
443. Seehagen S, Konrad C, Herbert JS, Schneider S. Timely sleep facilitates declarative memory consolidation in infants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 févr 2015;112(5):1625-9.
444. Horváth K, Liu S, Plunkett K. A Daytime Nap Facilitates Generalization of Word Meanings in Young Toddlers. *Sleep*. 1 janv 2016;39(1):203-7.
445. Giganti F, Arzilli C, Conte F, Toselli M, Viggiano MP, Ficca G. The effect of a daytime nap on priming and recognition tasks in preschool children. *Sleep*. 1 juin 2014;37(6):1087-93.
446. Sun W, Li SX, Jiang Y, Xu X, Spruyt K, Zhu Q, et al. A Community-Based Study of Sleep and Cognitive Development in Infants and Toddlers. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 juin 2018;14(6):977-84.
447. Scher A. Infant sleep at 10 months of age as a window to cognitive development. *Early Hum Dev*. mars 2005;81(3):289-92.
448. Touchette E, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep*. sept 2007;30(9):1213-9.
449. Tarullo AR, Balsam PD, Fifer WP. Sleep and Infant Learning. *Infant Child Dev*. 1 janv 2011;20(1):35-46.
450. Ravid S, Afek I, Suraiya S, Shahar E, Pillar G. Sleep disturbances are associated with reduced school achievements in first-grade pupils. *Dev Neuropsychol*. 2009;34(5):574-87.
451. Liu J, Zhou G, Wang Y, Ai Y, Pinto-Martin J, Liu X. Sleep problems, fatigue, and cognitive performance in Chinese kindergarten children. *J Pediatr*. sept 2012;161(3):520-525.e2.
452. Kocevská D, Muetzel RL, Luik AI, Luijk MPCM, Jaddoe VW, Verhulst FC, et al. The Developmental Course of Sleep Disturbances Across Childhood Relates to Brain Morphology at Age 7: The Generation R Study. *Sleep*. 1 janv 2017;40(1):zsw022.
453. Taki Y, Hashizume H, Thyreau B, Sassa Y, Takeuchi H, Wu K, et al. Sleep duration during weekdays affects hippocampal gray matter volume in healthy children. *NeuroImage*. 1 mars 2012;60(1):471-5.
454. Buchmann A, Ringli M, Kurth S, Schaerer M, Geiger A, Jenni OG, et al. EEG Sleep Slow-Wave Activity as a Mirror of Cortical Maturation. *Cereb Cortex*. 1 janv 2011;21(3):607-15.
455. Sportiche N, Suntsova N, Methippara M, Bashir T, Mitrani B, Szymusiak R, et al. Sustained sleep fragmentation results in delayed changes in hippocampal-dependent cognitive function associated with reduced dentate gyrus neurogenesis. *Neuroscience*. 29 sept 2010;170(1):247-58.
456. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*. 1 juill 2011;34(7):845-58.
457. Gibson R, Elder D, Gander P. Actigraphic sleep and developmental progress of one-year-old infants. *Sleep Biol Rhythms*. 1 avr 2012;10(2):77-83.

458. Hupbach A, Gomez RL, Bootzin RR, Nadel L. Nap-dependent learning in infants. *Dev Sci*. nov 2009;12(6):1007-12.
459. Brack W, Escher BI, Müller E, Schmitt-Jansen M, Schulze T, Slobodnik J, et al. Towards a holistic and solution-oriented monitoring of chemical status of European water bodies: how to support the EU strategy for a non-toxic environment? *Environ Sci Eur*. 4 sept 2018;30(1):33.
460. Nickerson K. Environmental Contaminants in Breast Milk. *J Midwifery Womens Health*. 1 janv 2006;51(1):26-34.
461. Ulaszewska MM, Zuccato E, Davoli E. PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in human milk and estimation of infants' daily intake: A review. *Chemosphere*. 1 avr 2011;83(6):774-82.
462. Fång J, Nyberg E, Winnberg U, Bignert A, Bergman Å. Spatial and temporal trends of the Stockholm Convention POPs in mothers' milk — a global review. *Environ Sci Pollut Res*. 1 juin 2015;22(12):8989-9041.
463. Cherkani-Hassani A, Ghanname I, Benitez-Rexach AM, Mouane N. Systematic Review of the Literature of Factors Affecting the Exposure and the Levels of Lead in Human Breast Milk. In: de Voogt P, éditeur. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 252* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 18 août 2023]. p. 97-129. (Reviews of Environmental Contamination and Toxicology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/398_2019_32
464. Mercogliano R, Santonicola S. Investigation on bisphenol A levels in human milk and dairy supply chain: A review. *Food Chem Toxicol*. 1 avr 2018;114:98-107.
465. Pour SH, Mahmoudi S, Masoumi S, Rezaie S, Barac A, Ranjbaran M, et al. Aflatoxin M1 contamination level in Iranian milk and dairy products: a systematic review and meta-analysis. *World Mycotoxin J*. 6 févr 2020;13(1):67-82.
466. Lehmann GM, LaKind JS, Davis MH, Hines EP, Marchitti SA, Alcalá C, et al. Environmental Chemicals in Breast Milk and Formula: Exposure and Risk Assessment Implications. *Environ Health Perspect*. 126(9):096001.
467. Awad R, Zhou Y, Nyberg E, Namazkar S, Yongning W, Xiao Q, et al. Emerging per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human milk from Sweden and China. *Environ Sci Process Impacts*. 2020;22(10):2023-30.
468. van den Berg M, Kypke K, Kotz A, Tritscher A, Lee SY, Magulova K, et al. WHO/UNEP global surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in human milk and benefit–risk evaluation of breastfeeding. *Arch Toxicol*. 2017;91(1):83-96.
469. Thompson LA, Darwish WS. Environmental Chemical Contaminants in Food: Review of a Global Problem. *J Toxicol*. 1 janv 2019;2019:e2345283.
470. Chi ZH, Goodyer CG, Hales BF, Bayen S. Characterization of different contaminants and current knowledge for defining chemical mixtures in human milk: A review. *Environ Int*. 1 janv 2023;171:107717.
471. Huang S, Qi Z, Ma S, Li G, Long C, Yu Y. A critical review on human internal exposure of phthalate metabolites and the associated health risks. *Environ Pollut*. 15 juin 2021;279:116941.

472. Acharya N, Gautam B, Subbiah S, Rogge MM, Anderson TA, Gao W. Polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk of obese vs normal women: Infant exposure and risk assessment. *Sci Total Environ.* 10 juin 2019;668:658-67.
473. Rovira J, Martínez MÁ, Mari M, Cunha SC, Fernandes JO, Marmelo I, et al. Mixture of environmental pollutants in breast milk from a Spanish cohort of nursing mothers. *Environ Int.* 1 août 2022;166:107375.
474. Krauthacker B, Reiner E, Votava-Raić A, Tješić-Drinković D, Batinić D. Organochlorine pesticides and PCBs in human milk collected from mothers nursing hospitalized children. *Chemosphere.* 1 juill 1998;37(1):27-32.
475. Dórea JG, Bezerra VLVA, Fajon V, Horvat M. Speciation of methyl- and ethyl-mercury in hair of breastfed infants acutely exposed to thimerosal-containing vaccines. *Clin Chim Acta.* 17 août 2011;412(17):1563-6.
476. Magueresse-Battistoni BL, Vidal H, Naville D. Exposition maternelle aux polluants et altération de la santé métabolique à l'âge adulte. *médecine/sciences.* 1 janv 2016;32(1):51-6.
477. Demeneix B. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection.
478. nationale A. Assemblée nationale. [cité 20 août 2023]. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement en conclusion des travaux de la mission d'information commune sur les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants en plastique (Mme Laurianne Rossi et Mme Claire Pitollat). Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/micendocri/l15b2483_rapport-information
479. Do RP, Stahlhut RW, Ponzi D, Vom Saal FS, Taylor JA. Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetuses. *Reprod Toxicol Elmsford N.* déc 2012;34(4):614-21.
480. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, et al. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 11 févr 2015;14:13.
481. Hill CE, Myers JP, Vandenberg LN. Nonmonotonic Dose-Response Curves Occur in Dose Ranges That Are Relevant to Regulatory Decision-Making. *Dose-Response Publ Int Hormesis Soc.* 2018;16(3):1559325818798282.
482. National Toxicology Program. NTP Research Report on the CLARITY-BPA Core Study: A Perinatal and Chronic Extended-Dose-Range Study of Bisphenol A in Rats: Research Report 9 [Internet]. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2018 [cité 20 août 2023]. (NTP Research Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543883/>
483. Mont évil M, Acevedo N, Schaeberle CM, Bharadwaj M, Fenton SE, Soto AM. A Combined Morphometric and Statistical Approach to Assess Nonmonotonicity in the Developing Mammary Gland of Rats in the CLARITY-BPA Study. *Environ Health Perspect.* 128(5):057001.
484. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 3 juin 2005;308(5727):1466-9.
485. Chavatte-Palmer P, Vialard F, Tarrade A, Dupont C, Duranthon V, Lévy R. DOHaD et programmation pré- et péri-conceptionnelle. *médecine/sciences.* 1 janv 2016;32(1):57-65.

486. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 27 juin 2012;11:42.
487. Criswell R, Crawford KA, Bucinca H, Romano ME. Endocrine-disrupting chemicals and breastfeeding duration: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. déc 2020;27(6):388-95.
488. Tran NN, Pham TT, Ozawa K, Nishijo M, Nguyen ATN, Tran TQ, et al. Impacts of Perinatal Dioxin Exposure on Motor Coordination and Higher Cognitive Development in Vietnamese Preschool Children: A Five-Year Follow-Up. *PLoS ONE*. 29 janv 2016;11(1):e0147655.
489. Kao CC, Que DE, Bongo SJ, Tayo LL, Lin YH, Lin CW, et al. Residue Levels of Organochlorine Pesticides in Breast Milk and Its Associations with Cord Blood Thyroid Hormones and the Offspring's Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. avr 2019;16(8):1438.
490. Schreiber T, Gassmann K, G ötz C, H übenthal U, Moors M, Krause G, et al. Polybrominated Diphenyl Ethers Induce Developmental Neurotoxicity in a Human in Vitro Model: Evidence for Endocrine Disruption. *Environ Health Perspect*. avr 2010;118(4):572-8.
491. Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, Fornis J, Grimalt JO, Torrent M, et al. Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4years of age. *Environ Int*. 1 avr 2011;37(3):605-11.
492. Fonnum F, Mariussen E. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants. *J Neurochem*. 2009;111(6):1327-47.
493. Christelle. AA 32 : Lait maternel et pollution [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.illfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/allaiter-aujourd-hui-extraits/1113-32-lait-maternel-et-pollution>
494. Les perturbateurs endocriniens - Environnement [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens>
495. Jansen A, Lyche JL, Polder A, Aaseth J, Skaug MA. Increased blood levels of persistent organic pollutants (POP) in obese individuals after weight loss-A review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2017;20(1):22-37.
496. Peralta-Videa JR, Lopez ML, Narayan M, Saupe G, Gardea-Torresdey J. The biochemistry of environmental heavy metal uptake by plants: Implications for the food chain. *Int J Biochem Cell Biol*. 1 août 2009;41(8):1665-77.
497. Solomon GM, Weiss PM. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ Health Perspect*. juin 2002;110(6):A339-347.
498. Rebelo FM, Caldas ED. Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environ Res*. nov 2016;151:671-88.
499. Carignan CC, Karagas MR, Punshon T, Gilbert-Diamond D, Cottingham KL. Contribution of breast milk and formula to arsenic exposure during the first year of life in a US prospective cohort. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. sept 2016;26(5):452-7.
500. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2023 [cité 17 août 2023]. Environmental exposures and toxicants. Disponible sur:

<https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/environmental-exposures/index.html>

501. Mead MN. Contaminants in Human Milk: Weighing the Risks against the Benefits of Breastfeeding. *Environ Health Perspect.* oct 2008;116(10):A426-34.
502. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2009;49(1):112-25.
503. Ruffinengo E. WECF France. 2015 [cité 17 août 2023]. Le lait maternel peut contenir des produits chimiques, mais ses avantages l'emportent sur les risques. Disponible sur: <https://wecf-france.org/le-lait-maternel-peut-contenir-des-produits-chimiques-mais-ses-avantages-lemportent-sur-les-risques/>
504. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* oct 1999;70(4):525-35.
505. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* déc 2015;104:14-9.
506. Pang WW, Tan PT, Cai S, Fok D, Chua MC, Lim SB, et al. Nutrients or nursing? Understanding how breast milk feeding affects child cognition. *Eur J Nutr.* mars 2020;59(2):609-19.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : BELGOT
Prénom : Ines

Titre de la thèse :

LES IMPACTS DU LAIT MATERNEL SUR LE DEVELOPPEMENT COGNITIF DE
L'ENFANT ; L'ALLAITEMENT MATERNEL REND-T-IL PLUS INTELLIGENT ?

Mots-clés : Allaitement, substitution à l'allaitement, santé de l'enfant, développement psychomoteur et psychoaffectif, immunité, microbiote intestinal, 1000 premiers jours, fonctions cognitives, stades de développement de l'intelligence, sommeil, polluants, conseils officine,

Résumé : La thèse examine les effets du lait maternel sur le développement cognitif de l'enfant et explore la question de savoir si l'allaitement maternel contribue à rendre l'enfant plus intelligent. Les recherches montrent que le lait maternel offre une nutrition optimale et contient des nutriments essentiels, tels que les acides gras, qui favorisent le développement du cerveau des nourrissons. Bien que l'allaitement maternel ne soit pas la seule variable qui influence l'intelligence, il est évident qu'il joue un rôle important dans le soutien du développement cognitif précoce et peut contribuer à des performances cognitives supérieures à long terme. Cependant, il est important de noter que l'intelligence est multifactorielle, et d'autres facteurs, tels que l'éducation et l'environnement, jouent également un rôle essentiel dans le développement intellectuel de l'enfant.

Membres du jury :

Président : Mr. Damien CUNY, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mme Hélène CARRIÉ, Docteur en pharmacie, Maître de conférences des Universités, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme Célia CALOONE, Docteur en Pharmacie, Pharmacien adjoint, à Lille