



**HAL**  
open science

# Déterminants nutritionnels précoces du neurodéveloppement des enfants de l'étude EDEN : rôle des acides gras polyinsaturés

Jonathan Bernard

► **To cite this version:**

Jonathan Bernard. Déterminants nutritionnels précoces du neurodéveloppement des enfants de l'étude EDEN : rôle des acides gras polyinsaturés. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA11T095 . tel-00986264

**HAL Id: tel-00986264**

**<https://theses.hal.science/tel-00986264v1>**

Submitted on 2 May 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année : 2013

N° |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

THÈSE DE DOCTORAT  
EN ÉPIDÉMIOLOGIE

---

**DÉTERMINANTS NUTRITIONNELS PRÉCOCES DU NEURODÉVELOPPEMENT**  
**DES ENFANTS DE L'ÉTUDE EDEN**  
**RÔLE DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS**

---

**JONATHAN BERNARD**

Thèse codirigée par MARIE-ALINE CHARLES et BARBARA HEUDE

Soutenue publiquement le 18 décembre 2013

**JURY**

JEAN BOUYER	DR, INSERM LE KREMLIN BICÊTRE	PRÉSIDENT
CLAUDINE BERR	DR, INSERM MONTPELLIER	RAPPORTEUSE
ALEXANDRE LAPILLONNE	PU-PH, UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES	RAPPORTEUR
SYLVAINÉ CORDIER	DR, INSERM RENNES	EXAMINATRICE
FRANCK RAMUS	DR, ENS PARIS	EXAMINATEUR
MARIE-ALINE CHARLES	DR, INSERM VILLEJUIF	CODIRECTRICE DE THÈSE
BARBARA HEUDE	CR, INSERM VILLEJUIF	CODIRECTRICE DE THÈSE



*« Gardons-nous de dire qu'il y a des lois dans la nature. Il n'y a que des nécessités : il n'y a là personne qui commande, personne qui obéit, personne qui enfreint. Lorsque vous saurez qu'il n'y a point de fins, vous saurez aussi qu'il n'y a point de hasard : car ce n'est qu'à côté d'un monde de fins que le mot « hasard » a un sens. »*

Friedrich NIETZSCHE, *Le Gai Savoir*



## REMERCIEMENTS

---

L'aboutissement de cette thèse résulte des contributions de collaborateurs, ainsi que du concours de personnes qui ont permis qu'elle soit menée à bien dans un environnement favorable. Je souhaite les remercier pour leurs conseils, leur soutien et leur amitié.

Ma gratitude s'adresse en premier lieu à mes deux directrices de thèse, Marie-Aline Charles et Barbara Heude, pour la confiance qu'elles ont toujours su m'accorder tout au long de ce travail. J'ai apprécié leur disponibilité et leur bienveillante attention qui ont permis d'instaurer une ambiance de travail idéale pour l'apprentissage du raisonnement épidémiologique et pour le développement de mes compétences en statistiques. Armées d'un savant mélange de profondeur d'analyse et d'esprit de synthèse, elles ont contribué à maintenir mon enthousiasme intact. Aussi, je les félicite pour avoir brillamment su canaliser mon inconstante rigueur et ma propension à me disperser. Je leur exprime ici d'infinis remerciements à la hauteur de l'estime scientifique et humaine que je leur porte.

Je remercie tout autant Maria De Agostini, dont l'encadrement s'est apparenté à celui d'une troisième directrice de thèse. Son point de vue de neuropsychologue a été essentiel sur les questions liées au développement de l'enfant. Au-delà, ses commentaires ont toujours soulevé des questions fondamentales et ont été décisifs dans la conduite de ces travaux. Enfin, son caractère latin et son espièglerie auront aussi contribué à une excellente ambiance de travail.

Je souhaite ensuite remercier deux collaboratrices : Monique Kaminski, dont les pertinentes remarques ont permis d'approfondir nos réflexions épidémiologiques et d'orienter ces travaux ; et Martine Armand pour la réalisation des analyses biologiques du colostrum, son expertise sur les lipides, sa relecture critique du manuscrit, ainsi que pour les rayons de soleil délivrés *via* son accent provençal.

Je suis infiniment reconnaissant envers celles et ceux qui ont aussi contribué à la qualité des données de l'étude EDEN. Tout d'abord, merci à l'ensemble des investigateurs ainsi qu'aux familles participantes. Merci ensuite aux sages-femmes et aux psychologues de Poitiers et Nancy, pour le suivi des enfants et leur accueil lors de mes visites. Comment ne pas remercier Anne Forhan pour son exceptionnelle disponibilité et son admirable travail de gestion des bases de données. Enfin, merci à Josiane Sahuquillo, Blandine de Lauzon-Guillain, Peggy Drouillet, Nolwenn Regnault, Aisha Betoko, Mercedes Bonet, Laetitia Marchand, Toni Alfaiate et Cyrielle Garcia.

Je remercie Claudine Berr et Alexandre Lapillonne d'avoir accepté d'évaluer mon manuscrit, ainsi que Sylvaine Cordier et Franck Ramus de compléter la composition du jury. Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers Jean Bouyer qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Merci à l'Université Paris Sud et à l'École Doctorale de Santé Publique de m'avoir permis de réaliser ces travaux en m'attribuant un contrat doctoral. Un grand merci aussi à Audrey Bourgeois pour son amabilité et sa disponibilité dans le suivi des doctorants.

Un immense merci à l'ensemble des membres de l'équipe 10 du CESP pour l'excellente ambiance au quotidien. Un merci tout spécial à Édith pour sa bonne humeur, son énergie, son efficacité et son dévouement dans toutes ses missions, bref merci d'être un pilier indispensable de l'équipe. Un grand merci à Pauline pour avoir supporté à la fois mon humeur et les conditions musicales et climatiques de

notre bureau. Je garderai aussi d'excellents souvenirs des longs débats du midi, des distrayantes pauses-café, et autres bons moments partagés avec Yves Akoli Koudou (ah ah ah !), Ibrahima Diouf (tenant à mes oreilles, j'espère honorer la coutume), Aisha Betoko (yako !), Jérémie Botton, Fabienne Khoury (yalla !), Sophie Carles, Madalina Jacota, Wen Lan Yuan, Fanny Rancière (pour tous ses bons conseils), Jean Kaboré, Manik Kadawathagedara, Julie de Chefdebien (arriba !) et les stagiaires qui se sont succédé dans l'équipe. Merci et bon courage à tous pour la suite.

Les activités scientifiques, associatives et sportives du CESP et de l'ED420 m'ont donné l'occasion de faire de sympathiques rencontres, qui se sont naturellement prolongées au-delà de leur cadre initial. Merci à Thérèse Truong avec qui j'ai représenté les doctorants et postdoctorants au Conseil du CESP. Merci à Kévin Jean et Élise Marsicano pour l'organisation des séminaires des Docs/Postdocs du CESP. Merci aux membres de l'association Doc 4'20, notamment Stefanie Schütte, Émilie Cordina-Duverger, Marc Delord et Kévin Jean, lancés avec moi dans cette expérience. Merci à Guy-Marino Hinnouho pour ses passes décisives millimétrées. Merci enfin à Oriane Dumas, Margarita Moreno Betancur, Elsa Cécilia-Joseph, Fanny Leroy, Margaux Sanchez, Annabelle Bedard, Ismail Ahmed, Richard Tuligenga, Pascale Lissouba, Hermann Nabi, Marine Azevedo, Lucile Malard, Fanny Artaud et Marie Murcia, avec qui j'ai eu le plaisir de passer de très bons moments.

En s'éloignant de Villejuif et en remontant un peu dans le temps, je tiens à remercier ceux qui ont renforcé ma détermination à me diriger vers la recherche en épidémiologie. Je pense à Florent Pantin de l'INRA Montpellier qui m'a fait découvrir le monde de la recherche. Je pense ensuite à Patrick Pasquet, Rihlat Said-Mohamed et Emmanuel Cohen, qui m'ont ouvert à l'épidémiologie nutritionnelle lors de mon stage de master 2 à Yaoundé avec le MNHN. Je pense enfin à Jacques Berger et Yves Martin-Prével de l'IRD Montpellier, pour leurs conseils avisés après le master, ainsi qu'à Annick Fontbonne qui m'a gentiment recommandé auprès de Marie-Aline. Je n'oublie pas non plus l'ensemble des enseignants qui m'ont marqué durant mon parcours scolaire et universitaire, qu'il serait bien trop long d'énumérer mais que je remercie néanmoins.

Un merci *cordial* à mes amis, qu'ils aient été rencontrés sur les bancs de l'université ou sur les tartans de Montpellier ou d'Ivry sur Seine, tous ont été des soutiens forts, des sources d'inspiration, de réflexion et de surpassement, des pourvoyeurs de joies et de bien-être, autant d'éléments indispensables à mon équilibre.

Pour finir, je souhaite adresser de tendres remerciements à Tamara, présente à chaque instant, ainsi qu'à ma famille. Je pense particulièrement à Jennifer, pour la relecture minutieuse du manuscrit, et à Fabien, pour les échanges endiablés et les visites du jardin. Je n'oublie pas Rachel et Moïse qui m'inspirent tout autant. Enfin, j'exprime mon infinie reconnaissance à mes parents pour leur confiance permanente et leur soutien sans faille. Merci d'avoir stimulé ma curiosité scientifique et développé mon esprit-critique, autant d'attributs qui ont été décisifs dans mon parcours universitaire. Avec du recul, j'ai pris conscience de ces petits riens qui additionnés m'ont conduit peu à peu vers mes intérêts de recherche actuels.

### ARTICLES PUBLIÉS

**BERNARD, J. Y.**, DE AGOSTINI, M., FORHAN, A., ALFAIATE, T., BONET, M., CHAMPION, V., KAMINSKI, M., DE LAUZON-GUILLAIN, B., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. 2013. Breastfeeding Duration and Cognitive Development at 2 and 3 Years of Age in the EDEN Mother-Child Cohort. *J Pediatr*, 163, 36-42.

**BERNARD, J. Y.**, DE AGOSTINI, M., FORHAN, A., DE LAUZON-GUILLAIN, B., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. 2013. The Dietary n6:n3 Fatty Acid Ratio during Pregnancy Is Inversely Associated with Child Neurodevelopment in the EDEN Mother-Child Cohort. *J Nutr*, 143, 1481-1488.

### ARTICLES EN PRÉPARATION

**BERNARD, J. Y.**, ARMAND, M., GARCIA, C., FORHAN, A., DE AGOSTINI, M., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. Polyunsaturated Fatty Acids in Colostrum and Cognitive Development in Breastfed Children of the EDEN Mother-Child Cohort. En rédaction pour *Paediatric and Perinatal Epidemiology*

ARMAND, M., **BERNARD, J. Y.**, GARCIA, C., FORHAN, A., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. Associations of maternal fatty acids intake during late pregnancy with colostrum levels. En rédaction pour *American Journal of Clinical Nutrition*

PEYRE, H., **BERNARD, J. Y.**, FOHRAN, A., CHARLES, M., DE AGOSTINI, M., HEUDE, B. & RAMUS, F. Predicting Changes in Language Skills between 2 and 3 years in the EDEN Mother-Child Cohort. Soumis à *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.

### ARTICLE INVITÉ

**BERNARD, J. Y.**, DE AGOSTINI, M., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. 2013. Association entre durée d'allaitement maternel et développement cognitif: l'étude EDEN. *Nutrition & Endocrinologie*, 11, 74-77.

### COMMUNICATIONS ORALES EN CONGRÈS

**BERNARD, J. Y.**, DE AGOSTINI, M., FORHAN, A., CHAMPION, V., KAMINSKI, M., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. Maternal fatty acids intake during pregnancy and later child cognitive development in the EDEN mother-child cohort study. *Fourth Congress of the European Academy of Paediatric*

*Societies* (2012), Istanbul, Turkey, October 5-9. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97 (Suppl 2):A60.

**BERNARD, J. Y.,** DE AGOSTINI, M., FORHAN, A., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. Polyunsaturated fatty acids intake during pregnancy and child psychomotor development: results from the EDEN mother-child cohort study. *Colloque Fondateur de la Société Francophone des Origines Développementales de la Santé* (2012), Paris, France, 8-9 novembre. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2013;4 (Suppl 1):S19, O1.

**BERNARD, J. Y.,** DE AGOSTINI, M., FORHAN, A., GARCIA, C., BONET-SEMENAS, M., MARCHAND, L., BLONDEL, B., CHAMPION, V., KAMINSKI, M., ARMAND, M., DE LAUZON-GUILLAIN, B., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. Composition du colostrum en acides gras polyinsaturés et développement cognitif des enfants allaités de la cohorte mère-enfant EDEN. *10e Journées Francophones de Nutrition* (2012), Lyon, France, 12-14 décembre. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 2012 ;47 (hors série 2):S29, O14.

## COMMUNICATIONS AFFICHÉES EN CONGRÈS

**BERNARD, J. Y.,** DE AGOSTINI, M., FORHAN, A., ALFAIATE, T., BONET, M., MARCHAND, L., BLONDEL, B., CHAMPION, V., KAMINSKI, M., DE LAUZON-GUILLAIN, B., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. Duration of breastfeeding and child neurodevelopment: results of the EDEN mother-child cohort. *Seventh World Congress on Developmental Origins of Health and Disease* (2011), Portland, OR, September 18-21. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2011;2 (Suppl 1):S44, PI-036.

**BERNARD, J. Y.,** DE AGOSTINI, M., FORHAN, A., GARCIA, C., BONET, M., KAMINSKI, M., DE LAUZON-GUILLAIN, B., ARMAND, M., CHARLES, M. A. & HEUDE, B. Polyunsaturated fatty acids in colostrum and cognitive development in breastfed children of the EDEN mother-child cohort study. *Fourth Congress of the European Academy of Paediatric Societies* (2012), Istanbul, Turkey, October 5-9.

## AUTRE VALORISATION

“*L’allaitement, bon pour le cerveau*”, Actualité Inserm du 23 janvier 2013, accessible en ligne : <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/l-allaitement-bon-pour-le-cerveau>

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>5</b>
<b>VALORISATION SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>7</b>
ARTICLES PUBLIÉS .....	7
ARTICLES EN PRÉPARATION .....	7
ARTICLE INVITÉ .....	7
COMMUNICATIONS ORALES EN CONGRÈS .....	7
COMMUNICATIONS AFFICHÉES EN CONGRÈS .....	8
AUTRE VALORISATION .....	8
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>15</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....	<b>19</b>
<b>CHAPITRE 1 : ÉTAT DE LA QUESTION</b> .....	<b>21</b>
1.1 LE NEURODÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT ET SES DÉTERMINANTS .....	23
1.2 RÔLE DE L'ALIMENTATION PRÉCOCE .....	25
1.3 LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS .....	28
1.3.1 NOMENCLATURE ET SYNTHÈSE BIOCHIMIQUE .....	28
1.3.2 FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES .....	31
1.3.3 SOURCES ALIMENTAIRES .....	32
1.3.4 RECOMMANDATIONS EN POPULATION .....	33
1.4 ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET NEURODÉVELOPPEMENT .....	36
1.5 APPORT POTENTIEL DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE .....	39
1.6 OBJECTIFS .....	40
<b>CHAPITRE 2 : L'ÉTUDE EDEN</b> .....	<b>41</b>
2.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET OBJECTIF .....	43
2.2 PROTOCOLE D'ÉTUDE : INCLUSION ET SUIVI .....	44

2.3	DONNÉES UTILISÉES.....	47
2.3.1	EXPOSITIONS NUTRITIONNELLES PRÉCOCES .....	47
2.3.2	ÉVALUATION DU NEURODÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT .....	54
2.3.3	AUTRES FACTEURS D'INTÉRÊT .....	60
2.4	SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE .....	64
2.4.1	SUR LA BASE DU SUIVI ENTRE L'INCLUSION ET 3 ANS .....	64
2.4.2	SUR LA BASE DES DONNÉES DE NEURODÉVELOPPEMENT DISPONIBLES.....	64
2.5	DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	65
2.5.1	CARACTÉRISTIQUES DES COUPLES MÈRE-ENFANT SUIVIS À 2 ET 3 ANS.....	65
2.5.2	ÉVALUATIONS DU NEURODÉVELOPPEMENT .....	66
2.6	CONCLUSION.....	69
<b>CHAPITRE 3 : ALLAITEMENT MATERNEL ET NEURODÉVELOPPEMENT.....</b>		<b>71</b>
3.1	INTRODUCTION .....	73
3.2	OBJECTIFS SPÉCIFIQUES.....	76
3.3	MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	76
3.3.1	VARIABLES UTILISÉES .....	76
3.3.2	ANALYSES STATISTIQUES.....	77
3.3.3	SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE.....	79
3.4	RÉSULTATS .....	79
3.4.1	ALLAITEMENT MATERNEL DANS L'ÉTUDE EDEN .....	79
3.4.2	ALLAITEMENT ET COVARIABLES ASSOCIÉES .....	81
3.4.3	ALLAITEMENT MATERNEL ET NEURODÉVELOPPEMENT .....	83
3.4.4	LISSAGE PAR B-SPLINES CUBIQUES ET TEST DE L'ÉCART À LA LINÉARITÉ .....	88
3.4.5	AUTRES DÉTERMINANTS ASSOCIÉS AU NEURODÉVELOPPEMENT.....	90
3.5	DISCUSSION.....	92
3.5.1	SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.....	92
3.5.2	COMPARAISON À LA LITTÉRATURE EXISTANTE.....	92
3.5.3	FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE .....	95
3.5.4	PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE.....	97
3.6	CONCLUSION.....	98
<b>CHAPITRE 4 : APPORTS NUTRITIONNELS PRÉNATALS EN ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET NEURODÉVELOPPEMENT .....</b>		<b>99</b>
4.1	INTRODUCTION .....	101
4.2	OBJECTIFS SPÉCIFIQUES.....	103

4.3 MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	103
4.3.1 VARIABLES UTILISÉES .....	103
4.3.2 ANALYSES STATISTIQUES.....	104
4.3.3 SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE.....	105
4.4 RÉSULTATS .....	106
4.4.1 APPORTS NUTRITIONNELS PENDANT LA GROSSESSE DES MÈRES ALLAITANTES ET NON ALLAITANTES .....	106
4.4.2 COVARIABLES MATERNELLES ASSOCIÉES À L'APPORT NUTRITIONNEL EN AGPI.....	107
4.4.3 APPORTS NUTRITIONNELS EN AGPI PENDANT LA GROSSESSE ET NEURODÉVELOPPEMENT.....	108
4.4.4 INTERACTION AVEC L'ALLAITEMENT MATERNEL.....	112
4.4.5 UTILISATION DE MATIÈRES GRASSES ALIMENTAIRES ET NEURODÉVELOPPEMENT .....	118
4.5 DISCUSSION .....	121
4.5.1 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.....	121
4.5.2 COMPARAISON À LA LITTÉRATURE EXISTANTE.....	121
4.5.3 FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE .....	124
4.5.4 PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE.....	127
4.6 CONCLUSION.....	128
<b>CHAPITRE 5 : TENEURS DU COLOSTRUM EN ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET NEURODÉVELOPPEMENT .....</b>	<b>131</b>
5.1 INTRODUCTION .....	133
5.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES .....	135
5.3 MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	135
5.3.1 VARIABLES UTILISÉES .....	135
5.3.2 ANALYSES STATISTIQUES.....	136
5.3.3 SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE.....	138
5.4 RÉSULTATS .....	139
5.4.1 STATISTIQUES DESCRIPTIVES .....	139
5.4.2 COVARIABLES ASSOCIÉES À LA COMPOSITION DU COLOSTRUM .....	143
5.4.3 COMPOSITION DU COLOSTRUM ET NUTRITION MATERNELLE .....	147
5.4.4 COMPOSITION DU COLOSTRUM ET UTILISATION DE MATIÈRES GRASSES ALIMENTAIRES .....	149
5.4.5 COMPOSITION DU COLOSTRUM ET NEURODÉVELOPPEMENT .....	151
5.4.6 PRISE EN COMPTE DE L'EXPOSITION PRÉNATALE .....	156
5.4.7 INTERACTION ENTRE LA DURÉE D'ALLAITEMENT ET LES AGPI DU COLOSTRUM.....	158
5.5 DISCUSSION .....	159
5.5.1 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.....	159
5.5.2 COMPARAISON À LA LITTÉRATURE EXISTANTE.....	159

5.5.3 FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE .....	161
5.5.4 PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE .....	163
5.6 CONCLUSION .....	164
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>165</b>
SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.....	167
FORCES ET LIMITES MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉTUDE.....	168
PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE.....	174
PERSPECTIVES DE RECHERCHE.....	178
PERSPECTIVES DE SANTÉ PUBLIQUE.....	179
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>183</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>209</b>
A- EXTRAITS DE QUESTIONNAIRES DE L'ÉTUDE EDEN .....	211
B- REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA RELATION ENTRE ALLAITEMENT MATERNEL ET NEURODÉVELOPPEMENT .....	251
C- RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES .....	261
D- PUBLICATIONS.....	273
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>297</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>298</b>

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1.1 : Composition moyenne en acides gras (en %) d'huiles végétales .....	32
Tableau 1.2 : Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés en France .....	34
Tableau 1.3 : Recommandations nutritionnelles journalières en France (Anses), en Europe (ESPGHAN) pour les apports en AGPI dans les formules infantiles pour les nourrissons nés à terme .....	36
Tableau 2.1 : Liste des acides gras identifiés dans le colostrum .....	53
Tableau 2.2 : Synthèse des données d'évaluation du neurodéveloppement à 2 et 3 ans .....	59
Tableau 2.3 : Comparaison des couples mère-enfant suivis et non suivis à 3 ans.....	66
Tableau 2.4 : Statistiques descriptives des scores des évaluations du neurodéveloppement à 2 et 3 ans .....	67
Tableau 2.5 : Corrélations de Spearman entre les scores des enfants ayant toutes les évaluations du neurodéveloppement à 2 et 3 ans complètes.....	68
Tableau 3.1 : Caractéristiques maternelles et familiales associées à l'allaitement maternel .....	82
Tableau 3.2 : Caractéristiques du nouveau-né associées à l'allaitement maternel et à sa durée.....	83
Tableau 3.3 : Associations entre l'allaitement maternel et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans .....	85
Tableau 3.4 : Associations entre l'allaitement maternel et les sous-scores de l'ASQ-3.....	85
Tableau 3.5 : Associations entre l'allaitement maternel et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans.....	87
Tableau 3.6 : Associations entre l'allaitement maternel et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans .....	87
Tableau 3.7 : Associations entre le terme quadratique des durées d'allaitement et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans .....	90
Tableau 3.8 : Autres déterminants associés aux évaluations par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans .....	91
Tableau 4.1 : Apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse des mères allaitantes et non allaitantes .....	106
Tableau 4.2 : Caractéristiques maternelles associées aux apports nutritionnels maternels en AGPI pendant la grossesse .....	107
Tableau 4.3 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement 2 et 3 ans .....	109
Tableau 4.4 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans .....	110

Tableau 4.5 : Associations entre les apports nutritionnels en acides gras des mères pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans.....	111
Tableau 4.6 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et le neurodéveloppement évalués par questionnaires parentaux, selon qu'ils aient été allaités ou non ....	113
Tableau 4.7 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans .....	114
Tableau 4.8 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans.....	116
Tableau 4.9 : Associations entre l'utilisation de matières grasses alimentaires et le neurodéveloppement évalués par questionnaires parentaux à 2 et 3 ans .....	119
Tableau 4.10 : Associations entre l'utilisation de matières grasses alimentaires et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans .....	120
Tableau 5.1 : Composition du colostrum en acides gras selon le centre.....	142
Tableau 5.2 : Composition du colostrum en acides gras selon le délai entre la naissance et le recueil et selon l'âge gestationnel.....	144
Tableau 5.3 : Corrélations entre la composition du colostrum et les caractéristiques maternelles .....	146
Tableau 5.4 : Corrélations entre les apports nutritionnels en acides gras au cours du dernier trimestre grossesse et la composition du colostrum.....	148
Tableau 5.5 : Teneurs du colostrum en acides gras polyinsaturés en association avec l'utilisation de matières grasses alimentaires .....	150
Tableau 5.6 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans.....	151
Tableau 5.7 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et les sous-scores de l'ASQ-3 .....	153
Tableau 5.8 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans.....	154
Tableau 5.9 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans .....	155
Tableau 5.10 : Associations entre les expositions pré- et postnatales aux AGPI n-6 et le neurodéveloppement évalué par le DM-2, l'ASQ-3 et la répétition de mots/pseudomots .....	157
Tableau 5.11 : Interactions entre la durée d'allaitement maternel exclusif et les teneurs du colostrum en acides gras, en relation avec les évaluations par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans .....	158

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1.1 : Formule chimique, formule simplifiée et nom usuel de trois acides gras .....	29
Figure 1.2 : Synthèse biochimique des acides gras n-6 et n-3, d'après Grynberg (2005) .....	30
Figure 1.3 : Taux d'initiation à l'allaitement maternel en Europe .....	34
Figure 1.4 : Taux d'initiation à l'allaitement maternel en France en 2003 .....	35
Figure 2.1 : Situation géographique des centres de l'étude EDEN .....	44
Figure 2.2 : Recueil des données de l'étude EDEN jusqu'à 1 an .....	45
Figure 2.3 : Recueil des données de suivi des enfants de l'étude EDEN de 1 à 5 ans .....	46
Figure 2.4 : Variables d'allaitement maternel dans l'étude EDEN .....	51
Figure 2.5 : Support du Peg Moving Task 5 .....	56
Figure 3.1 : Évolution au cours des premiers mois des effectifs d'enfants allaités dans l'étude EDEN ...	80
Figure 3.2 : Lissage par B-spline cubique des associations ajustées entre le score au DM-2 et les durées d'allaitement maternel totale (en jaune) et exclusif (en bleu) .....	88
Figure 3.3 : Lissage par B-spline cubique des associations ajustées entre le score au CDI-2 et les durées d'allaitement maternel totale (en jaune) et exclusif (en bleu) .....	89
Figure 3.4 : Lissage par B-spline cubique des associations ajustées entre le score à l'ASQ-3 et les durées d'allaitement maternel totale (en jaune) et exclusif (en bleu) .....	89
Figure 4.1 : Associations entre la durée d'allaitement maternel et le neurodéveloppement évalué par questionnaires parentaux, en fonction du rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle pendant la grossesse .....	117
Figure 5.1 : Délai entre la naissance et le recueil du colostrum .....	139
Figure 5.2 : Composition du colostrum en acides gras .....	140
Figure 5.3 : Répartition des AGPI au sein de la famille n-6 dans le colostrum .....	140
Figure 5.4 : Répartition des AGPI au sein de la famille n-3 dans le colostrum .....	141



## **Institutions**

AFSSA : ex-Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'enfance

## **Études épidémiologiques**

ALSPAC : *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*

CALIPSO : étude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces PolluantS et Oméga 3

EDEN : Étude des Déterminants de la santé de l'Enfant

Elfe : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

INCA : étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires

INMA : *Infancia y Medio Ambiente*

PROBIT : *Promotion of Breastfeeding Intervention Trial*

SUVIMAX. : étude de la SUPplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants

## **Termes liés aux expositions alimentaires, aux contaminants et à la santé**

AA : Acide Arachidonique

AGMI : Acide Gras Monoinsaturé

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

AGPI n-3 : Acide Gras Polyinsaturé oméga 3

AGPI n-6 : Acide Gras Polyinsaturé oméga 6

AGPI-LC : Acide Gras Polyinsaturé à Longue Chaîne

AGS : Acide Gras Saturé

ALA : Acide Alpha-Linolénique

DHA : Acide Docosahexaénoïque

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

IMC : Indice de Masse Corporelle

LA : Acide Linoléique

MeHg : Méthylmercure

PCB : Polychlorobiphényles

QFA : Questionnaire de Fréquence Alimentaire

SA : Semaine d'Aménorrhée

## **Évaluation du neurodéveloppement**

ASQ-3 : *Ages and Stages Questionnaire* (3 ans)

CDI-2 : *MacArthur-Bates Communicative Development Inventory* (2 ans)

DM-2 : Développement Moteur (2 ans)

ELOLA : Évaluation du Langage Oral de L'enfant Aphasique

NEPSY : *developmental NEuroPSYchological assessment*

PMT-5 : *Peg Moving Task-5*

QI : Quotient Intellectuel

## **Termes statistiques**

$\beta$  : Coefficient de régression

ES : Erreur Standard

ESM : Erreur-Standard de la Moyenne

ÉT : Écart-Type

IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 %

Moy : Moyenne

Moy<sup>Aj</sup> : Moyenne ajustée

$P$  : degré de significativité

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

Durant les années 1980, David Barker et son équipe ont mis en évidence que des expositions nutritionnelles prénatales pouvaient entraîner des conséquences sur la santé jusqu'à l'âge adulte chez des individus nés sans anomalies apparentes. Ils ont notamment montré que le retard de croissance intra-utérin, conséquence d'une sous-nutrition prénatale, était associé à un risque augmenté de maladies cardio-vasculaires, de diabète et d'hypertension à l'âge adulte (Barker *et al.*, 1989). Il a ensuite été démontré que ces relations étaient perceptibles dès l'enfance, via la croissance staturale postnatale, à la fois associée à la croissance fœtale et aux maladies métaboliques (Barker, 2007). Une étude récente sur les conséquences de la famine qui a frappé les Pays-Bas durant l'hiver 1944-1945 a mis en évidence que les effets ultérieurs sur la santé différaient en fonction du moment de la grossesse durant laquelle la restriction alimentaire avait eu lieu, suggérant l'existence de périodes critiques du développement (Schulz, 2010).

Ces travaux épidémiologiques sur les origines développementales de la santé ont accéléré, ces dernières décennies, la mise en place de grandes cohortes de naissances pluridisciplinaires afin de mieux comprendre les déterminants environnementaux précoces du développement et de la santé de l'enfant. Abondantes au début du XX<sup>e</sup> siècle, les études sur le comportement et le neurodéveloppement de l'enfant ont ainsi pu être reconsidérées au travers de ces outils épidémiologiques disposant d'un large éventail de mesures des expositions environnementales. Parmi ces expositions, la nutrition durant la période critique qui s'étend de la grossesse aux premiers mois de vie a fait l'objet d'une littérature croissante, notamment en lien avec le neurodéveloppement de l'enfant (Van den Bergh, 2011). Les acides gras polyinsaturés forment une famille de nutriments dont les apports durant la période périnatale sont considérés comme essentiels pour la santé et particulièrement pour le neurodéveloppement (Neuringer et Connor, 1986).

L'objectif principal de cette thèse sera d'étudier le rôle spécifique des acides gras polyinsaturés sur le neurodéveloppement. Dans un premier temps, un état de la question permettra de préciser le contexte et l'objectif de cette étude épidémiologique sur le neurodéveloppement et ses déterminants. Dans un second temps seront détaillées l'étude

EDEN et la méthodologie générale sur lesquelles ont porté ces travaux. Les résultats des liens entre le neurodéveloppement de l'enfant à 2 et 3 ans et les expositions précoces aux acides gras polyinsaturés seront présentés en trois chapitres correspondant à trois approches de l'exposition. Le chapitre 3 portera sur l'exposition postnatale *via* l'allaitement maternel. Le chapitre 4 examinera la période d'exposition prénatale par l'étude de l'alimentation maternelle en fin de grossesse. Le chapitre 5 s'intéressera à la composition du colostrum en acides gras polyinsaturés et son rôle intermédiaire entre l'alimentation maternelle et le neurodéveloppement. Enfin, ces travaux seront synthétisés, discutés et mis en perspective.

## CHAPITRE 1 : ÉTAT DE LA QUESTION



## 1.1 LE NEURODÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT ET SES DÉTERMINANTS

Le neurodéveloppement s'inscrit dans le développement global de l'être humain (morphologique, anatomique, physiologique, ...) et se réalise en plusieurs phases successives en interaction avec l'environnement. Durant la période prénatale (ou foétale), l'embryon (puis le fœtus) se développe dans l'environnement maternel intra-utérin. La naissance marque le passage d'un environnement contrôlé à l'environnement extra-utérin. Les interactions entre l'environnement et le neurodéveloppement se poursuivent ensuite au cours de la petite enfance, de l'enfance, de l'adolescence et jusqu'à l'âge adulte. Au cours de ces étapes, le crâne et le cerveau grossissent, la barrière hématoencéphalique se met en place, les fibres nerveuses se myélinisent, les synapses se lient, la perception sensorielle et la motricité s'affinent, et se développe la cognition, et en particulier le langage. Il existe une très grande variabilité entre individus, et c'est à partir de ce constat qu'ont été initiées les premières études épidémiologiques sur le neurodéveloppement.

Au cours du XX<sup>e</sup> siècle, les progrès de la génétique ont permis de démontrer que certains gènes sont liés à des troubles du développement. Ainsi, le développement cognitif et celui du comportement auraient une composante génétique (Ramus et Fisher, 2009, de Quervain *et al.*, 2003, Plomin *et al.*, 1994). Plusieurs centaines de gènes seraient impliqués dans le retard mental (Chelly *et al.*, 2006). L'héritabilité du quotient intellectuel (QI) a particulièrement bien été décrite dans des études familiales, cependant une part de la variabilité interindividuelle est certainement d'origine environnementale. Des études conduites chez des jumeaux ont montré que la corrélation entre les QI de jumeaux monozygotes élevés dans le même environnement est très forte, autour de 0,85. Pour des jumeaux monozygotes élevés séparément, la corrélation est plus faible, autour de 0,65 (Bouchard et McGue, 1981). L'environnement social, tel que le niveau socioéconomique et l'éducation des parents, joue à l'évidence un rôle important. Duyme *et al.* (1999) ont montré que des enfants de 4 à 6 ans adoptés par des familles aisées ont une progression de leur QI à l'adolescence plus élevée que celui d'enfants adoptés dans des familles moins favorisées. Cette progression est d'autant plus forte que l'enfant est adopté tôt. Il a été récemment montré que des variations du QI s'accompagnent de changements dans les structures cérébrales tout au moins jusqu'à l'adolescence (Ramsden *et al.*, 2011). Si, à l'heure actuelle, le rôle du niveau socioéconomique de l'entourage sur le développement cognitif est

bien documenté, il représente toujours un sujet central parmi les études qui cherchent à expliquer les mécanismes et les interactions entre déterminants génétiques et environnementaux (Hackman et Farah, 2009, Hanscombe *et al.*, 2012).

D'autres déterminants non génétiques importants ont été identifiés, comme par exemple certaines maladies infectieuses (ex : méningite) ou des événements périnataux graves (ex : ischémie) (Bussy et des Portes, 2008). La naissance prématurée avant 8 mois de grossesse, touchant environ 10 % des naissances, est négativement associée au neurodéveloppement et aux résultats scolaires, et d'autant plus fortement que la naissance est prématurée (Larroque *et al.*, 2008, Quigley *et al.*, 2012b). Chez les enfants nés à terme, le poids de naissance, un marqueur de la croissance fœtale, serait lui associé positivement au développement cognitif (Torche et Echevarria, 2011, Huang *et al.*, 2013). La croissance foetale étant notamment liée à la corpulence maternelle, des études épidémiologiques se penchent désormais sur l'Indice de Masse Corporelle (IMC) maternel avant la grossesse ; après exclusion des femmes maigres, ces études suggèrent une relation négative et linéaire entre l'IMC maternel et des mesures du développement cognitif (Basatemur *et al.*, 2013, Casas *et al.*, 2013).

De nombreux travaux ont été réalisés à propos de la toxicité de polluants environnementaux et de métaux lourds sur la santé et le développement du cerveau des enfants (Weiss et Landrigan, 2000, Weiss, 2000). Ainsi, le rôle du tabagisme maternel pendant la grossesse a été largement étudié dans la littérature, notamment en raison de ses multiples effets sur le développement, dont celui du cerveau (DiFranza *et al.*, 2004). La forte consommation d'alcool pendant la grossesse est associées à des déficiences intellectuelles de l'enfant (Larroque *et al.*, 2000), tandis que sa consommation modérée ne semble pas ou peu associée au développement cognitif (Flak *et al.*, 2013). Le neurodéveloppement peut être affecté par le saturnisme, une intoxication au plomb, un métal lourd que l'on retrouvait dans les peintures, les carburants ou les canalisations d'eau (Goyer, 1993). La neurotoxicité du méthylmercure (MeHg) a été décrite sur plusieurs générations d'individus, après la catastrophe industrielle ayant eu lieu au milieu du XXe siècle dans la baie de Minamata, au Japon (Ekino *et al.*, 2007). En 1972, une intoxication alimentaire a eu lieu en Irak, suite à la consommation de pain dont la farine était traitée par un fongicide contenant du MeHg. Les enfants des femmes enceintes exposées ont été atteints de

retards mental et moteur sévères, tout comme ceux des femmes allaitantes, car le MeHg a la propriété de passer dans le lait maternel (Marsh *et al.*, 1987). La problématique de l'intoxication au MeHg s'est aujourd'hui déplacée vers des expositions environnementales plus modérées mais tout de même préoccupantes, comme le port d'amalgame dentaire (Brownawell *et al.*, 2005) et la consommation de poisson. En effet, certains poissons situés en bout de chaîne alimentaire bio-accumulent ce métal, et deviennent un vecteur important d'intoxication chez les populations très exposées (Davidson *et al.*, 2006, Cordier *et al.*, 2002). Les polychlorobiphényles (PCB), des composés chimiques très utilisés dans l'industrie entre 1930 et 1970, se retrouvent dans l'environnement et la biosphère, notamment dans les poissons. L'exposition *in utero* aux PCB ou *via* l'allaitement maternel aurait des effets à long terme sur le développement neurologique des enfants (Jacobson et Jacobson, 1996). Désormais, l'attention se porte de plus en plus sur certains polluants organiques persistants, comme le chlordécone utilisé dans le traitement phytosanitaire des bananes aux Antilles et associé au développement cognitif et moteur des enfants (Dallaire *et al.*, 2012).

Contrairement à certains déterminants génétiques ou d'origine infectieuse qui parfois suffisent pour causer un retard de développement neurologique, les déterminants environnementaux agissent fréquemment en suivant une relation dose-effet. Les premières études historiques se sont particulièrement intéressées au retard de développement, mais il devient de plus en plus nécessaire de s'intéresser à des niveaux d'exposition plus faibles aux déterminants environnementaux pour expliquer la variabilité interindividuelle du neurodéveloppement non pathologique. Parmi ces déterminants, le poids de naissance, la corpulence maternelle, ou encore les polluants environnementaux en faible dose, ont fourni des résultats qui suggèrent un rôle prépondérant de l'alimentation de la femme enceinte ou allaitante. En effet, elle serait soit un déterminant de l'état de santé maternel, soit un vecteur de l'exposition à des substances neurotoxiques, mais aussi à des nutriments essentiels pour le développement du fœtus et du nouveau-né.

## 1.2 RÔLE DE L'ALIMENTATION PRÉCOCE

L'alimentation pendant la grossesse ou la période d'allaitement maternel occupe une place majeure dans le développement de l'enfant, dans la mesure où les macronutriments servent à

la croissance organique du fœtus ou du nouveau-né. L'environnement nutritionnel joue donc un rôle d'autant plus important que les besoins du développement sont importants.

Hippocrate avait identifié, dès le V<sup>e</sup> siècle avant notre ère, le rôle primordial de l'alimentation sur la santé en formulant le célèbre adage « *Que l'alimentation soit ta première médecine* ». Au cours des siècles suivants, de nombreuses pathologies liées à l'alimentation ont été décrites. L'une restée historiquement célèbre est l'apparition du scorbut chez les marins privés d'agrumes, source de vitamine C, lors des traversées de l'Atlantique au XVI<sup>e</sup> siècle. Depuis l'on sait que des carences en micronutriments (vitamines et minéraux) s'accompagnent de nombreux symptômes, dont certains affectent le fonctionnement du cerveau, parmi lesquels la vitamine B<sub>1</sub>, l'iode, le cuivre, le fer et le zinc (Georgieff, 2007). Or en 2012, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture rapportait 868 millions de personnes sous-alimentées dans le monde, dont la plupart dans les pays en développement, et environ deux milliards de personnes souffraient des conséquences de carences en micronutriments, notamment en fer, en zinc et en iode (FAO, 2012). À l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle, l'Organisation des Nations Unies a donc adopté huit objectifs du millénaire pour le développement, dont le premier est de « *réduire l'extrême pauvreté et la faim* », le quatrième de « *réduire la mortalité infantile* », et le cinquième d'« *améliorer la santé maternelle* », plaçant ainsi ces questions au centre des préoccupations mondiales (Sachs et McArthur, 2005). La sous-nutrition maternelle et de l'enfant a en effet un impact déterminant à long terme sur la santé, les résultats scolaires et le capital humain (Victora *et al.*, 2008, Grantham-McGregor *et al.*, 2007). Dans le contexte de la transition démographique, épidémiologique et nutritionnelle, les problématiques liées à l'alimentation des pays en développement rejoignent peu à peu celles que connaissent les pays développés depuis plusieurs décennies : abondance nutritionnelle et sédentarité (Omran, 1971, Popkin, 2004). Ces problématiques désormais mondiales ont déplacé la question de la quantité nutritionnelle vers celle de la qualité nutritionnelle. D'importantes politiques de santé publique ont été mises en place dans de nombreux pays, afin d'améliorer la santé des populations *via* l'alimentation, comme en France le Programme National Nutrition Santé (Herberg *et al.*, 2008).

La consommation de lipides a été largement étudiée puisque ces nutriments constituent l'essentiel du tissu adipeux de réserve, organe impliqué dans la physiopathologie de l'obésité

et des maladies cardiovasculaires. Ainsi, il a été montré que des Esquimaux du Groenland étaient moins à risque de maladies cardiovasculaires que des Danois et des Esquimaux vivant au Danemark, en raison de leur plus forte consommation d'acides gras polyinsaturés (AGPI), notamment oméga 3 (AGPI n-3) (Bang *et al.*, 1971). En prévention secondaire de maladie cardiovasculaire, l'effet protecteur de la consommation d'acide alpha-linolénique (ALA), un AGPI n-3 très présent dans la diète méditerranéenne, a été mis en évidence (de Lorgeril *et al.*, 1994). Des travaux épidémiologiques sur le régime méditerranéen ont aussi montré qu'il serait un facteur protecteur du déclin cognitif chez le sujet âgé (Feart *et al.*, 2009). Enfin, le déclin cognitif serait associé au rapport entre les AGPI n-6 et les AGPI n-3 dans les membranes de globules rouges, suggérant un lien entre les apports nutritionnels en AGPI et le fonctionnement du cerveau (Heude *et al.*, 2003). Une augmentation significative du rapport entre les AGPI n-6 et les AGPI n-3 dans l'alimentation des populations vivant dans les pays développés a été observée durant les dernières décennies (Simopoulos, 2011a). Au cours du XX<sup>e</sup> siècle, ce rapport n-6/n-3 serait ainsi passé d'environ 1/1 à plus de 10/1. Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer ce changement : diminution de la consommation de poisson, augmentation de la consommation de produits animaux issus de l'élevage intensif (nourris principalement avec des céréales riches en AGPI n-6), utilisation d'huiles riches en AGPI n-6 dans la fabrication d'aliments industriels de plus en plus consommés (Simopoulos, 1999). Ce changement rapide du rapport n-6/n-3 dans l'alimentation humaine pourrait avoir des conséquences sur le fonctionnement cérébral tout au long de la vie.

Durant la période prénatale et les premiers mois qui suivent la naissance, le tissu cérébral synthétise et accumule une grande quantité d'AGPI à longue chaîne (AGPI-LC), notamment les acides docosahexaénoïque (DHA) et arachidonique (AA) (Clandinin *et al.*, 1980b, 1980a). Ces AGPI-LC jouant des rôles structurels et fonctionnels importants dans le cerveau, l'exposition nutritionnelle précoce à ces AGPI-LC pourrait donc soutenir le développement tissulaire et les fonctions cérébrales (Carlson, 2009). Or durant la période prénatale, les apports du fœtus en AGPI-LC proviennent de l'alimentation et des stocks lipidiques maternels, le placenta permettant un transport sélectif des AGPI-LC (Gil-Sanchez *et al.*, 2012).

Le lait maternel étant riche en AGPI-LC, il en constitue la principale source après la naissance, chez les enfants allaités. Cependant, la composition lipidique du lait maternel est

aussi liée au statut nutritionnel de la mère (Hornstra, 2000). L'alimentation maternelle en AGPI, avant, pendant et après la grossesse est donc un déterminant précoce potentiel du développement de l'enfant et de sa santé future.

## 1.3 LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS

### 1.3.1 NOMENCLATURE ET SYNTHÈSE BIOCHIMIQUE

Les acides gras sont des molécules organiques appartenant à la catégorie des lipides. Leurs fonctions biologiques sont très variées, et chez l'humain, ils ont notamment des rôles métaboliques, de structure et de messenger.

Les acides gras se caractérisent par la longueur de leur chaîne carbonée (nombre d'atomes de carbone), ainsi que par le nombre et la position des doubles liaisons carbone-carbone non saturées sur cette chaîne. Les variations de ces caractéristiques permettent de distinguer plusieurs types d'acides gras, et répondent à une nomenclature précise.

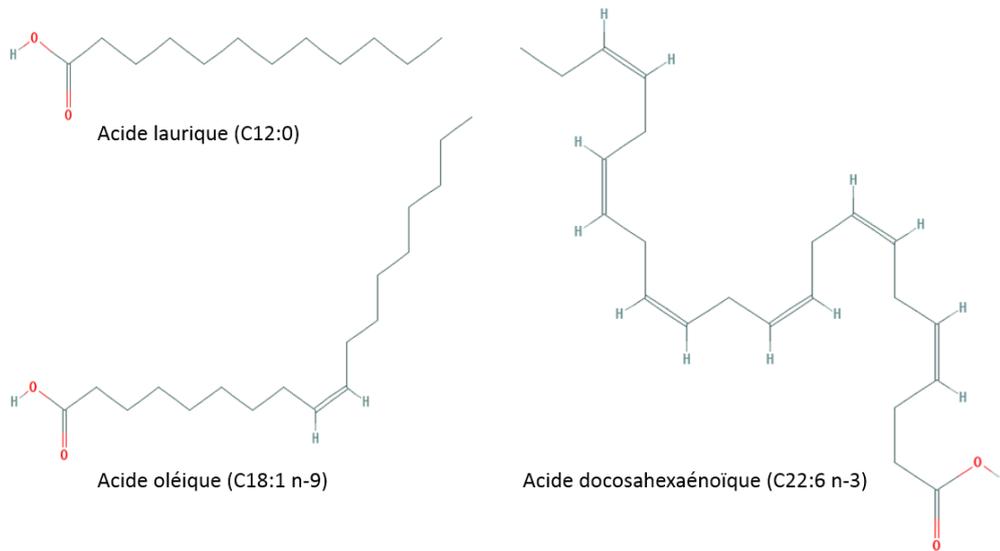
- $n$  est le nombre d'atomes de carbone de la chaîne carbonée. Il est compris entre 4 et 36, et théoriquement pair. Selon ce nombre  $n$ , les acides gras sont dits à *chaîne courte* (entre 2 et 6 carbones), *chaîne moyenne* (entre 8 et 12), *chaîne longue* (entre 14 et 18), *chaîne très longue* (au-delà de 18).
- $m$  est le nombre de double liaison (insaturée) entre les atomes de carbone, les autres liaisons étant simples (saturées). Le nombre de double liaison définit le degré d'insaturation d'un acide gras : *saturé* (aucune double liaison), *monoinsaturé* (une double liaison) ou *polyinsaturé* (plusieurs doubles liaisons).
- $x$  est la position du carbone portant la première insaturation sur la chaîne carbonée en partant du côté méthyle terminal («  $n$  moins  $x$  »). Il définit des familles d'acides gras, plus couramment appelées « *oméga* » : oméga 3 ( $n-3$ ), oméga 6 ( $n-6$ ), oméga 7 ( $n-7$ ) et oméga 9 ( $n-9$ ).

Selon cette nomenclature, la formule biochimique d'un acide gras s'écrit :  **$C_n : m \ n-x$**

Exemples (**Figure 1.1**) :

- L'acide laurique, noté C12:0 est un acide gras saturé à chaîne moyenne.

- L'acide oléique, noté C18:1 n-9 est un acide gras monoinsaturé à longue chaîne, dont l'insaturation est située au niveau du 9<sup>e</sup> carbone en partant du côté méthyle terminal.
- L'acide docosahexaénoïque, noté C22:6 n-3 est un acide gras polyinsaturé à longue chaîne de la famille *oméga* 3.



**Figure 1.1 : Formule chimique, formule simplifiée et nom usuel de trois acides gras**

Théoriquement, deux types de réactions biochimiques permettent la synthèse des acides gras insaturés à longue chaîne :

- l'élongation : cette réaction allonge la chaîne carbonée et est catalysée par des enzymes : les élongases.
- la désaturation : cette réaction crée une liaison double à partir d'une liaison simple. Elle peut intervenir à plusieurs endroits le long de la chaîne carbonée, synthétisant des acides gras de plus en plus insaturés. Ces réactions sont catalysées par des désaturases.

Cependant, certaines élongases et désaturases sont spécifiques de certaines espèces végétales, ce qui engendre une incapacité des espèces animales à effectuer certaines réactions. Chez les mammifères, les acides gras n-7 et n-9 peuvent être synthétisés *in vivo* à partir d'autres acides gras, particulièrement l'acide palmitoléique et l'acide palmitique ; par contre les acides gras n-6 et n-3 ne le peuvent pas, et doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. L'absence chez les animaux des désaturases  $\Delta 12$  et  $\Delta 15$  entraîne une impossibilité à

synthétiser les acides gras n-6 et n-3 à partir des acides gras saturés ou monoinsaturés (**Figure 1.2**).

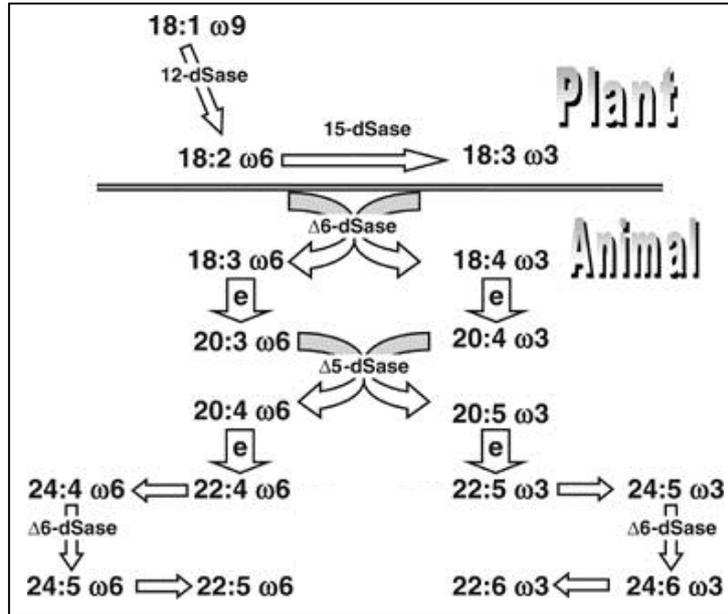


Figure 1.2 : Synthèse biochimique des acides gras n-6 et n-3, d'après Grynberg (2005)

Les processus de synthèse des AGPI n-6 et n-3 s'effectuent à partir d'acides gras précurseurs dits « essentiels », respectivement l'acide linoléique (LA, C18:2 n-6) et l'acide alpha-linolénique (ALA, C18:3 n-3), qui ne peuvent être apportés que par l'alimentation. Du côté des n-6, le LA est le précurseur de la synthèse de l'acide arachidonique (AA, C20:4 n-6). Du côté des n-3, l'ALA est le précurseur de la synthèse de l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3). Ces voies sont parallèles et catalysés par les mêmes désaturases et élongases. Par conséquent, la synthèse de ces deux familles d'acides gras à longue chaîne entre en compétition. Pour cette raison, les rapports LA/ALA et n-6/n-3 dans l'alimentation deviennent des critères d'étude (Simopoulos, 2011b). Cette biosynthèse des AGPI-LC a cependant une activité limitée chez l'humain, avec un taux de conversion inférieur à 10 % entre l'ALA et le DHA (Burdge et Calder, 2005). De plus, des taux élevés d'AGPI-LC semblent réguler l'activité synthétique par des rétrocontrôles négatifs (Tu *et al.*, 2010). Pour toutes ces raisons, il est recommandé d'apporter des AGPI-LC directement par l'alimentation, de façon à court-circuiter la biosynthèse endogène. De ce fait, il est courant dans la littérature d'étudier le rapport AA/DHA, notamment dans l'alimentation de l'enfant.

### 1.3.2 FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES

Les acides gras remplissent plusieurs fonctions dans l'organisme. Ils sont une source énergétique qui peut être soit stockée sous forme de triglycérides, soit utilisée *via* la  $\beta$ -oxydation. Dans certains cas, ils peuvent servir à la synthèse d'autres lipides.

Les AGPI ont un rôle structurel au niveau des membranes phospholipidiques des cellules. Leurs doubles liaisons leur confèrent des propriétés physico-chimiques permettant une meilleure fluidité des membranes et conditionnant l'activité de protéines transmembranaires (Djemli-Shipkolye *et al.*, 2003).

Les AGPI-LC sont les précurseurs d'eicosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines, thromboxanes et prostacyclines) et de docosanoïdes (résolvines et docosatriènes). Ces molécules ont des rôles importants : inflammation, agrégation plaquettaire, hémodynamique, immunité, prolifération cellulaire. Selon qu'ils dérivent d'AGPI n-6 ou n-3, les eicosanoïdes ont des effets antagonistes : pro-inflammatoire, pro-agrégants et vasoconstricteurs pour les dérivés de l'AA, et anti-inflammatoires, antiagrégants et vasodilatateurs pour ceux dérivés de l'EPA (Calder, 2007). Les docosanoïdes, tels que la neuroprotectine D1, dérivent du DHA et ont des effets anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et neuroprotecteurs (Mukherjee *et al.*, 2004).

Les AGPI ont un rôle de messenger par la transmission de signaux intracellulaires. Par leur action au niveau du noyau, ils peuvent réguler l'expression de gènes impliqués dans le transport et le métabolisme des lipides.

Enfin, les AGPI-LC ont un rôle important au niveau du cerveau et de la rétine. Par exemple, le DHA constitue 60 % des acides gras contenus dans les cellules de la rétine, et il participe au changement de conformation des pigments rétinien lorsqu'ils sont activés (Salem *et al.*, 2001). Les cellules du système nerveux central sont également riches en DHA (autour de 40 %) et celui-ci a un rôle dans la neurogénèse, la réception et la transduction du signal nerveux le long de l'axone (Bourre, 2004). Son apport dans l'alimentation permettrait de limiter le déclin des fonctions cognitives lors du vieillissement (Uauy et Dangour, 2006). Cependant, l'accrétion des AGPI-LC dans les cellules du cerveau se ferait majoritairement durant le développement fœtal et les premiers mois de vie (Carlson, 2009).

### 1.3.3 SOURCES ALIMENTAIRES

Les principales sources alimentaires des acides gras essentiels (LA et ALA) sont les huiles d'origine végétale ou les graines d'où elles sont extraites. Ainsi le LA (n-6) est surtout présent dans les huiles de tournesol, de maïs et d'arachide, de noix et de pépins de raisin (**Tableau 1.1**). L'ALA (n-3) est apporté principalement par les huiles de lin, de noix, de colza et dans une moindre mesure de soja. Parmi les huiles qui contiennent beaucoup d'AGPI, le rapport LA/ALA est bas pour les huiles de noix et de lin (< 5), modéré pour l'huile de soja (environ 7) et très élevé pour les huiles de maïs et de tournesol (> 50).

**Tableau 1.1 : Composition moyenne en acides gras (en %) d'huiles végétales**

	AGS	AGMI	AGPI	
			LA	ALA
Arachide	19,8 %	55,5 %	20,0 %	0,1 %
Colza	6,2 %	60,0 %	20,0 %	10,0 %
Lin	9,0 %	19,0 %	24,0 %	47,0 %
Maïs	12,3 %	26,0 %	56,0 %	1,0 %
Noix	9,3 %	17,0 %	58,0 %	12,0 %
Palme	49,3 %	37,0 %	9,3 %	0,2 %
Pépins de raisin	12,2 %	15,6 %	67,0 %	0,3 %
Soja	14,1 %	20,5 %	53,0 %	7,0 %
Tournesol	11,6 %	21,5 %	63,0 %	0,1 %
Olive	14,5 %	72,0 %	7,5 %	0,9 %

Les AGPI-LC sont apportés par les produits d'origine animale. L'AA (n-6) provient essentiellement des graisses animales. L'EPA et le DHA (n-3) proviennent des poissons gras tels que la sardine, le thon, le hareng ou le saumon. L'œuf (surtout le jaune) est une source non négligeable à la fois en AA et en DHA, avec un rapport AA/DHA autour de 1,8.

En ce qui concerne l'alimentation du nourrisson, le lait maternel contient entre 3 et 5 g de lipides pour 100 mL, essentiellement sous forme de triglycérides. Il constitue la source principale d'AGPI puisque parmi ces lipides, on trouve en moyenne 14 % d'AGPI. La composition du lait maternel en acides gras varie dans le temps, au cours de la tétée, de la journée et de la période de la lactation (Mitoulas *et al.*, 2002b). Les taux de DHA et d'AA sont aussi très variables au sein des populations étudiées, notamment en raison des différences d'alimentation maternelle (Brenna *et al.*, 2007). Par rapport à celui d'autres espèces de mammifères, le lait humain a la particularité de contenir plus d'AGPI-LC (Zou *et al.*, 2013).

### 1.3.4 RECOMMANDATIONS EN POPULATION

#### *Alimentation maternelle*

Selon l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), les besoins physiologiques de la femme enceinte sont de 4,6 g/j pour le LA et d'1,8 g/j pour l'ALA (Anses, 2011). En conséquent, et compte tenu de l'apport énergétique moyen de la femme enceinte, l'Anses a fixé l'apport nutritionnel recommandé à 4 % de l'apport énergétique total pour le LA, et à 1 % pour l'ALA, soit respectivement 10 et 2,5 g/j (**Tableau 1.2**). Dans l'étude épidémiologique SU.VI.MAX menée dans les années 1990, les apports moyens en LA et en ALA des femmes participantes (non enceintes) étaient respectivement de 4,4 % et 0,4 % de l'apport énergétique total, donnant un rapport LA/ALA proche de 11/1. En 2003, un rapport de l'AFSSA concluait que l'apport en ALA était insuffisant dans l'alimentation des Français, et par conséquent le rapport LA/ALA trop élevé (AFSSA, 2003).

Pour les AGPI-LC, l'Anses recommande aux femmes enceintes ou allaitantes de consommer 250 mg/j de DHA (**Tableau 1.2**). Le rapport de l'AFSSA de 2003 n'était pas en mesure de déterminer l'apport moyen en DHA dans la population française à partir des études épidémiologiques existantes. Cependant, à partir de la consommation moyenne de produits marins dans l'enquête INCA (35 g/j) et de la grande variabilité de cette consommation dans la population, ses auteurs ont conclu que les apports en DHA étaient certainement insuffisants chez une part importante de la population (Volatier *et al.*, 2000). Dans l'étude CALIPSO, réalisée chez des adultes consommant au moins 2 portions de poisson par semaine, les apports en DHA provenant des produits marins couvraient trois fois les besoins individuels (Leblanc *et al.*, 2006). Cependant, les participants consommaient en moyenne 90 g/j de produits marins, soit 2,5 fois plus que l'estimation faite dans l'enquête INCA pour l'ensemble de la population française.

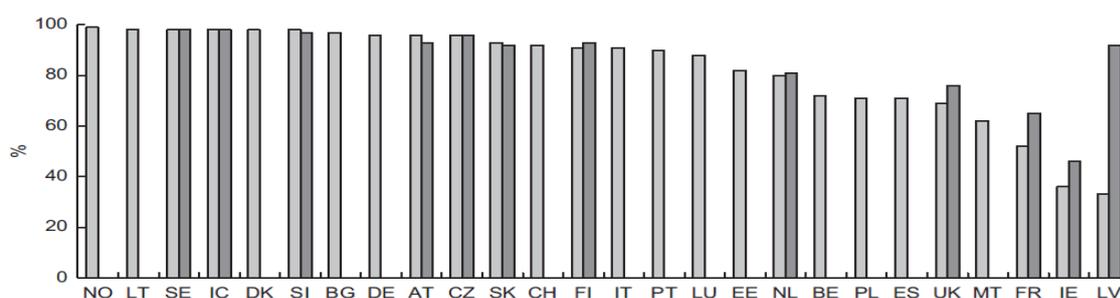
**Tableau 1.2 : Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés en France**

		LA	ALA	DHA
Anses, 2011	Femme enceinte	9 g/j	2,3 g/j	0,25 g/j
	Femme allaitante	10 g/j	2,5 g/j	0,25 g/j

### *Alimentation de l'enfant*

Chez le nourrisson, et sauf en cas de situations exceptionnelles, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois, puis une diversification progressive de l'alimentation jusqu'à l'âge de 2 ans concomitante à une diminution progressive de la part du lait maternel (World Health Organization, 2003).

À ce jour, peu d'études sur l'allaitement maternel ont été publiées en France, un pays dont le contexte vis-à-vis de la pratique de l'allaitement maternel est particulier. En effet, le taux d'initiation, c'est-à-dire l'allaitement maternel à la maternité, y figure parmi les plus faibles d'Europe (Cattaneo *et al.*, 2010). Entre 1998 et 2000, la France se situait 24<sup>e</sup> sur 26 pays européens considérés, avec 53 % des nouveau-nés allaités au sein à la naissance. Ce chiffre est à comparer avec des taux de plus de 95 % dans les pays d'Europe du nord tels que la Norvège et la Suède (**Figure 1.3**), où des politiques en faveur de l'allaitement maternel ont été mises en place depuis plusieurs décennies.



D'après Cattaneo *et al.* (2010) : 1998-2002 (gris clair) et 2003-2007 (gris foncé). AT : Autriche, BE : Belgique, BG : Bulgarie, CH : Suisse, CZ : République tchèque, DE : Allemagne, DK : Danemark, EE : Estonie, ES : Espagne, FI : Finlande, FR : France, IC : Islande, IE : Irlande, IT : Italie, LT : Lituanie, LU : Luxembourg, LV : Lettonie, MT : Malte, NL : Pays-Bas, NO : Norvège, PL : Pologne, PT : Portugal, SE : Suède, SI : Slovénie, SK : Slovaquie, UK : Royaume-Uni.

**Figure 1.3 : Taux d'initiation à l'allaitement maternel en Europe**

Cependant, le taux d'initiation en France est en progression depuis plusieurs décennies, et est passé de 37 % à 69 % entre 1972 et 2010, comme le montrent les enquêtes nationales périnatales (Blondel *et al.*, 2012). Des disparités régionales ont également été décrites par Bonet *et al.* (2010) : le taux d'initiation à l'allaitement maternel est dans l'ensemble plus élevé

en région parisienne, dans les régions de l'est, et dans une moindre mesure dans les régions du sud-ouest, que dans le centre, et surtout le nord de la France (**Figure 1.4**).



**Figure 1.4 : Taux d'initiation à l'allaitement maternel en France en 2003**

Actuellement, aucune donnée sur une population représentative ne permet d'évaluer la durée d'allaitement maternel de la population française, qu'il soit exclusif ou partiel. L'étude Épifane 2011-2013 a justement été mise en place pour apporter des données plus complètes. Des résultats préliminaires ont montré qu'à 1 mois, le taux d'enfants allaités est de 54 %, et qu'il est de 35 % pour ce qui concerne l'allaitement exclusif (Salanave et al., 2012). Les auteurs concluent que l'allaitement est de plus en plus pratiqué durant les premiers mois, mais que l'allaitement exclusif reste de courte durée.

En remplacement ou en complément du lait maternel, les formules infantiles sont l'alternative la plus sûre et leur composition nutritionnelle est règlementée, notamment par le *Codex Alimentarius* édité par l'OMS. L'élaboration des compositions nutritionnelles des formules infantiles s'est notamment appuyée sur la composition du lait maternel. Ces dernières années, des recommandations nutritionnelles pour les AGPI du nourrisson ont été faites, et

peuvent servir de base aux industriels pour l'enrichissement des substituts de lait maternel (Anses, 2011, Koletzko *et al.*, 2005) (**Tableau 1.3**). L'enrichissement de certaines formules infantiles en AGPI-LC a débuté au milieu des années 1990, mais cette pratique ne s'est généralisée dans le commerce que depuis la fin des années 2000.

**Tableau 1.3 : Recommandations nutritionnelles journalières en France (Anses), en Europe (ESPGHAN) pour les apports en AGPI dans les formules infantiles pour les nourrissons nés à terme**

	LA	ALA	AA	DHA
Anses, 2011	2,7 % AE	0,45 % AE	0,5 % AGT	0,32 % AGT
ESPGHAN, 2005	2,7 % AE	> 0,45 % AE	≥ DHA	≤ 0,5 % AGT

Abréviations : AE : Apport Énergétique, AGT : Acides Gras Totaux, ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

## 1.4 ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET NEURODÉVELOPPEMENT

Les études sur des modèles animaux ont permis de faire avancer les connaissances sur les rôles physiologiques et biochimiques des AGPI sur le développement. Elles présentent l'avantage de pouvoir être réalisées dans des conditions contrôlées – notamment le régime alimentaire – et de s'affranchir des facteurs socioculturels humains. Une durée de vie courte et un taux de reproduction élevé des animaux étudiés permettent en outre de réaliser des expérimentations sur la vie entière et sur plusieurs générations. Enfin, ils permettent d'examiner les mécanismes biologiques et physiopathologiques du niveau macroscopique au niveau moléculaire. Ainsi, l'administration de régimes alimentaires plus ou moins riches ou déficients en AGPI a permis de préciser les besoins physiologiques chez l'animal, avant qu'ils ne soient extrapolés à l'humain. Ils ont permis de doser les teneurs en AGPI directement dans les tissus cibles, particulièrement le cerveau et la rétine (Neuringer *et al.*, 1986). À titre d'exemple, une étude chez le singe rhésus a montré que ceux recevant des formules lactées enrichies en AA et en DHA montraient de meilleures capacités motrices et d'orientation que les singes non supplémentés (Champoux *et al.*, 2002). Ces différences étaient particulièrement visibles 1 à 2 semaines après leur naissance suggérant un effet précoce. Si ces modèles animaux comportent des limites qui rendent nécessaires des études chez l'humain, ils ont cependant contribué à ouvrir des pistes pour les concevoir. En effet, du rongeur à l'humain, en passant

par le porc et le primate non humain, des différences subsistent dans le métabolisme, les besoins et les phases de développement (Innis, 2000).

Chez l'humain, les essais contrôlés randomisés sont utilisés pour étudier l'effet d'un traitement ou d'une supplémentation nutritionnelle sur plusieurs groupes de sujets répartis aléatoirement, ce qui permet en théorie d'écarter certains biais de sélection et de confusion. Cependant dans certains cas, ces essais ne peuvent pas être effectués pour des raisons éthiques, c'est le cas de l'allaitement maternel. Ainsi, il n'est pas envisageable d'aller à l'encontre du choix de la mère d'allaiter ou non. Néanmoins, un essai randomisé a pu s'intéresser plus spécifiquement au rôle du lait maternel sur le développement d'enfants nés prématurés qui ne pouvaient être allaités et qui étaient nourris par sonde nasogastrique pour des raisons médicales. Ils étaient répartis en 4 groupes selon le type d'alimentation reçue : les enfants recevant du lait de leur propre mère étaient randomisés pour recevoir en complément, soit du lait du lactarium, soit une formule infantile pour prématurés ; les enfants ne recevant pas de lait de leur propre mère étaient randomisés pour recevoir uniquement, soit du lait du lactarium, soit une formule infantile pour prématurés. À l'âge de 9 mois, les enfants du groupe « formule infantile en supplément » avaient un quotient développemental plus élevé que ceux du groupe « lait du lactarium en supplément » (Lucas *et al.*, 1989). Cependant, ces différences n'ont pas été retrouvées à l'âge de 18 mois (Lucas *et al.*, 1994). À la suite de ces essais, l'effet sur le neurodéveloppement du lait provenant de donneuses comparé à celui des formules infantiles restait donc peu clair (Boyd *et al.*, 2007).

Des essais contrôlés se sont directement intéressés à l'effet de la supplémentation en AGPI-LC sur le neurodéveloppement des enfants. Ils consistaient en général à nourrir un groupe d'enfants avec des formules infantiles enrichies en AGPI-LC (DHA seul, DHA+AA, DHA+EPA, ...), et un autre groupe avec des formules standards. Bien que certaines de ces études aient montré un meilleur neurodéveloppement chez les enfants supplémentés (Agostoni *et al.*, 1995, Willatts *et al.*, 1998, Birch *et al.*, 2000, Drover *et al.*, 2009, Isaacs *et al.*, 2011), de nombreuses autres – parfois menées par ces mêmes auteurs cités précédemment – n'ont pas mis en évidence de bénéfice de la supplémentation en AGPI sur le neurodéveloppement (Makrides *et al.*, 1995, Agostoni *et al.*, 1997, Lucas *et al.*, 1999, Auestad *et al.*, 2001, Auestad *et al.*, 2003, Bouwstra *et al.*, 2005, De Jong *et al.*, 2012, Colombo *et al.*, 2013,

Willatts *et al.*, 2013). Cependant, une méta-analyse de 4 essais, totalisant 870 enfants, a conclu que la supplémentation en AGPI-LC n'a pas d'effet clinique significatif sur le neurodéveloppement à 18 mois mesuré par le *Bayley Scales of Infant Development* (Beyerlein *et al.*, 2010). Après sélection des meilleures études sur le sujet, la revue systématique de la Collaboration Cochrane a également conclu que l'effet de la supplémentation sur le neurodéveloppement n'est pas démontré chez les enfants nés à terme (Simmer *et al.*, 2011), ni même chez les enfants nés prématurément (Schulzke *et al.*, 2011). Néanmoins, les études convergent pour affirmer que l'acuité visuelle est améliorée par la supplémentation en DHA (Uauy *et al.*, 2003, Qawasmi *et al.*, 2013). Depuis quelques années, les préparations infantiles du commerce sont de plus en plus nombreuses à ajouter des AGPI dans leur composition nutritionnelle.

D'autres essais ont ciblé la période prénatale, en supplémentant des femmes enceintes (Helland *et al.*, 2003, Makrides *et al.*, 2010), mais une récente méta-analyse de ces essais n'a pu conclure à un effet bénéfique, ni le rejeter pour autant (Gould *et al.*, 2013). Enfin, les essais de supplémentation pendant la période d'allaitement n'ont pas plus démontré d'effet sur le neurodéveloppement des enfants (Delgado-Noguera *et al.*, 2010). Quelle que soit la période de supplémentation en AGPI, les résultats de ces essais sont difficiles à comparer entre eux en raison des différences de protocole d'étude, telles que la dose et la durée de la supplémentation, le type d'évaluation du neurodéveloppement, l'âge et l'origine des participants, et enfin les biais spécifiques à chacune des études.

À ce jour, la littérature est ambiguë puisque les études chez l'animal semblent montrer des liens consistants entre les apports en AGPI et le neurodéveloppement, tandis que les essais randomisés contrôlés sont peu convaincants pour démontrer une relation chez l'humain. Les méthodes d'évaluation du neurodéveloppement chez l'animal sont peu comparables à celles de l'humain et doivent être considérées avec précaution. Cependant, le besoin en AGPI-LC du fœtus et du nouveau-né semble être confirmé par les études sur les tissus humains, particulièrement dans les cas de carences. Pour autant dans les essais contrôlés, la supplémentation ne se traduit pas par un effet sur le neurodéveloppement.

## 1.5 APPORT POTENTIEL DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Cette question du lien entre exposition précoce aux AGPI et neurodéveloppement peut être approchée au travers de l'épidémiologie, afin de compenser certaines limites des études animales et des essais cliniques. Les études sur des modèles animaux nécessitent d'être transposées chez l'humain. Les essais de supplémentation s'intéressent généralement, soit à des cas, soit à des sujets volontaires aux caractéristiques éloignées de celles de la population générale. Enfin, les échantillons étudiés sont généralement réalisés sur des populations relativement restreintes. Un des avantages des études épidémiologiques consiste justement à observer de larges échantillons dans des conditions « réelles », sans intervention de l'investigateur. L'épidémiologie descriptive permet d'apporter des précisions quant à la prévalence d'une maladie ou la variabilité d'un critère de santé dans une population d'étude qui tend à représenter la population générale. L'épidémiologie étiologique permet de croiser un plus large éventail de données sur les expositions mesurées et les critères de santé d'intérêt. Dans le cas du neurodéveloppement, l'attention s'est longtemps portée sur les déterminants du retard de développement comparé au sujet « normal ». Les déterminants sociaux, environnementaux et nutritionnels qui interviennent dans le neurodéveloppement se répartissent selon des gradients d'exposition, il apparaît donc de plus en plus nécessaire de s'intéresser au neurodéveloppement en le considérant comme un continuum.

La temporalité est l'un des critères nécessaires pour fournir la preuve d'une relation causale, dans la mesure où la cause doit précéder la conséquence (Hill, 1965). C'est tout l'objet des études épidémiologiques longitudinales qui observent prospectivement les expositions d'une cohorte avant l'apparition de la maladie ou du critère de santé d'intérêt. Le développement de l'enfant étant par définition en constante évolution, son étude passe par le recrutement d'enfants dès leur naissance, dans des cohortes de naissance. Les travaux sur les origines développementales de la santé ont aussi amené les épidémiologistes à cibler la période prénatale en recrutant des femmes enceintes, puis leur enfant, dans des cohortes « mère-enfant ».

## 1.6 OBJECTIFS

Ces travaux de thèse auront pour principal objectif de décrire les relations entre diverses voies d'exposition fœtale et néonatale aux AGPI, et certains aspects du neurodéveloppement des enfants de l'étude EDEN. Les données de cette étude épidémiologique se prêtaient idéalement à la réalisation de ces travaux, de par le recueil prospectif des expositions précoces aux AGPI, qui étaient donc à la fois précis et antérieur à l'évaluation du neurodéveloppement. Les résultats présentés porteront uniquement sur les mesures du neurodéveloppement aux âges de 2 et 3 ans, dont les données étaient disponibles à l'initiation de ces travaux.

Après avoir décrit la cohorte EDEN, la population étudiée et les données utilisées, les relations nutrition - neurodéveloppement se décomposeront en trois parties correspondant à 3 voies d'exposition précoce aux AGPI. La première partie portera sur la pratique de l'allaitement maternel dans son ensemble, dont l'étude est historiquement la plus ancienne et la littérature la plus riche. Cette partie s'intéressera notamment à l'association entre la durée d'allaitement maternel et le neurodéveloppement, ainsi qu'à la forme de la relation. Dans un deuxième temps, l'étude de la nutrition maternelle durant la grossesse permettra de s'intéresser plus particulièrement à la période prénatale d'exposition aux AGPI. L'étude des relations séparément chez les enfants allaités et non allaités permettra de distinguer les enfants exposés uniquement pendant la grossesse des enfants également exposés après la naissance *via* l'allaitement maternel. La troisième et dernière partie s'intéressera aux AGPI contenus dans le colostrum des mères allaitantes, qui constituent la principale voie d'exposition postnatale des enfants allaités, et qui est liée aux apports nutritionnels maternels.

Après avoir développé l'ensemble des résultats obtenus, les forces et faiblesses de ces travaux seront confrontées à la littérature existante. Les biais épidémiologiques éventuels seront discutés, et des interprétations biologiques seront proposées. Enfin, des perspectives tant en termes de santé publique que de recherche seront avancées.

## CHAPITRE 2 : L'ÉTUDE EDEN



## 2.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET OBJECTIF

L'Étude EDEN – l'Étude des Déterminants pré- et postnatals du développement et la santé de l'ENfant – est une enquête épidémiologique longitudinale française menée par des équipes de recherche Inserm. Elle a permis l'inclusion de 2002 femmes enceintes, ainsi que le suivi de leur enfant jusqu'à l'âge de 5 ans. Un large éventail de renseignements et d'échantillons biologiques a pu être recueilli afin de mieux comprendre les relations entre les expositions environnementales précoces et le développement et la santé ultérieure de l'enfant, ainsi que les mécanismes sous-jacents.

L'étude EDEN s'intéresse à trois périodes du développement de l'enfant qui permettent de préciser l'enchaînement des événements et de faire des hypothèses sur les chaînes de causalité :

- La femme enceinte et le fœtus : étude des relations entre facteurs d'exposition maternels, et de l'état de santé maternel, et le développement du fœtus évalué par des méthodes non invasives.
- Le nouveau-né : étude des facteurs d'exposition et de santé maternels et les marqueurs du développement fœtal, mis en relation avec l'état de l'enfant à la naissance.
- Le jeune enfant : étude des facteurs les plus prédictifs de l'état de santé de l'enfant et de son développement staturo-pondéral, psychomoteur, cognitif et comportemental.

L'étude EDEN a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Bicêtre. L'étude a aussi reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Les consentements écrits des mères ont été obtenus à l'inclusion dans l'étude, ceux des enfants ont été signés par les parents après leur naissance.

## 2.2 PROTOCOLE D'ÉTUDE : INCLUSION ET SUIVI

L'étude EDEN est une cohorte mère-enfant qui prévoyait d'inclure 2 000 femmes enceintes, avant la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA), puis de suivre leur devenir ainsi que celui de leur enfant pendant 5 ans.

Les femmes qui se sont présentées avant 24 SA pour une visite prénatale aux départements d'obstétrique et de gynécologie des centres hospitalo-universitaires de Nancy et de Poitiers ont été invitées à participer à la cohorte (**Figure 2.1**). La période de recrutement a duré de février 2003 à juin 2005 à Poitiers, et de septembre 2003 à janvier 2006 à Nancy. Les grossesses gémellaires et les diagnostics connus de diabète insulino-dépendant étaient des critères médicaux d'exclusion. Pour le bon déroulement de l'étude, d'autres critères devaient être remplis : parler et écrire le français, bénéficier du régime de la sécurité sociale et ne pas avoir prévu de déménager de la région dans les trois ans. Parmi les femmes répondant à ces critères d'inclusion, 55 % ont accepté de participer.



Figure 2.1 : Situation géographique des centres de l'étude EDEN

Le recrutement, le recueil des données et le suivi des couples mères-enfants ont été réalisés au sein de chaque centre par une équipe d'enquêteurs travaillant exclusivement pour l'étude. L'ensemble des données provient d'auto-questionnaires, de questionnaires administrés par les enquêtrices, d'examens cliniques et de prélèvements biologiques réalisés dans les centres de recrutement.

Lors de leur inclusion avant la 24<sup>e</sup> SA, les femmes ont rempli un premier questionnaire de fréquence alimentaire (QFA) portant sur leur alimentation pendant l'année qui a précédé le début de la grossesse. Entre les 24<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> SA, elles étaient convoquées dans les maternités pour y subir des examens clinique et biologique, et répondre à un questionnaire administré par les enquêtrices. Un auto-questionnaire pour le père leur a aussi été remis.

Durant la première semaine après l'accouchement, les mères ont répondu à un second questionnaire de fréquence alimentaire portant sur leur alimentation durant le dernier trimestre de grossesse. Des examens cliniques de la mère et du nouveau-né ont été réalisés. Les enquêtrices ont aussi pu accéder aux dossiers médicaux obstétricaux. Enfin, des prélèvements biologiques ont été réalisés : fragments de placenta, échantillons de sang du cordon, méconium, colostrum des mères allaitantes.

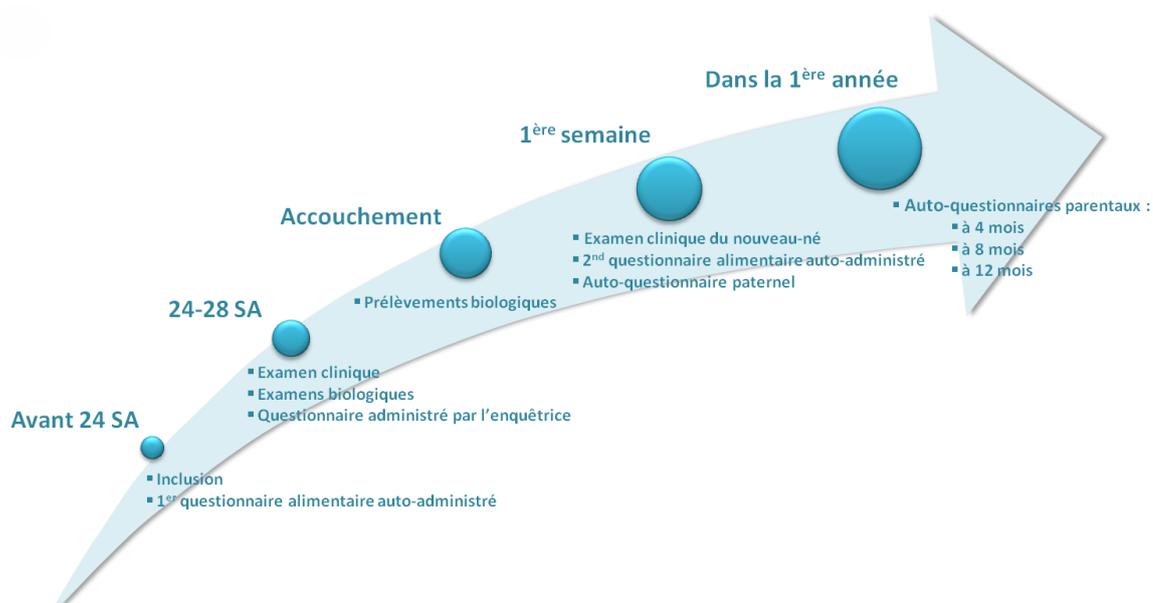
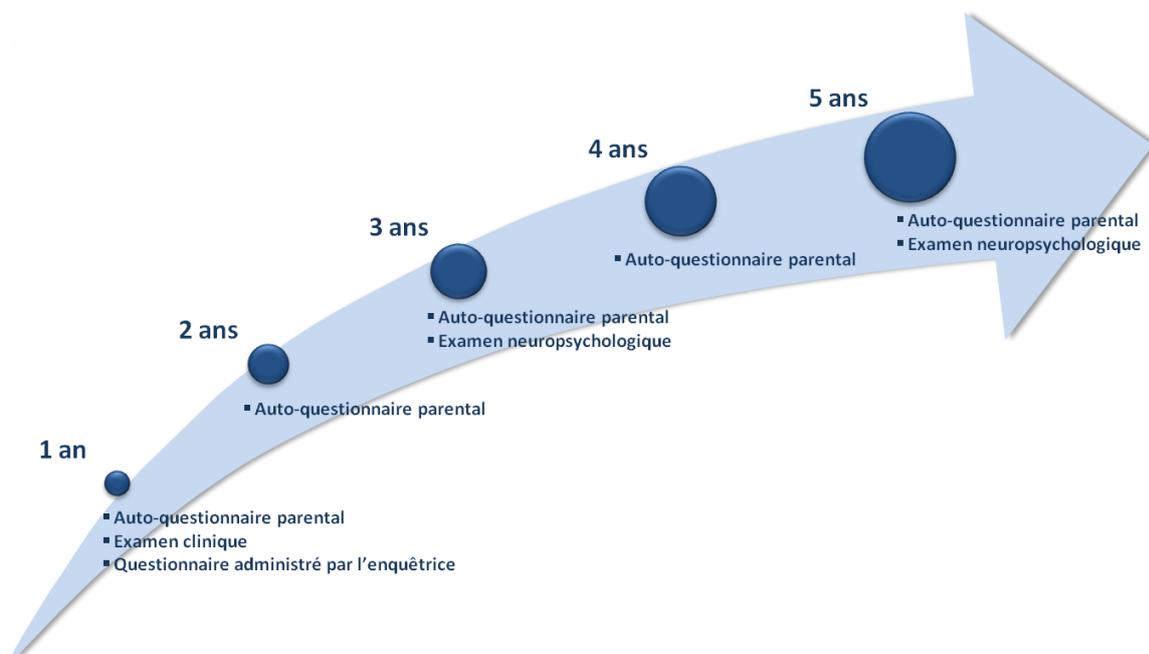


Figure 2.2 : Recueil des données de l'étude EDEN jusqu'à 1 an

Des auto-questionnaires parentaux à 4 et 8 mois ont été envoyés par voie postale afin d'obtenir des données rapprochées et régulières sur la première année de vie. Ces données portaient notamment sur l'environnement familial et sur les expositions alimentaires. Ces étapes du recueil des données entre l'inclusion des femmes enceintes et les 12 mois de leur enfant sont résumées dans la **Figure 2.2**.

Le suivi des enfants EDEN entre 1 et 5 ans après la naissance s'est effectué *via* des questionnaires parentaux envoyés par courrier, et des examens cliniques et neuropsychologiques ont également été réalisés dans les centres hospitaliers à 1, 3 et 5 ans. Ce suivi longitudinal résumé dans la **Figure 2.3** a en particulier permis d'évaluer régulièrement le neurodéveloppement des enfants.



**Figure 2.3 : Recueil des données de suivi des enfants de l'étude EDEN de 1 à 5 ans**

## 2.3 DONNÉES UTILISÉES

### 2.3.1 EXPOSITIONS NUTRITIONNELLES PRÉCOCES

#### *Consommation alimentaire maternelle pendant la grossesse*

##### Recueil des données

Comme évoqué précédemment, la consommation alimentaire des mères de l'étude EDEN a été évaluée par deux fois avec un QFA, la première fois à l'inclusion des femmes (alimentation dans l'année précédant la grossesse), la seconde fois à la maternité pendant la première semaine après l'accouchement (alimentation maternelle durant le dernier trimestre de la grossesse).

Le questionnaire de fréquence alimentaire a été développé dans le cadre de l'étude Fleurbaix-Laventie Ville Santé (de Lauzon *et al.*, 2004) et a ensuite été validé grâce à des rappels de 24 heures (Deschamps *et al.*, 2009). La version du questionnaire élaboré pour l'étude EDEN a été enrichie de questions approfondies sur la consommation de poissons et de produits marins, d'aliments riches en folates, en acides gras oméga-3 et en vitamine A, qui sont des nutriments considérés comme importants chez la femme enceinte. La fréquence de consommation de 137 aliments et groupes d'aliments ont été évalués sur une échelle comportant sept items allant de « jamais » à « plus d'une fois par jour » (voir en Annexe **Extraits de questionnaires de l'étude EDEN**, p. 221).

Pour une sélection d'aliments, la mère devait aussi renseigner la taille des portions qu'elle consommait habituellement, en s'aidant d'un extrait du manuel de photos de portions alimentaires développé dans le cadre de l'étude SUVIMAX (voir en Annexe **Extraits de questionnaires de l'étude EDEN**, p. 224). Lorsque les photos d'un aliment ou groupe d'aliments n'étaient pas fournies, les portions standards pour la population française adulte ont été considérées (SU.VI.MAX, 2002).

La composition nutritionnelle de chaque aliment ou groupe d'aliments du questionnaire de fréquence alimentaire a été estimée grâce à la table de composition alimentaire développée dans l'étude SUVIMAX. Cette base de données recensait les teneurs en macro- et

micronutriments de la majorité des aliments consommés en France (SU.VI.MAX, 2006). Parmi les macronutriments, on trouvait les teneurs en :

- protéines : totales, d'origine animale, d'origine végétale,
- glucides : simples, complexes,
- lipides : cholestérol, acides gras saturés totaux (AGS), monoinsaturés totaux (AGMI), polyinsaturés totaux (AGPI). Parmi les AGPI, on distinguait les apports en :
  - o oméga 6 (AGPI n-6), dont l'acide linoléique (LA) et l'acide arachidonique (AA),
  - o oméga 3 (AGPI n-3), dont l'acide  $\alpha$ -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosapentaénoïque (DPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA),
- fibres totales et fibres solubles,
- éthanol.

### **Variables générées**

Le croisement des données alimentaires de fréquence, de portion et de composition a permis d'estimer la consommation individuelle quotidienne moyenne en chaque macronutriment et micronutriment. Les apports en macronutriments à valeur énergétique (protéines, glucides et lipides) ont permis de calculer l'apport énergétique total quotidien hors alcool (en kJ/j). Les apports en acides gras ont été estimés dans deux unités différentes (en g/j et en % de lipides).

### ***Utilisation de matières grasses alimentaires***

#### **Recueil des données**

Les huiles ou matières grasses utilisées pour la cuisson ou l'assaisonnement sont une source importante d'acides gras. Les auto-questionnaires de fréquence alimentaire étaient donc complétés d'une partie sur les matières grasses utilisées pour la cuisson des viandes, la cuisson des frites et l'assaisonnement des crudités. Pour ces trois situations d'usage, les mères devaient indiquer le type de matière grasse le plus couramment utilisé parmi 10 réponses possibles : beurre / margarine / végétaline / huile d'arachide / huile de tournesol / huile de colza / huile d'olive / huile de maïs / huile mélangée / non concerné (voir en Annexe **Extraits de questionnaires de l'étude EDEN**, p. 226)

## **Variables générées**

Dans un premier temps, ces matières grasses ont été regroupées par famille, selon les acides gras qu'elles contiennent majoritairement :

- Matière grasse solide : beurre, margarine et végétaline,
- Huile riche en AGMI : huile d'arachide et huile d'olive,
- Huile riche en AGPI n-6 : huile de tournesol et huile de maïs,
- Huile riche en AGPI n-3 : huile de colza et huile mélangée,
- Pas d'utilisation de matière grasse : non concernée.

Pour l'assaisonnement des crudités, seules des huiles étaient déclarées. La variable définitive « huiles d'assaisonnement » comportait donc quatre modalités : non concernée / huile riche en AGMI / huile riche en AGPI n-6 / huile riche en AGPI n-3.

Les deux questions concernant les huiles lors de la cuisson (viandes et frites) ont été combinées dans une variable unique « matières grasses de cuisson » selon cette règle :

- Les mères utilisant des huiles à la fois pour la cuisson des viandes et des frites ont été considérées comme utilisant des « huiles végétales exclusivement ».
- Les mères utilisant une huile et une matière grasse solide pour la cuisson des viandes et des frites ont été considérées comme utilisant des « huiles végétales partiellement ».
- Les mères n'utilisant pas d'huile, ni pour la cuisson des viandes, ni pour la cuisson des frites, mais utilisant une matière grasse solide au moins dans un des cas ont été considérées comme utilisant des « matières grasses exclusivement ».
- Les mères n'utilisant pas de matière grasse ou ne consommant pas de viandes ou de frites ont été classées comme « non concernée ».

## ***Allaitement maternel***

### **Recueil des données**

Le mode d'allaitement pendant le séjour à la maternité et à sa sortie a été extrait du dossier obstétrical et pouvait être : lait maternel / mixte / artificiel / diététique spéciale. Le type de préparation infantile ou de diététique spéciale était aussi renseigné (voir l'annexe **Extraits de questionnaires de l'étude EDEN**, p. 228).

Le questionnaire parental à 4 mois comportait des questions sur l'alimentation liquide et solide de l'enfant à plusieurs âges : à la naissance, durant la 1<sup>ère</sup> semaine, entre la 2<sup>e</sup> semaine et la fin du 1<sup>er</sup> mois, durant les 2<sup>e</sup>, le 3<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> mois. Pour les liquides, les parents renseignaient la consommation de lait maternel, de préparations infantiles lactées, de lait de vache, de jus de fruits, d'eau minérale, d'eau du robinet, et d'autres liquides. Le cas échéant, les parents indiquaient le type et la marque des préparations infantiles consommées, ainsi que la durée d'utilisation (voir l'annexe **Extraits de questionnaires de l'étude EDEN**, p. 229). Les questionnaires parentaux à 8 et 12 mois s'intéressaient notamment à l'introduction d'aliments solides et liquides dans l'alimentation de l'enfant entre 4 et 8 mois, et entre 8 et 12 mois, respectivement. Le type et la marque des préparations infantiles lactées introduites étaient renseignés, ainsi que la durée d'utilisation.

Enfin, dans chaque questionnaire à 4, 8, 12 et 24 mois, les mères déclaraient si elles poursuivaient l'allaitement au sein, et dans le cas contraire, inscrivaient la date d'arrêt définitif.

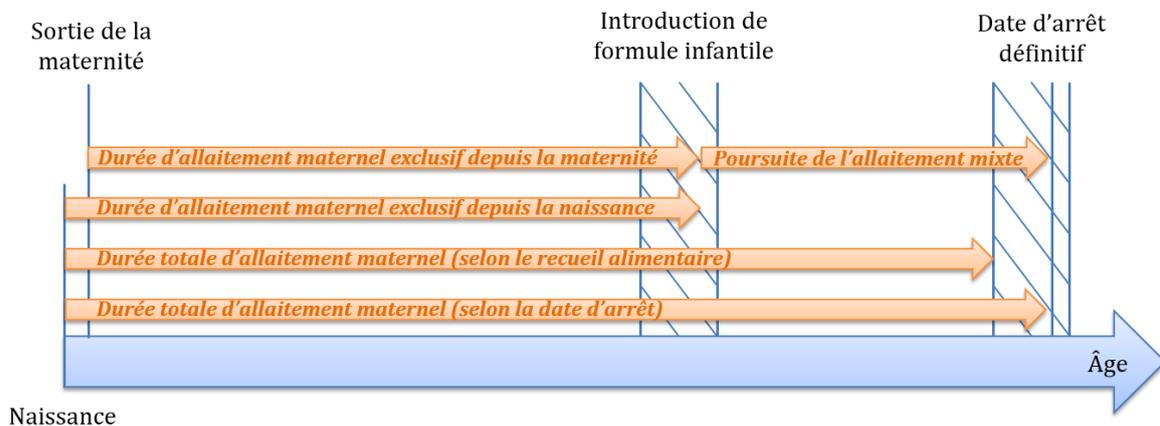
### **Variables générées**

Un schéma courant de l'allaitement maternel chez les mères consiste en une période d'allaitement maternel exclusif à laquelle succède une période de poursuite de cet allaitement mais avec l'introduction de préparations infantiles. Pour cette raison, plusieurs variables de durée d'allaitement maternel ont été créées :

- À partir de la différence entre la date d'arrêt définitif de l'allaitement au sein et la date de naissance, la durée d'allaitement maternel dite « totale » a pu être calculée avec une précision au jour près. Elle représentait la durée (ramenée en mois) durant laquelle le lait maternel entrait au moins partiellement dans le régime alimentaire du bébé. Cette variable a été nommée ***durée totale d'allaitement maternel (selon la date d'arrêt)***.
- À partir des informations concernant l'alimentation et leur recoupement, le type d'alimentation lactée – hors autres solides et liquides non lactés – a pu être caractérisé mois après mois : lait maternel, préparation infantile, ou les deux concomitants, correspondant respectivement à allaitement maternel exclusif, allaitement artificiel et allaitement mixte. Trois variables de durées ont pu ensuite être créées, toutes avec une précision au mois près :

- La ***durée totale d'allaitement maternel (selon le recueil alimentaire)*** : durée durant laquelle le lait maternel entrain au moins partiellement dans le régime alimentaire.
  - La ***durée d'allaitement maternel exclusif depuis la naissance*** : durée depuis la naissance et durant laquelle la seule alimentation lactée provenait du lait maternel, ou encore âge du bébé lors de l'introduction d'une préparation infantile lactée dans son régime alimentaire.
  - Dans certains cas, le bébé a reçu une préparation infantile durant le séjour en maternité. Pour ne pas déconsidérer des enfants allaités exclusivement au sein pendant plusieurs semaines à partir de la sortie de la maternité, une ***durée d'allaitement maternel exclusif depuis la maternité*** a été élaborée en ne tenant pas compte du type d'allaitement pendant le séjour en maternité.
- Pour rendre compte de la durée de la poursuite d'un allaitement maternel mixte avant le sevrage définitif, une variable ***poursuite de l'allaitement maternel mixte*** a été calculée en soustrayant la ***durée d'allaitement exclusif depuis la maternité*** à la ***durée totale d'allaitement maternel (selon la date d'arrêt)***.

Ces variables de durées d'allaitement maternel sont explicitées sur la **Figure 2.4**.



**Figure 2.4 : Variables d'allaitement maternel dans l'étude EDEN**

## ***Composition lipidique du colostrum***

### **Recueil et évaluation**

Dans les jours suivant la naissance des enfants, des échantillons de colostrum des mères allaitant leur enfant ont été recueillis. La date et l'heure de prélèvement ont été notées. Les échantillons ont ensuite été congelés et stockés dans chacun des centres, en attendant d'être analysés. La composition en acides gras de chaque échantillon a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse (Clarus 680, PerkinElmer) au laboratoire du Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (Faculté de Médecine de la Timone, Université Aix-Marseille). Cette technique analytique a permis d'identifier (grâce à des standards) et de quantifier (à l'aide d'un marqueur interne), les différents types d'acides gras présents dans le colostrum. La quantité de lipides totaux est exprimée en *mg/mL* et la teneur en chacun des acides gras est exprimée en *% des acides gras totaux*. Les acides gras identifiés sont listés dans le **Tableau 2.1**.

### **Variables générées**

Les acides gras individuels ont été sommés par catégorie afin d'étudier spécifiquement les acides gras saturés totaux (AGS), les acides gras monoinsaturés totaux (AGMI), les acides gras polyinsaturés n-6 totaux (AGPI n-6) et les acides polyinsaturés n-3 totaux (AGPI n-3).

En raison de l'évolution récente du rapport entre les AGPI n-6 et n-3 dans l'alimentation (cf. partie 1.2), il est d'intérêt et d'usage dans la littérature de calculer des rapports entre les AGPI de ces deux familles :

- Oméga 6 totaux / Oméga 3 totaux (n-6/n-3)
- Acide linoléique / Acide  $\alpha$ -linoléique (LA/ALA)
- Acide arachidonique / Acide docosahexaénoïque (AA/DHA)

**Tableau 2.1 : Liste des acides gras identifiés dans le colostrum**

<b>Formule simplifiée</b>	<b>Appellation usuelle</b>	<b>Abréviation</b>
C8:0	Acide caprylique	
C10:0	Acide caprique	
C12:0	Acide laurique	
C14:0	Acide myristique	
C14:1	Acide myristoléique	
C15:0	Acide pentadécanoïque	
C15:1	Acide pentadécenoïque	
C16:0	Acide palmitique	
C16:1	Acide palmitoléique	
C17:0	Acide margarique	
C18:0	Acide stéarique	
C18:1 n-9	Acide oléique	
C18:2 n-6	Acide linoléique	LA
C18:3 n-6	Acide $\gamma$ -linoléinique	GLA
C18:3 n-3	Acide $\alpha$ -linoléinique	ALA
C18:4 n-3	Acide stéaridonique	SDA
C20:1 n-9	Acide gondoïque	
C20:3 n-6	Acide dihomo- $\gamma$ -linoléinique	DGLA
C20:4 n-6	Acide arachidonique	AA
C20:4 n-3	Acide eicosatetraénoïque	ETA
C20:5 n-3	Acide eicosapentaénoïque	EPA
C22:4 n-6	Acide adrénique	
C22:5 n-6	Acide osbond	OA
C22:5 n-3	Acide docosapentaénoïque	DPA
C22:6 n-3	Acide docosahexaénoïque	DHA
C24:1 n-9	Acide nervonique	

### 2.3.2 ÉVALUATION DU NEURODÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

Dans ces travaux, seules les évaluations du neurodéveloppement à 2 et 3 ans ont été considérées, les données du neurodéveloppement à 5 ans dans l'étude EDEN n'étant pas encore disponibles. Afin de calculer l'âge exact de l'enfant lors des évaluations, la date de remplissage des questionnaires ou de l'examen a été notée. Les évaluations ont été effectuées par questionnaires parentaux (à 2 et à 3 ans) et également par examen neuropsychologique (à 3 ans) réalisé dans chaque centre par une psychologue (voir l'annexe **Extraits de questionnaires de l'étude EDEN**, p. 234, 239-249).

#### *Évaluations par questionnaires parentaux*

##### **Développement Moteur à 2 ans (DM-2)**

Le questionnaire parental à 2 ans comportait des questions extraites de l'échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine (Josse, 1997). Il comprenait une série de 22 questions sur les activités motrices de l'enfant, réparties en motricité globale (8 items : marcher, courir, sauter, monter les escaliers, etc.), motricité fine (7 items : saisir un objet, tourner une page, gribouiller sur une feuille, etc.) et praxies (7 items : boire au verre, utiliser une cuillère, enfiler un vêtement, etc.). La comptabilisation des activités réalisées par l'enfant donnait lieu à un score total compris entre 0 et 22 points.

##### **Inventaire français du développement communicatif à 2 ans (CDI-2)**

Les inventaires français du développement communicatif sont les adaptations françaises des *MacArthur-Bates Communicative Development Inventories* (CDI-2) (Fenson *et al.*, 1993, Kern, 2003, Kern *et al.*, 2010). Il s'agit de questionnaires parentaux évaluant le développement gestuel et langagier du jeune enfant. Dans l'étude EDEN, nous avons utilisé la version courte du questionnaire à 24 mois, composée d'une liste de 100 mots. Les parents devaient cocher ceux que l'enfant avait déjà prononcés spontanément, le nombre de mots cochés constituait un score (sur 100) de développement du langage à 2 ans.

##### **Ages and Stages Questionnaire à 3 ans (ASQ-3)**

Le questionnaire parental à 3 ans contenait une partie sur les étapes du développement de l'enfant : l'*Ages and Stages Questionnaire* (ASQ). Conçu en 1980 pour dépister le retard de

développement des enfants, il a ensuite été révisé en 1996 (Squires *et al.*, 1999, Squires *et al.*, 1997). L'ASQ comprend 19 questionnaires correspondant à des âges entre 4 et 60 mois. Dans l'étude EDEN, les parents ont rempli le questionnaire pour les enfants de 36 mois, provenant de la version française de la seconde édition de l'*Ages and Stages Questionnaire*.

Ce questionnaire aborde 5 domaines du développement : la communication, la motricité globale, la motricité fine, la résolution de problèmes et les aptitudes individuelles/sociales. Chaque domaine comportait 6 questions sur des activités de l'enfant. Selon ses aptitudes, les réponses possibles pour chaque question étaient : oui (10 points), parfois (5 points) ou pas encore (0 point). Le score maximum pour chaque domaine était de 60 points, et le score maximum pour l'ensemble des domaines était de 300 points.

En cas de données manquantes, les recommandations des auteurs ont été appliquées. Pour des données manquantes inférieures à 2 par domaine, il était préconisé de remplacer la valeur manquante par la moyenne du domaine sur les items non manquants. Lorsque le nombre de données manquantes était supérieur à 2 pour un domaine, le score du domaine ainsi que le score total n'étaient pas calculés.

### ***Évaluations par examen neuropsychologique à 3 ans***

L'examen neuropsychologique a été réalisé à 3 ans par des psychologues et comprenait plusieurs épreuves issues de batteries de tests cognitifs (Peg Moving Task 5, ELOLA, NEPSY).

#### **Peg Moving Task 5**

Adapté du Peg Moving Task (PMT) mesurant l'habileté manuelle et visuo-spatiale (Annett, 1976), le PMT-5 est une version réduite à 5 pions (« *pegs* »), adaptée récemment pour les enfants de 3 à 18 ans (Nunes *et al.*, 2008). Cette épreuve consiste à déplacer les 5 pions d'un bord à l'autre d'un support en bois, et le plus rapidement possible (**Figure 2.5**). Après avoir préalablement réalisé une épreuve de préférence manuelle (De Agostini et Dellatolas, 1988), l'enfant devait réaliser l'épreuve du PMT-5 quatre fois : d'abord avec sa main préférée, puis deux fois avec l'autre main, et enfin une dernière fois avec sa main préférée. Chaque passage était chronométré par la psychologue, permettant ensuite de comparer l'habileté de la main préférée (1<sup>er</sup> et 4<sup>e</sup> passages) et celle de l'autre main (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> passages). Les études sur la préférence manuelle prennent en compte le temps des deux mains séparément, cependant

dans cette étude, seul le temps total des 4 passages a été considéré comme une mesure de l'habileté manuelle globale des enfants.

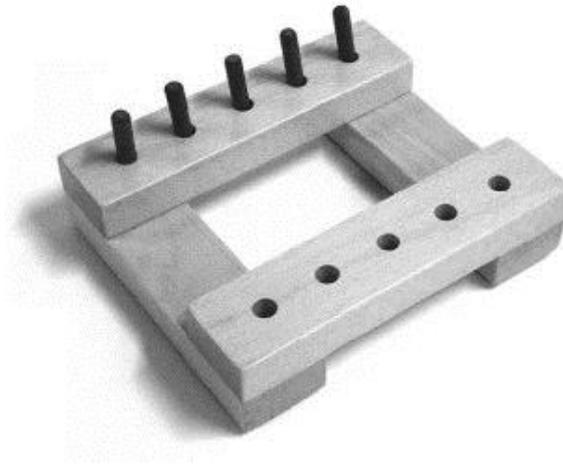


Figure 2.5 : Support du Peg Moving Task 5

### La batterie ELOLA

Conçue initialement pour l'examen des enfants aphasiques, la batterie d'évaluation du langage oral de l'enfant aphasique (ELOLA) permet également le diagnostic de difficultés du langage oral et l'évaluation du développement du langage. Elle a été normalisée en langue française (De Agostini *et al.*, 1998).

#### *Fluence verbale*

L'épreuve de fluence sémantique s'effectuait en deux étapes. Elle consistait à produire en 90 secondes un maximum de noms d'animaux, puis de noms d'objets présents à la maison. La psychologue notait le nombre de mots produits par tranche de 15 secondes. Les scores de fluence « animaux » et « objets » correspondaient au meilleur total de mots produits sur 60 secondes consécutives. Le score final de fluence verbale était la somme de ces deux scores.

#### *Répétition de mots/pseudomots*

L'épreuve de répétition de mots/pseudomots consistait à faire répéter par l'enfant 6 mots de la langue française (flaque / niche / second / visage / canif / bicyclette) et 6 pseudomots à consonance française (narde / chugue / loman / bozin / janouteau / indarone). En cas d'échec ou de mauvaise prononciation au premier essai de répétition, la psychologue pouvait effectuer

une relance. Pour chaque mot/pseudomot, l'enfant marquait 2 points pour une réussite au 1<sup>er</sup> essai, 1 point pour une réussite au 2<sup>nd</sup> essai, et 0 point en cas d'échec après deux essais. Le score final était compris entre 0 et 24 points.

### ***Dénomination***

L'épreuve de dénomination nécessitait que l'enfant trouve le nom de l'objet correspondant aux 10 images présentées devant lui (banane / lit / bol / camion / bouche / bouteille / girafe / manteau / pied / tomate). Un succès correspondait à 1 point et l'échec à 0 point, le total constituant le score de dénomination compris entre 0 et 10 points.

### **La batterie NEPSY**

La batterie NEPSY (developmental NEuroPSYchological assessment) a été conçue par Korkman, Kirk et Kemp pour évaluer le développement neuropsychologique des enfants de 3 à 16 ans (Korkman *et al.*, 1998) et a ensuite été adaptée en français (Korkman *et al.*, 2003). Elle contient des épreuves évaluant cinq domaines du développement (fonctions exécutives, langage, fonctions sensori-motrices, habiletés visuo-spatiales, mémoire). Dans l'étude EDEN, trois épreuves ont été réalisées lors de l'examen neuropsychologique à 3 ans : la compréhension de consignes (langage), la répétition de phrases (mémoire) et la copie de figures (habileté visuo-spatiale).

### ***Compréhension de consignes***

Dans l'épreuve de compréhension de consignes, l'enfant devait montrer sur une planche de dessins, des lapins correspondant à la description énoncée par la psychologue. Il devait ainsi montrer des lapins de tailles (grand / petit), de couleurs (bleu / jaune) et d'expressions différentes (content / triste). Treize consignes étaient données successivement et devenaient de difficulté croissante par la combinaison des caractéristiques des lapins (ex : « un lapin qui est grand et bleu et content »). Chaque bonne réponse comptait pour 1 point, donnant un score total compris entre 0 et 13 points. Enfin, l'épreuve devait s'arrêter si l'enfant enchaînait 4 échecs consécutifs.

### ***Répétition de phrases***

L'épreuve de répétition de phrases a permis d'évaluer la mémoire immédiate des enfants. La psychologue énonçait douze phrases de longueur croissante que devait répéter l'enfant sans faire d'erreur. La répétition sans erreur rapportait 2 points par phrase, la répétition avec une erreur (oubli de mots) rapportait 1 point, et l'échec ou plusieurs oublis de mots ne rapportaient pas de point. Lorsque l'enfant effectuait quatre échecs consécutifs, l'épreuve devait être arrêtée. Le score total était compris entre 0 et 24 points.

### ***Copie de figures***

L'épreuve de copie de figures évaluait les capacités d'intégration visuo-spatiale et de coordination motrice des enfants. Elle a été réalisée seulement avec les figures n°1, 2 et 3 comprises dans la batterie NEPSY, c'est-à-dire la copie d'une ligne verticale, d'une ligne horizontale et d'un cercle. La bonne réalisation de la copie par rapport au modèle répondait à quatre critères : la rectitude et l'orientation des lignes, la taille des angles, les éventuels dépassements, et le respect des proportions. Chaque critère respecté rapportant 1 point, chaque figure était donc notée entre 0 et 4 points. Le score total de l'épreuve, compris entre 0 et 12 points, correspondait à la somme des scores de chacune des trois figures.

L'ensemble des évaluations du neurodéveloppement à 2 et 3 ans disponibles dans l'étude EDEN et exploitée dans ces travaux sont synthétisés dans le **Tableau 2.2**, avec pour rappel pour chaque évaluation, l'âge de passation, la source des données (questionnaire ou examen neuropsychologique), le type d'aptitudes évaluées, et les scores maximum théoriques.

**Tableau 2.2 : Synthèse des données d'évaluation du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

Âge	Source	Questionnaire / Épreuve	Évaluation	Score max
2 ans	Questionnaire	Développement Moteur (DM-2)	Motricité	22
		MacArthur-Bates Communicative Development Inventory (CDI-2)	Langage	100
	Questionnaire	Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3)	Communication	60
			Motricité globale	60
			Motricité fine	60
			Résolution de problème	60
			Aptitudes individuelles/sociales	60
Total	300			
3 ans	Examen neuro-psychologique	Peg Moving Task 5 (PMT-5)	Habilité manuelle et visuospatiale	-
			Fluence sémantique	-
		ELOLA	Répétition de mots/pseudomots	24
			Dénomination	10
			Compréhension de consignes	13
		NEPSY	Répétition de phrases / mémoire	24
			Copie de figures	12

### 2.3.3 AUTRES FACTEURS D'INTÉRÊT

Le centre d'accouchement (Poitiers / Nancy) des mères incluses dans l'étude EDEN a été utilisé comme un facteur important dans l'analyse statistique afin de tenir compte des différences potentielles dans les caractéristiques des participants (variations environnementales et génétiques), dans les caractéristiques des structures de soin (pratiques de soin propres aux maternités et autres que celles éventuellement étudiées) et de suivi (différences inter-investigateurs dans les mesures).

#### *Caractéristiques maternelles*

Des caractéristiques maternelles associées aux expositions nutritionnelles précoces ou au neurodéveloppement de l'enfant ont été utilisées dans les modèles statistiques, comme l'âge maternel à l'inclusion, calculé à partir de la date d'inclusion et la date de naissance de la mère.

La taille (en m) a été mesurée par les sages-femmes en milieu de grossesse lors de l'examen clinique. Le poids avant grossesse (en kg) a été déclaré par les mères dans le questionnaire administré en milieu de grossesse, entre 24 et 28 SA. Les données de taille et de poids ont permis de calculer l'Indice de Masse Corporelle (IMC) maternel avant grossesse (en kg/m<sup>2</sup>), grâce à la formule :  $IMC = \frac{\text{poids}}{\text{taille}^2}$

La classification de l'OMS a été utilisée pour classer l'IMC des mères avant grossesse en 4 catégories : maigreur (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), corpulence normale (18,5 ≤ IMC < 25), surpoids (25 ≤ IMC < 30) et obésité (30 ≤ IMC).

En cas de données manquantes pour le poids ou la taille, des règles d'imputation ont été utilisées. Le poids avant grossesse a été imputé par la différence entre le dernier poids mesuré en fin de grossesse et la prise de poids totale inscrite dans le dossier obstétrical (n = 92). Concernant la taille, une équation a permis de l'estimer à partir de la taille du tronc lorsque celle-ci était disponible. Cette équation a été établie à partir des données des mères ayant à la fois la taille et la taille du tronc, et ceci pour chaque centre de l'étude EDEN (n = 7) :

$$\text{Taille} = 35,5 + (1,47 \times \text{taille du tronc}) - (0,24 \times \text{centre})$$

avec centre = 1 pour Poitiers et centre = 2 pour Nancy.

Lorsque la taille du tronc n'était pas renseignée, la taille médiane des mères de l'étude EDEN a été imputée, soit 1,64 mètre ( $n = 96$ ).

Au 6<sup>e</sup> mois de grossesse, les femmes ont déclaré aux enquêtrices leur consommation de tabac durant les deux premiers trimestres de la grossesse. La consommation de tabac durant le dernier trimestre de grossesse a été déclarée lors de l'administration du questionnaire en suite de couche. Ces déclarations pendant la grossesse ont permis de générer une variable binaire de consommation de tabac (oui / non). Quatre femmes n'avaient pas déclaré leur consommation de tabac pendant la grossesse, mais avaient déclaré dans l'auto-questionnaire 4 mois après l'accouchement, ne pas consommer de tabac ; elles ont été considérées comme non fumeuses.

La consommation de boissons alcoolisées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse a été déclarée aux enquêtrices lors de la visite au 6<sup>e</sup> mois de grossesse. Cette partie du questionnaire renseignait sur le nombre de verres de cidre, de vin blanc, de vin rouge ou rosé, de bière, d'apéritifs, de champagne et d'alcools forts, consommés par jour, durant les jours de semaine et de week-end. La somme de ces consommations a permis de calculer le nombre de verres de boissons alcoolisées consommés par semaine. Cette variable quantitative a ensuite été transformée en une variable en 3 classes de consommation hebdomadaire d'alcool : aucun verre / entre 0 et 2 verres / plus de 2 verres. Trois femmes n'avaient pas renseigné ces informations lors des questionnaires avec les enquêtrices. Leur consommation d'alcool a été imputée à partir de leurs réponses aux questions sur leur consommation d'alcool dans les questionnaires de fréquence alimentaire concernant le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse administré après la naissance.

### ***Caractéristiques de l'enfant***

Les données du sexe et du poids de naissance du nouveau-né ont été extraites du dossier clinique de la maternité.

Les données concernant la durée de gestation ont été extraites des dossiers obstétricaux. Outre son usage en tant que variable quantitative dans les modèles, l'âge gestationnel (en semaine d'aménorrhée) a été utilisé pour déterminer la classe de prématurité selon les

définitions de l'OMS : grande prématurité (28 à 32 SA) / prématurité (33 à 37 SA) / naissance à terme (> 37 SA).

### ***Caractéristiques de l'environnement familial et social***

Dans le questionnaire administré au 6<sup>e</sup> mois de grossesse, les (futurs) mères ont déclaré leur plus haut diplôme obtenu. Les (futurs) pères en ont fait de même dans l'auto-questionnaire qui leur était demandé de compléter pendant la grossesse ou à la naissance. Les diplômes ont été traduits en nombre d'années d'étude nécessaires pour les obtenir, en partant de l'entrée au cours préparatoire. Par exemple, le diplôme national du brevet correspondait à 9 années d'étude, un baccalauréat à 12 années d'étude, et un diplôme d'enseignement supérieur à 17 années d'étude. En raison des nombreuses concordances entre les niveaux d'éducation du père et de la mère, et afin d'éviter la colinéarité de ces variables dans les modèles, une variable unique de niveau d'éducation parental a été générée en moyennant les niveaux d'éducation du père et de la mère. Toujours en raison de ces concordances, lorsque les données de l'un des deux parents étaient manquantes, le niveau d'éducation parental a été imputé par le niveau d'éducation du parent l'ayant renseigné. Enfin, lorsque les deux niveaux d'éducation parentaux étaient manquants, le niveau baccalauréat, soit 12 années d'éducation, a été imputé ( $n = 42$ ). Cette décision provient notamment du fait que les bacheliers constituaient entre 2003 et 2006, plus de 62 % de leur tranche d'âge. La variable de niveau d'éducation parental a été utilisée de manière quantitative dans les modèles.

Lors de l'administration du questionnaire au 6<sup>e</sup> mois de grossesse, la mère devait indiquer dans laquelle des 8 tranches se situait le montant des revenus mensuels du ménage (moins de 450 € / 451 à 800 / 801 à 1500 / 1501 à 2300 / 2301 à 3000 / 3001 à 3800 / 3801 à 4500 / plus de 4500). Afin d'équilibrer les effectifs entre les tranches, les deux plus basses et les deux plus hautes ont été regroupées. La variable définitive de revenus du foyer était donc en 6 classes ordonnées et a pu être utilisée de manière quantitative dans les modèles. Le montant des revenus mensuels du ménage était aussi demandé dans les auto-questionnaires à 1 an, 2 ans et 3 ans. En cas de données non renseignées dans le questionnaire au 6<sup>e</sup> mois de grossesse, les données de l'auto-questionnaire complet le plus proche de la naissance ont été imputées.

Le nombre d'accouchement antérieur a été obtenu à partir du dossier obstétrical et a permis de déterminer la primiparité de la mère (oui / non). Pour deux mères, cette information du dossier obstétrical était manquante mais aucun autre enfant vivant à la maison n'était déclaré dans l'auto-questionnaire à 2 ans, leur enfant a donc été considéré comme l'aîné et la mère primipare.

Dans l'auto-questionnaire envoyé à 2 ans, les mères ont indiqué le principal mode de garde de l'enfant : crèche collective ou familiale, assistante maternelle, voisin ou nourrice non agréée, membre de la famille, un employé agréé, le conjoint ou la mère elle-même. Ces données ont été regroupées en 4 catégories : mère / famille / crèche / autre mode de garde.

Dans l'auto-questionnaire envoyé à 2 ans, les mères ont aussi donné des informations sur les jeux et soins de l'enfant, notamment la fréquence à laquelle la maman chantait, jouait ou lisait des histoires avec son enfant. Ces fréquences ont été ordonnées sur une échelle à 5 items à partir des données sources de l'auto-questionnaire : jamais ou rarement (1) / moins d'une fois par semaine (2) / 1 à 2 fois par semaine (3) / 3 à 5 fois par semaine (4) / quotidiennement (5), puis une variable résumant l'ensemble de l'information des trois activités a été créée en calculant la moyenne des trois échelles. Lorsque les informations de l'auto-questionnaire à 2 ans étaient manquantes, les réponses à ces mêmes questions dans l'auto-questionnaire à 3 ans ont été imputées. Cette variable générée a permis une évaluation de la fréquence des activités entre la mère et l'enfant.

Dans l'auto-questionnaire envoyé à 3 ans, les parents ont déclaré si leur enfant était entré à l'école maternelle, et le cas échéant, depuis quel âge. À partir de ces données ainsi que de l'âge de l'enfant lors des évaluations du neurodéveloppement, la durée d'exposition à l'école maternelle a pu être calculée. Cette variable a été prise en compte dans les modèles expliquant le neurodéveloppement à l'âge de 3 ans.

Enfin, dans les questionnaires à 2 et 3 ans, les parents devaient indiquer si leur enfant avait été hospitalisé ou avait consulté un médecin spécialiste, auquel cas ils devaient en préciser le motif. Ces informations ont permis d'identifier des enfants malentendants ( $n = 9$ ) ou ayant des troubles neurologiques, tels que l'épilepsie ( $n = 4$ ).

## 2.4 SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE

### 2.4.1 SUR LA BASE DU SUIVI ENTRE L'INCLUSION ET 3 ANS

Le recrutement initial a concerné 2002 femmes enceintes, dont 968 (48 %) à Poitiers et 1034 (52 %) à Nancy. En raison d'interruptions de grossesse, d'inclusions à tort et de sorties d'étude, la date de naissance de leur enfant n'était renseigné que pour 1907 d'entre eux. Au final, 1899 couples mère-enfant ont été inclus et suivis (4 mort-nés, 3 accouchements hors des centres EDEN, 1 sortie d'étude à la naissance).

Les enfants nés grands prématurés (âge gestationnel < 33 SA,  $n = 22$ ) ont été suivis dans l'étude EDEN mais n'ont pas été considérés dans ces travaux. En effet, la grande prématurité est souvent associée à un retard de développement psychomoteur, que l'on peut considérer comme pathologique, ce qui en fait une question de recherche à part entière. Par ailleurs, les enfants grands prématurés reçoivent des soins médicaux renforcés, bénéficient parfois de suppléments nutritionnelles et sont allaités au sein moins longtemps, ce qui les rend différents des enfants nés après 33 SA en terme d'exposition nutritionnelle précoce.

Le suivi à 2 ans concernait 1421 couples mère-enfant. L'attrition depuis la naissance était attribuable entre autres à 4 décès d'enfants, 80 perdus de vue et 95 sorties volontaires et définitives de l'étude. À 3 ans, les données de 1358 couples mère-enfant étaient disponibles, suite notamment à 7 sorties volontaires et définitives de l'étude et 16 perdus de vue entre 2 et 3 ans. Il est important de noter que la population suivie à 3 ans ne contient pas automatiquement la population suivie à 2 ans, certains sujets n'ayant pas renvoyé l'auto-questionnaire à 2 ans, mais ayant renvoyé celui à 3 ans ou ayant participé à l'examen neuropsychologique.

### 2.4.2 SUR LA BASE DES DONNÉES DE NEURODÉVELOPPEMENT DISPONIBLES

Le questionnaire parental concernant l'enfant à 2 ans a été retourné par 1422 familles. Les questions du DM-2 étaient complètes pour 1402 enfants, et celles du CDI-2 l'étaient pour 1415 enfants. Après exclusion des questionnaires ayant été remplis avant 22 mois ou après 26 mois, 1390 évaluations de DM-2 et 1405 évaluations du CDI-2 étaient exploitables.

Le questionnaire parental concernant l'enfant à 3 ans a été retourné par 1307 familles. Les questions relatives à l'*Ages and Stages Questionnaire* n'étaient pas systématiquement renseignées ou complètes et, en raison des règles de calcul du score de l'ASQ, celui-ci était exploitable pour 1245 enfants. Après exclusion des questionnaires n'ayant pas été remplis dans le délai d'âge prévu, entre 34,0 et 39,9 mois, l'ASQ-3 était exploitable pour 1216 enfants.

L'examen neuropsychologique des enfants à 3 ans a été réalisé auprès de 1235 enfants ; 27 d'entre eux étaient âgés de 40 mois ou plus, et leurs évaluations n'ont pas été exploitées. Pour les 1208 autres enfants présents à l'examen neuropsychologique, certaines des épreuves n'ont pas été réalisées ou étaient incomplètes. Étaient exploitables 1174 évaluations au *Peg Moving Task 5*, 1071 de la fluence verbale, 1056 de la répétition de mots/pseudomots, 1175 de la dénomination, 1182 de la compréhension de consignes, 1047 de la répétition de phrases et 1160 de la copies de figures.

Enfin, certains enfants ayant des troubles connus comme pouvant affecter le neurodéveloppement n'ont pas été inclus dans ces travaux. Cela concernait des enfants malentendants ( $n = 9$ ) et certains enfants présentant des troubles épileptiques ( $n = 4$ ).

## 2.5 DESCRIPTION DE LA POPULATION

### 2.5.1 CARACTÉRISTIQUES DES COUPLES MÈRE-ENFANT SUIVIS À 2 ET 3 ANS

Le suivi des familles entre l'inclusion et l'âge de 2 ans ne différait pas selon le centre (72 % à Nancy comme à Poitiers). Cependant à 3 ans, le suivi était meilleur à Poitiers (77 %) qu'à Nancy (61 %). À 3 ans, les mères encore suivies étaient en moyenne plus âgées, plus éduquées et plus fréquemment primipares. Elles étaient aussi moins fréquemment maigres, obèses et fumeuses, et tendaient à consommer plus fréquemment de l'alcool pendant la grossesse. Les enfants suivis à 3 ans provenaient de familles plus éduquées et plus aisées (**Tableau 2.3**). Les mêmes tendances se retrouvaient dans le suivi à 2 ans (**Tableau Annexe 1**, p. 262).

**Tableau 2.3 : Comparaison des couples mère-enfant suivis et non suivis à 3 ans**

	Suivis à 3 ans <i>n</i> = 1373	Non suivis à 3 ans <i>n</i> = 629*	<i>P</i>
Centre, % Poitiers	54,0	35,9	< 0,0001
Mères			
Âge, année	29,5 ± 4,7	27,9 ± 5,3	< 0,0001
IMC avant grossesse, kg/m <sup>2</sup>	23,2 ± 4,5	23,4 ± 5,0	0,37
IMC avant grossesse, %			0,12
Maigreur	8,1	10,0	
Normal	65,8	62,1	
Surpoids	17,9	17,0	
Obésité	8,2	10,9	
Tabagisme, %	22,7	37,1	< 0,0001
Consommation d'alcool, %	44,7	37,0	0,002
Primipare, %	46,7	39,4	0,004
Famille			
Éducation maternelle, année	13,9 ± 2,6	12,6 ± 2,6	< 0,0001
Éducation paternelle, année	13,3 ± 2,6	12,3 ± 2,4	< 0,0001
Revenus, %			< 0,0001
< 800 €	2,8	10,0	
800 - 1500 €	9,0	20,2	
1500 - 2300 €	29,9	29,0	
2300 - 3000 €	28,8	19,7	
3000 - 3800 €	17,5	10,4	
> 3800 €	12,0	10,8	
Nouveau-né			
Âge gestationnel, semaine	39,3 ± 1,7	39,1 ± 1,9	0,11
Prématurité, %	5,5	6,6	0,35
Poids de naissance, kg	3,29 ± 0,50	3,25 ± 0,55	0,10

\*sauf : IMC avant grossesse (*n* = 552), tabagisme (*n* = 552), consommation d'alcool (*n* = 551), primiparité (*n* = 533), revenus (*n* = 549), âge gestationnel et prématurité (*n* = 532), poids de naissance (*n* = 526).

### 2.5.2 ÉVALUATIONS DU NEURODÉVELOPPEMENT

Les scores de neurodéveloppement étaient disponibles pour 1041 à 1393 enfants, selon l'évaluation considérée. Ces effectifs, ainsi que les statistiques descriptives des scores de neurodéveloppement des enfants à 2 et 3 ans sont donnés dans le **Tableau 2.4**.

En raison de l'écart à la linéarité de la plupart des scores des évaluations du neurodéveloppement, des corrélations de Spearman ont été réalisées entre ces scores. Le **Tableau 2.5** présente ces corrélations au sein de la population d'enfants ayant l'ensemble des évaluations complètes (*n* = 782). Comme un temps court au PMT-5 est synonyme d'une meilleure habileté manuelle qu'un temps long, l'opposé du temps a été utilisé dans ce tableau afin de renverser le sens des corrélations avec les autres scores, et ainsi mieux représenter le

code couleur (du jaune au rouge) qui représente visuellement la force des corrélations (toutes positives, tous  $P \leq 0,01$ ). Les plus fortes corrélations s'observent, comme attendu, entre l'ASQ-3 et ses sous-scores (tous  $\rho \geq 0,54$ ), ainsi qu'entre les évaluations du langage à 2 ans (CDI-2) et à 3 ans (fluence verbale, répétitions de mots/pseudomots, dénomination, compréhension de consignes et répétition de phrases, tous  $\rho \geq 0,33$ ).

**Tableau 2.4 : Statistiques descriptives des scores des évaluations du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

	<i>n</i>	Moy ± ÉT	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
DM-2	1378	16,2 ± 2,3	6	15	16	18	22
CDI-2	1393	60,9 ± 29,3	1	36	64	88	100
ASQ-3	1205	270,0 ± 29,4	80	258	278	290	300
Communication	1205	56,1 ± 6,9	6	55	60	60	60
Motricité globale	1205	55,0 ± 7,6	15	50	60	60	60
Motricité fine	1205	51,6 ± 11,5	0	48	55	60	60
Résolution de problèmes	1205	53,9 ± 8,6	0	50	60	60	60
Aptitudes individuelles/sociales	1205	53,3 ± 6,9	15	50	55	60	60
Fluence verbale	1065	6,9 ± 3,9	0	4	7	10	22
Répétition de mot/pseudomots	1050	15,4 ± 6,4	0	11	16	20	24
Dénomination	1166	7,0 ± 1,9	0	6	7	8	10
Compréhension de consignes	1173	8,5 ± 3,0	0	7	9	11	13
Répétition de phrases	1041	7,2 ± 3,3	0	5	7	9	19
PMT-5, <i>seconde</i>	1163	44,8 ± 10,2	23	38	43	50	102
Copie de figures	1143	9,6 ± 2,3	0	8	10	11	12

Les distributions des scores pour chacun des tests sont représentées sur les histogrammes placés en Annexes (p. 263 à 267). La distribution des scores du DM-2 tendait vers la normalité avec une queue de distribution vers les scores les plus bas (**Figure Annexe 1**). Les scores du CDI-2 (**Figure Annexe 2**) et de l'ASQ-3 (**Figure Annexe 3**) n'étaient pas normalement distribués. La distribution de l'ASQ-3 était aussi marquée par un effet plafond pour les scores élevés. Certaines des distributions des scores du neurodéveloppement à 3 ans tendaient vers la normalité, bien que marquées par une queue de distribution, un effet plafond ou les deux (**Figure Annexe 4**, **Figure Annexe 6**, **Figure Annexe 7**, **Figure Annexe 8**, **Figure Annexe 9**). Enfin, les distributions des scores de répétition de mots/pseudomots (**Figure Annexe 5**) et de copie de figures (**Figure Annexe 10**) n'étaient pas de type gaussien.

Tableau 2.5 : Corrélations de Spearman entre les scores des enfants ayant toutes les évaluations du neurodéveloppement à 2 et 3 ans complètes

	(1)	(2)	(3)	(3a)	(3b)	(3c)	(3d)	(3e)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
DM-2 (1)	1,00														
CDI-2 (2)	0,29	1,00													
ASQ-3 (3)	0,42	0,39	1,00												
Communication (3a)	0,20	0,36	0,54	1,00											
Motricité globale (3b)	0,30	0,18	0,54	0,24	1,00										
Motricité fine (3c)	0,33	0,23	0,73	0,23	0,29	1,00									
Résolution de problèmes (3d)	0,24	0,28	0,68	0,33	0,24	0,35	1,00								
Aptitudes individuelles/sociales (3e)	0,29	0,27	0,67	0,26	0,19	0,40	0,32	1,00							
Fluence verbale (4)	0,10	0,41	0,27	0,33	0,14	0,17	0,20	0,15	1,00						
Répétition de mot/pseudomots (5)	0,14	0,52	0,32	0,34	0,15	0,21	0,25	0,16	0,42	1,00					
Dénomination (6)	0,20	0,33	0,28	0,21	0,13	0,23	0,19	0,18	0,34	0,38	1,00				
Compréhension de consignes (7)	0,11	0,41	0,30	0,24	0,11	0,21	0,27	0,19	0,39	0,33	0,39	1,00			
Répétition de phrases (8)	0,13	0,43	0,30	0,29	0,12	0,18	0,28	0,18	0,43	0,40	0,39	0,41	1,00		
PMT-5 (9)‡	0,14	0,13	0,22	0,12	0,11	0,19	0,11	0,16	0,14	0,09	0,10	0,17	0,19	1,00	
Copie de figures (10)	0,16	0,20	0,33	0,17	0,14	0,28	0,25	0,22	0,18	0,18	0,24	0,30	0,30	0,22	1,00

‡ Opposée du temps mis à l'épreuve du PMT-5. Tous  $P \leq 0,01$ . Effectifs :  $n = 782$

## 2.6 CONCLUSION

L'inclusion des mères pendant la grossesse et le suivi longitudinal des couples mère-enfant a permis de mesurer prospectivement les expositions précoces et le développement des enfants. Ce suivi fréquent et régulier concernait plusieurs types d'expositions nutritionnelles, garantissant des données précises et complémentaires. Les mesures du neurodéveloppement des enfants considéraient plusieurs aspects, dont le langage et les aptitudes visuo-motrices, et ont été réalisées à 2 et à 3 ans, à des âges où les aptitudes psychomotrices évoluent rapidement.

Pour être exploitable dans des conditions optimales, cette quantité d'information a nécessité un important travail en amont des analyses statistiques : vérification des données avec retour aux dossiers répartis entre Villejuif et les maternités de Poitiers et Nancy, imputation de données, création de variables et gestion des bases. Les variables nouvellement créées concernaient la durée d'allaitement maternel mesurée à partir des dates d'arrêt définitif de l'allaitement, la consommation d'alcool pendant la grossesse, les données issues des analyses du colostrum, la fréquence des activités mère-enfant à 2 ans, la durée de scolarisation et les examens neuropsychologiques à 3 ans. Des variables ont été créées à partir de variables existantes mais des vérifications, des corrections ou des adaptations ont parfois été nécessaires. Cela concernait les variables d'allaitement maternel construites à partir des enregistrements alimentaires, de nutrition maternelle avant et pendant la grossesse, d'utilisation de matières grasses alimentaires pendant la grossesse, les évaluations du neurodéveloppement par questionnaires parentaux, les variables de revenus du foyer et de niveaux d'éducation.

Pour conclure, l'étude EDEN était une cohorte mère-enfant idéalement conçue pour mettre en évidence les déterminants environnementaux du développement de l'enfant qui interviennent précocement, et mieux comprendre les mécanismes qui les régissent. Son protocole et ses nombreuses données étaient parfaitement adaptés pour l'étude des liens entre les expositions nutritionnelles pré- et postnatales précoces, et le neurodéveloppement de l'enfant à 2 et 3 ans.



## CHAPITRE 3 : ALLAITEMENT MATERNEL ET NEURODÉVELOPPEMENT



### 3.1 INTRODUCTION

Dès 1929, deux auteurs ont mis en évidence pour la première fois dans une étude d'observation, des différences de « *développement physique et mental* » entre les enfants allaités au sein et ceux nourris « *artificiellement* » (Hoefler et Hardy, 1929). Ils montraient entre autre que les enfants allaités avaient un QI plus élevé que ceux non allaités. Par la suite, de nombreuses études d'observation ont cherché à approfondir ces résultats sur des échantillons de population de plus en plus grands, en améliorant progressivement les méthodologies liées à la mesure d'exposition, à l'évaluation du développement cognitif et moteur, et en intégrant de plus en plus de facteurs de confusion potentiels.

Sept décennies plus tard, une méta-analyse de vingt de ces études a montré que l'allaitement maternel était associé à un meilleur neurodéveloppement de l'enfant (Anderson *et al.*, 1999). Cependant, plusieurs auteurs ont suggéré que ces associations résultaient des différences sociodémographiques entre les mères qui choisissent ou non d'allaiter, reprochant notamment à certaines études de ne pas prendre en compte une mesure de l'intelligence maternelle. Une étude a ainsi montré l'absence d'association après ajustement sur le QI maternel (Jacobson *et al.*, 1999). Selon ses auteurs, en étant à la fois une mesure d'un trait génétiquement héritable et d'un environnement socio-familial, l'intelligence maternelle serait un facteur de confusion majeur dans la relation entre allaitement et neurodéveloppement. Une autre méta-analyse a par la suite conclu qu'après ajustement sur les variables de confusion potentielles concernant la mère, l'enfant, et leur environnement socio-économique, l'allaitement maternel et le neurodéveloppement n'étaient pas ou peu associés (Der *et al.*, 2006). Depuis, le rôle potentiel de la confusion résiduelle dans ce type d'études épidémiologiques reste une question centrale (Walfisch *et al.*, 2013).

Au sein des populations les plus fréquemment étudiées, l'allaitement maternel était associé positivement au niveau d'éducation maternel et au niveau socio-économique familial, ce qui n'est pas le cas dans toutes les populations. Ainsi, une recherche a été menée aux Philippines, dans une population d'enfants dont les mères qui allaitaient le plus étaient de niveau d'éducation et socio-économique plus bas (Daniels et Adair, 2005). L'association brute entre durée d'allaitement et neurodéveloppement était négative, mais après ajustement sur les

facteurs de confusion potentiels et notamment de l'environnement socio-économique, l'association devenait positive. Cette approche transculturelle a aussi été réalisée par Brion *et al.* (2011) à partir des données des cohortes britannique ALSPAC et brésilienne PELOTAS. Le taux d'enfants allaités dans ALSPAC était associé positivement au revenu familial, tandis qu'il ne l'était pas dans PELOTAS. Après prise en compte de ces facteurs socio-économiques, la durée d'allaitement maternel était associée positivement au quotient intellectuel des enfants à l'âge de 4 ans, et ce de manière comparable dans les deux cohortes.

Démontrer la causalité est délicat dès lors que l'on étudie l'allaitement maternel, car la randomisation des femmes vis-à-vis de l'allaitement est éthiquement inenvisageable. Pour tenter d'apporter de nouveaux arguments en faveur de la causalité, l'étude biélorusse PROBIT a été mise en place (Kramer *et al.*, 2001, Patel *et al.*, 2013). Dans cette cohorte, les maternités étaient randomisées pour recevoir ou non la campagne de promotion de l'allaitement maternel « Initiative Hôpital Ami des bébés », lancée en 1991 par l'OMS et l'UNICEF (World Health Organization et UNICEF, 2009). Dans les maternités concernées, la politique de promotion s'est traduite par un plus fort taux d'initiation et par une durée d'allaitement plus longue. À 6,5 ans, les enfants nés dans les centres ayant bénéficié de la campagne de promotion avaient un QI plus élevé que les enfants des centres sans campagne de promotion (Kramer *et al.*, 2008). Les auteurs ont conclu que le développement cognitif pouvait être amélioré *via* une campagne de promotion de l'allaitement.

Dans la littérature coexistent des études comportant de nombreuses différences méthodologiques, notamment concernant les données d'exposition à l'allaitement maternel (voir l'annexe **Revue bibliographique sur la relation entre allaitement maternel et neurodéveloppement**, p. 251). Parfois, le recueil de cette information était rétrospectif ce qui peut induire un biais de mémoire comparé à un recueil prospectif. Dans ces études, la variable d'allaitement maternel était aussi exprimée de différentes façons :

- statut (allaités / non allaités),
- type d'allaitement (au sein / mixte / biberon) avec parfois des niveaux d'exposition intermédiaires (au sein exclusif / au sein prédominant / mixte / biberon prédominant / biberon exclusif),
- durée d'allaitement catégorisée (allaités moins de x mois / plus de x mois),

- durée d'allaitement continue (en semaine ou en mois).

De nombreuses études ont employé une variable de durée catégorisée (Hoefler et Hardy, 1929, Anderson *et al.*, 1999, Whitehouse *et al.*, 2011), ce qui induit une perte d'information mais permet de contraster les différences de neurodéveloppement entre les enfants. Ces dernières années, plusieurs études prospectives ont utilisé des variables continues, ce qui permet d'examiner la relation dose-effet, un argument en faveur de la causalité (Jacobson *et al.*, 1999, Gustafsson *et al.*, 2004, Gibson-Davis et Brooks-Gunn, 2006, Zhou *et al.*, 2007, Holme *et al.*, 2010, Tozzi *et al.*, 2012). Aucune de ces études n'a mis en évidence d'association franche entre la durée d'allaitement et le développement cognitif de l'enfant, à l'exception de Gustafsson *et al.* (2004) dont la taille de la population étudiée était assez restreinte, et de Tozzi *et al.* (2012) dont les résultats semblaient varier selon les évaluations du neurodéveloppement.

Ce type d'utilisation de la variable en continu permet aussi de tester l'écart à la linéarité de la relation. À ce jour, une étude portant sur le QI d'adultes a mis en évidence une tendance linéaire entre 0 et 9 mois d'allaitement, mais un infléchissement était observé pour une durée d'allaitement supérieure à 9 mois (Mortensen *et al.*, 2002). Cette forme de relation a aussi été observée avec le QI d'enfants de 5,5 ans (Clark *et al.*, 2006), ces résultats restant au final en accord avec l'infléchissement observé par Hoefler et Hardy (1929) *via* une variable catégorisée, chez les enfants allaités plus de 9 mois. Cependant ces études avaient en commun un recueil rétrospectif des données d'allaitement maternel. De nouvelles explorations de la forme de la relation sont donc nécessaires.

À ce jour, seule une récente étude sur le lien entre allaitement maternel et neurodéveloppement de l'enfant a été réalisée en France, mais portait sur des enfants nés prématurés (Rozé *et al.*, 2012). À notre connaissance, aucune étude française n'avait été réalisée chez les enfants nés à terme. En comparaison à d'autres pays tels que ceux d'Europe du Nord, le contexte français est particulier : le taux d'initiation à l'allaitement maternel y est faible et sa durée est courte. Cette étude revêtait donc de l'importance pour la santé publique dans notre pays.

## 3.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

Les données de la cohorte EDEN permettaient de répondre à des exigences méthodologiques importantes, particulièrement dans la précision des mesures de l'exposition et des facteurs de confusion. L'objectif principal de cette partie est d'étudier l'association entre l'allaitement maternel, notamment sa durée, et les mesures du neurodéveloppement de l'enfant à 2 et 3 ans disponibles dans la cohorte EDEN. L'objectif secondaire est d'examiner la forme de la relation.

## 3.3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 3.3.1 VARIABLES UTILISÉES

À partir des informations disponibles sur l'allaitement maternel dans l'étude EDEN, deux types de variables ont été générées : une binaire (allaité / non allaité) et quatre quantitatives (durées d'allaitement maternel), dont deux durées d'allaitement maternel exclusif et deux durées totales d'allaitement maternel (exclusif + mixte), décrites dans le chapitre précédent (**Figure 2.4**). La durée totale d'allaitement maternel (calculée à partir de la date d'arrêt définitif de l'allaitement maternel) a été catégorisée en 4 classes d'effectifs relativement proches pour les études d'association avec les covariables : 0 à 1 mois ( $n = 194$ ), 1 à 3 mois ( $n = 318$ ), 3 à 6 mois ( $n = 341$ ) et plus de 6 mois ( $n = 301$ ).

Les facteurs d'ajustements pris en compte dans les analyses ont été sélectionnés à partir de la littérature (Anderson *et al.*, 1999, Jain *et al.*, 2002). Certains concernaient des caractéristiques de l'enfant associées à son développement cognitif et moteur (sexe, âge gestationnel, poids de naissance et âge à l'évaluation). D'autres concernaient des caractéristiques maternelles considérées comme des facteurs de confusion car associées à la fois au fait d'allaiter (y compris plus ou moins longtemps) et au développement de l'enfant (âge, IMC avant grossesse, consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse).

D'autres facteurs de confusions liés à l'environnement familial et social ont été mis en évidence dans la littérature et considérés comme importants : l'origine ethnique, le niveau d'éducation du père et de la mère, le statut socioéconomique, le statut marital, le quotient

intellectuel maternel, l'ordre de naissance, la taille de la fratrie, la durée du congé maternité ou parental, l'expérience maternelle acquise avec d'autres enfants (frères/sœurs aînés, garde d'enfants, ...), et le temps consacré à l'enfant par son entourage. L'origine ethnique et le quotient intellectuel maternel n'étaient pas disponibles dans l'étude EDEN. Comme les niveaux d'éducation paternel et maternel étaient très corrélées ( $\rho = 0,61$  ;  $P < 0,0001$ ), la moyenne des deux a été utilisée comme variable synthétique. Les revenus de la famille ont été utilisés comme mesure du statut socioéconomique. Le statut marital était disponible dans l'étude EDEN mais n'a pas été utilisé dans les modèles pour plusieurs raisons. La première était la difficulté de construire une variable synthétique et correcte : faible nombre de couples séparés ou divorcés, nombre élevé de couples non mariés mais pacsés ou vivant en concubinage, ambiguïté sur les termes des questionnaires « vie maritale », « concubinage » et « autre », et évolutions du statut marital entre l'inclusion et le suivi à 2 et 3 ans. La primiparité était un indicateur de l'expérience maternelle et de la présence de frères et sœurs aînés à domicile. Le mode de garde à l'âge de 2 ans (mère / famille / crèche / autre), la fréquence des activités mère-enfant (lecture d'histoire, chant et jeux) et l'entrée à l'école préélémentaire avant 3 ans étaient des indicateurs du temps consacré par l'entourage avec l'enfant.

### *3.3.2 ANALYSES STATISTIQUES*

Dans le but de sélectionner deux variables de durées d'allaitement maternel les plus pertinentes parmi les quatre variables disponibles, celles-ci ont été comparées visuellement sur une figure représentant l'évolution des effectifs d'enfants allaités en fonction de l'âge. La cohérence de ces variables entre elles a été évaluée avec des corrélations de Spearman.

Des tests de Student (variables quantitatives) et du  $\chi^2$  (variables qualitatives) ont été utilisés pour comparer les caractéristiques des mères allaitantes et des mères non allaitantes, ainsi que les caractéristiques de leur environnement familial et social. Ces mêmes tests statistiques ont permis de comparer les caractéristiques des enfants allaités et non allaités. Chez les enfants allaités, des analyses de variance ont été effectuées pour comparer la durée d'allaitement maternel catégorisée en 4 classes, et les caractéristiques relatives à la mère, à l'environnement familial et social, et à l'enfant.

Les associations entre l'exposition à l'allaitement maternel et les mesures du neurodéveloppement à 2 et 3 ans ont été réalisées par régression linéaire multiple. Ces

modèles ont d'abord permis de comparer les mesures du neurodéveloppement des enfants allaités à celui des enfants non allaités après ajustement. Puis, en se restreignant aux enfants allaités, ils ont permis d'évaluer la différence de scores de neurodéveloppement selon les deux durées d'allaitement maternel exprimées quantitativement. Ces associations ont été réalisées d'abord avec les scores de neurodéveloppement évalués par questionnaires parentaux, ensuite avec les sous-scores de l'ASQ-3, et enfin avec les mesures du langage et de la motricité réalisées par les psychologues à 3 ans. Dans ces modèles, les potentielles interactions entre la durée d'allaitement maternel et le sexe, l'âge gestationnel, le niveau d'éducation et les revenus parentaux ont été investiguées.

Des lissages par B-splines cubiques ont été réalisés pour représenter la forme des relations entre les durées d'allaitement maternel (en abscisses) et les scores de neurodéveloppement (en ordonnées). Cette méthode non paramétrique, issue de la généralisation des courbes de Bézier, faisait intervenir une fonction polynomiale de degré 3, définie sur un intervalle découpé en  $k+1$  sous-intervalles et dont le nombre de nœuds  $k$  était fixé en fonction du nombre de données observées. Dans chaque sous-intervalle, une équation cubique lissait les points observés, puis les  $k+1$  équations étaient lissés à nouveau pour obtenir une modélisation sur l'intervalle entier. Les B-splines cubiques permettaient ainsi une modélisation sans *a priori* sur la forme de la relation. Afin de tenir compte des facteurs d'ajustement dans ces lissages, il a été nécessaire de procéder en deux temps :

- extraire les résidus des régressions linéaires multiples expliquant le neurodéveloppement à partir des variables d'ajustement.
- réaliser le lissage par B-spline cubique avec en abscisse la durée d'allaitement, et en ordonnée le score résiduel résultant de la régression linéaire multiple.

Ces modélisations par B-splines ont été effectuées pour représenter les relations entre d'une part, les durées d'allaitement maternel (totale et exclusif), et d'autre part, les évaluations du neurodéveloppement par questionnaires parentaux (DM-2, CDI-2 et ASQ-3). Plusieurs lissages ont été expérimentés en faisant varier le nombre  $k$  de sous-intervalles.

Enfin, les variables quantitatives de durées d'allaitement maternel ont permis de tester les hypothèses d'écart à la linéarité des associations. Ces tests ont été réalisés en intégrant le carré

des variables de durées d'allaitement maternel dans les modèles de régressions linéaires multiples précédemment décrits.

Comme cela a été justifié précédemment, les analyses multivariées ont été ajustées sur le centre, les caractéristiques relatives à la mère (âge, consommations de tabac et d'alcool pendant la grossesse, obésité maternelle avant grossesse, primiparité), à l'environnement familial et social (niveau d'éducation parental, revenus du foyer, mode de garde à 2 ans, fréquences des activités mère-enfant) et à l'enfant (sexe, âge lors de l'évaluation, âge gestationnel, poids de naissance). Les analyses concernant les évaluations à 3 ans ont été également ajustées sur la durée de scolarisation. Les modalités d'utilisation (en continu ou en classe) et de catégorisation éventuelle des différentes variables ont été présentées au Chapitre 2.

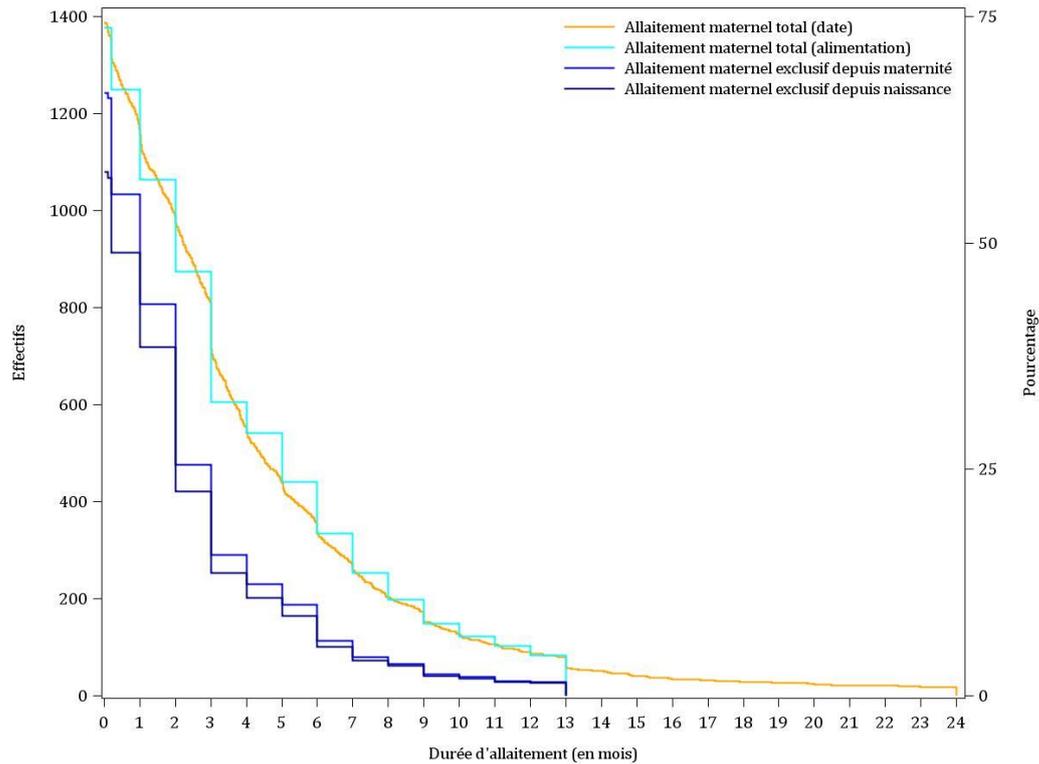
### *3.3.3 SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE*

Les analyses de ce chapitre ont porté sur l'ensemble des enfants nés après 33 SA, n'ayant pas de trouble neurologique connu, et dont les données d'allaitement maternel et de neurodéveloppement étaient disponibles et validées ( $n_{\max} = 1556$ ). Les analyses portant sur la durée d'allaitement ont été restreintes aux enfants ayant été allaités ( $n_{\max} = 1151$ ).

## 3.4 RÉSULTATS

### *3.4.1 ALLAITEMENT MATERNEL DANS L'ÉTUDE EDEN*

Les données sur la durée d'allaitement maternel des enfants de l'étude EDEN étaient disponibles pour 1892 enfants. Parmi eux, 73,4 % ( $n = 1388$ ) ont été allaités dès la naissance, et 65,7 % ( $n = 1243$ ) ont connu une période – même courte – d'exclusivité de l'allaitement au sein. À 1 mois, ils étaient 61,1 % ( $n = 1156$ ) toujours allaités, et 42,8 % ( $n = 810$ ) l'étaient de manière exclusive. À 3 mois, les taux d'enfants allaités et d'enfants allaités exclusivement au sein diminuaient respectivement à 37,7 % ( $n = 713$ ) et à 13,4 % ( $n = 254$ ). Enfin, à 6 mois, 17,8 % ( $n = 336$ ) étaient allaités au sein, parmi lesquels 6,1 % ( $n = 115$ ) n'avaient jamais consommé de formules infantiles lactées (**Figure 3.1**).



**Figure 3.1 : Évolution au cours des premiers mois des effectifs d'enfants allaités dans l'étude EDEN**

Cette figure permet aussi de comparer les quatre durées d'allaitement disponibles dans l'étude EDEN. Les deux variables de durée d'allaitement maternel exclusif (en bleu foncé et bleu intermédiaire) étaient très corrélées ( $\rho = 0,87$  ;  $P < 0,0001$ ), tout comme les deux variables de durée totale d'allaitement maternel (en bleu clair et orange) ( $\rho = 0,98$  ;  $P < 0,0001$ ). Cependant, quelques différences subsistaient :

- De par une définition moins restrictive sur l'initiation à l'allaitement à la maternité, la variable ***durée d'allaitement maternel exclusif depuis la maternité*** (en bleu intermédiaire) comportait un plus grand nombre d'enfants allaités que la variable ***durée d'allaitement maternel exclusif depuis la naissance*** (en bleu foncé). Ce gain de sujets se faisait au détriment d'une perte d'exactitude.
- De par la prise en compte prioritaire des dates d'arrêt définitif de l'allaitement maternel dans les questionnaires à 4, 8, 12 et 24 mois, la variable ***durée totale d'allaitement maternel (selon la date d'arrêt)*** ainsi calculée (en orange) était d'une plus grande précision et ne comportait pas de paliers contrairement à celle estimée à partir ***du recueil alimentaire*** (en bleu clair). De plus, la méthode d'estimation par la

date d'arrêt permettait d'évaluer la durée d'allaitement lorsque celle-ci se poursuivait après 12 mois.

Par souci de simplicité et de clarté, la suite des analyses de ce chapitre s'est limitée à l'utilisation d'une seule variable par type d'allaitement maternel (exclusif et totale). Ainsi, pour l'allaitement maternel exclusif, le gain de sujets dans la variable *depuis la maternité* a été jugé plus utile que le gain de précision apporté par la variable *depuis la naissance*. Pour la durée totale d'allaitement maternel, la suppression de la borne à 12 mois et le lissage apporté par l'estimation *selon la date d'arrêt* ont été jugés bénéfiques pour limiter le biais de classement, comparés à l'estimation *selon le recueil alimentaire*.

Ainsi chez les enfants allaités, la moyenne de la durée totale d'allaitement maternel était de  $4,5 \pm 4,3$  mois. À l'âge de 24 mois, 17 enfants étaient encore allaités. La durée moyenne d'allaitement maternel exclusif était de  $2,8 \pm 2,7$  mois. À l'âge de 13 mois, 29 enfants n'avaient jamais reçu de formules infantiles. La corrélation entre ces deux variables était élevée ( $\rho = 0,79 ; P < 0,0001$ ).

### 3.4.2 ALLAITEMENT ET COVARIABLES ASSOCIÉES

Les mères qui avaient choisi de ne pas allaiter étaient plus susceptibles d'être suivies à Poitiers, fumeuses et primipares, et d'avoir un IMC avant grossesse plus élevé que les mères ayant allaité leur enfant (**Tableau 3.1**).

Les femmes non allaitantes tendaient à être plus jeunes, avaient un niveau d'éducation plus bas et des activités avec leur enfant moins fréquentes. Les pères des enfants non allaités avaient un niveau d'éducation plus bas et les revenus de ces familles étaient également inférieurs. Enfin à 2 ans, les enfants non allaités étaient plus susceptibles d'être gardés par leur mère ou leur famille qu'en crèche, et étaient moins nombreux à être scolarisés avant 3 ans. Ces mêmes tendances se retrouvaient avec la durée d'allaitement chez les enfants allaités : plus les femmes avaient allaité longtemps, plus elles avaient un âge, un niveau d'éducation et des revenus familiaux élevés, et un IMC avant grossesse bas. (**Tableau Annexe 2**, p. 268).

**Tableau 3.1 : Caractéristiques maternelles et familiales associées à l'allaitement maternel**

	Statut allaitement (% ou Moy ± ÉT)		P*
	Non allaitantes n = 504	Allaitantes n = 1388	
Centre, % Poitiers	68,5 %	42,3 %	< 0,0001
Âge maternel à l'inclusion, année	28,7 ± 5,1	29,1 ± 4,8	0,08
IMC avant grossesse, kg/m <sup>2</sup>	23,7 ± 5,0	23,1 ± 4,5	0,02
IMC avant grossesse, %			0,14
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	7,2 %	9,3 %	
18,5 – 25 kg/m <sup>2</sup>	63,4 %	65,5 %	
25 – 30 kg/m <sup>2</sup>	19,5 %	16,9 %	
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	9,9 %	8,3 %	
Tabac pendant la grossesse, %	36,0 %	23,6 %	< 0,0001
Alcool en début de grossesse, %			0,13
0 verre / semaine	53,4 %	58,5 %	
1-2 verres / semaine	38,7 %	34,5 %	
≥ 3 verres / semaine	7,9 %	6,9 %	
Primiparité, %	60,0 %	53,9 %	0,02
Éducation maternelle, année	12,7 ± 2,5	13,9 ± 2,6	< 0,0001
Éducation paternelle, année	12,3 ± 2,4	13,3 ± 2,7	< 0,0001
Revenus, %			< 0,0001
< 800 €	5,0 %	4,3 %	
800 – 1500 €	17,7 %	10,0 %	
1500 – 2300 €	35,8 %	27,6 %	
2300 – 3000 €	22,7 %	27,8 %	
3000 – 3800 €	11,3 %	17,2 %	
> 3800 €	7,5 %	13,1 %	
Activités mère-enfant, %			0,02
< 1 fois / semaine	1,4 %	0,6 %	
1 – 2 fois / semaine	24,9 %	20,2 %	
3 – 6 fois / semaine	47,9 %	47,0 %	
≥ 7 fois / semaine	25,8 %	32,2 %	
Mode de garde à 2 ans, %			0,0003
Crèche	10,7 %	19,0 %	
Extérieur	33,5 %	32,0 %	
Famille	9,7 %	7,7 %	
Mère	46,0 %	41,3 %	
Scolarisation à 3 ans <sup>n</sup> , %	63,6 %	70,7 %	0,02
Durée de scolarisation <sup>n</sup> , mois	3,1 ± 3,3	2,8 ± 3,3	0,14

<sup>n</sup> Effectifs : Non allaitantes (n = 345) et allaitantes (n = 976).

\* Test du  $\chi^2$  et de Student.

Le sexe du nouveau-né n'était pas associé à l'initiation à l'allaitement maternel, ni à sa durée. L'âge gestationnel et le poids de naissance étaient associés positivement à la durée d'allaitement, mais pas au fait d'initier le nouveau-né à la naissance (**Tableau 3.2**).

**Tableau 3.2 : Caractéristiques du nouveau-né associées à l'allaitement maternel et à sa durée**

	Statut allaitement (% ou Moy ± ÉT)		P*	Durée de l'allaitement maternel (% ou Moy ± ESM)				P*
	Non allaitantes n = 504	Allaitantes n = 1388		≤ 1 m n = 232	1 à 3 m n = 443	3 à 6 m n = 377	> 6 m n = 336	
Sexe, %			1,0					0,7
Fille	52,4 %	52,5 %		53,0 %	54,2 %	52,5 %	49,7 %	
Garçon	47,6 %	47,5 %		47,0 %	45,8 %	47,5 %	50,3 %	
Âge gestationnel, semaine	39,2 ± 1,6	39,3 ± 1,7	0,4	39,1 ± 0,1	39,2 ± 0,1	39,4 ± 0,1	39,4 ± 0,1	0,05
Prématurité, %			0,3					0,02
< 33 semaines	0,8 %	1,2 %		3,0 %	1,1 %	0,0 %	1,2 %	
33 - 36 semaines	3,4 %	4,8 %		5,2 %	6,1 %	3,5 %	4,5 %	
≥ 37 semaines	95,8 %	94,0 %		91,8 %	92,8 %	96,5 %	94,3 %	
Poids de naissance, kg	3,27 ± 0,46	3,29 ± 0,52	0,5	3,18 ± 0,03	3,26 ± 0,02	3,36 ± 0,03	3,30 ± 0,03	0,0003

\* Test du  $\chi^2$  ; Analyse de variance ; Test t.

### 3.4.3 ALLAITEMENT MATERNEL ET NEURODÉVELOPPEMENT

Dans les modèles ajustés uniquement sur le centre et l'âge, les enfants allaités obtenaient des scores plus élevés au DM-2 (16,3 ± 0,1 points vs 15,9 ± 0,1 ;  $P = 0,03$ ), au CDI-2 (62,5 ± 0,9 points vs 56,3 ± 1,6 ;  $P = 0,0007$ ) et à l'ASQ-3 (272,3 ± 1,0 points vs 263,7 ± 1,7 ;  $P < 0,0001$ ) (**Tableau Annexe 3**, p. 269). Les deux durées d'allaitement maternel (totale et exclusif) étaient associées positivement à ces trois scores de neurodéveloppement.

Après ajustements sur les variables de confusion potentielles, ces associations persistaient. Les enfants allaités avaient des scores plus élevés au DM-2 (16,2 ± 0,1 points vs 15,8 ± 0,2 ;  $P = 0,01$ ), au CDI-2 (59,6 ± 1,7 points vs 56,0 ± 2,1 ;  $P = 0,04$ ) et à l'ASQ-3 (265,5 ± 1,9 points vs 259,0 ± 2,3 ;  $P = 0,0008$ ). Les deux durées d'allaitement maternel étaient associées positivement aux scores du neurodéveloppement évalués par questionnaires parentaux (**Tableau 3.3**). Ainsi, chaque mois d'allaitement maternel supplémentaire était associé à une augmentation de 0,03 (0,00 ; 0,06) points au DM-2, de 0,53 (0,15 ; 0,91) points au CDI-2 et de 0,44 (0,03 ; 0,85) points à l'ASQ-3. Dans les modèles concernant la durée d'allaitement

maternel exclusif, les coefficients de régression étaient plus élevés pour ces trois scores de neurodéveloppement, signifiant des associations plus fortes, comme par exemple pour le CDI-2 (0.71 (0.1 ; 1.32)).

Ces associations entre allaitement maternel et neurodéveloppement ne différaient pas selon le sexe et l'âge gestationnel des enfants, ni selon le niveau d'éducation et les revenus parentaux (résultats non montrés).

**Tableau 3.3 : Associations entre l'allaitement maternel et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

	DM-2			CDI-2			ASQ-3		
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>
Initiation à l'allaitement maternel			0,01			0,04			0,0008
Allaités	1016	16,2 ± 0,1		1027	59,6 ± 1,7		893	265,5 ± 1,9	
Non allaités	360	15,8 ± 0,2		364	56,0 ± 2,1		310	259,0 ± 2,3	
	<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)	
Durée d'allaitement									
Totale, mois	1016	0,03 (0,00 ; 0,06)		1027	0,53 (0,15 ; 0,91)		893	0,44 (0,03 ; 0,85)	
Exclusif, mois	1016	0,06 (0,01 ; 0,11)		1027	0,71 (0,10 ; 1,32)		893	0,89 (0,25 ; 1,53)	

<sup>Aj</sup> Modèles ajustés sur le centre, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge maternel à l'inclusion, l'obésité maternelle, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant. Modèles ASQ-3 également ajustés sur la durée de scolarisation.

**Tableau 3.4 : Associations entre l'allaitement maternel et les sous-scores de l'ASQ-3**

	Communication			Motricité globale			Motricité fine			Résolution de problèmes			Aptitudes individuelles/sociales		
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>
Initiation à l'allaitement maternel			0,01			0,2			0,0002			0,01			0,4
Allaités	893	55,1 ± 0,5		893	53,7 ± 0,5		893	49,9 ± 0,7		893	54,1 ± 0,6		893	52,7 ± 0,5	
Non allaités	310	54,0 ± 0,6		310	52,9 ± 0,6		310	47,2 ± 0,9		310	52,6 ± 0,7		310	52,3 ± 0,6	
	<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)	
Durée d'allaitement															
Totale, mois	893	0,05 (-0,04 ; 0,15)		893	0,04 (-0,08 ; 0,15)		893	0,18 (0,02 ; 0,34)		893	0,08 (-0,04 ; 0,21)		893	0,09 (-0,01 ; 0,19)	
Exclusif, mois	893	0,10 (-0,05 ; 0,25)		893	0,19 (0,01 ; 0,37)		893	0,24 (-0,01 ; 0,48)		893	0,23 (0,04 ; 0,43)		893	0,13 (-0,02 ; 0,29)	

<sup>Aj</sup> Modèles ajustés sur le centre, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge maternel à l'inclusion, l'obésité maternelle avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée de scolarisation.

Pour les sous-scores de l'ASQ-3, les enfants allaités obtenaient des scores plus élevés de communication (1,1 point de plus ;  $P = 0,01$ ), de motricité fine (2,7 points ;  $P = 0,0002$ ) et de résolution de problèmes (1,5 point ;  $P = 0,01$ ) que les enfants non allaités (**Tableau 3.4**). Chez les enfants allaités, la durée totale d'allaitement maternel était positivement associée au sous-score de motricité fine (0.18 (0.02 ; 0.34)). La durée d'allaitement maternel exclusif était positivement associée aux sous-scores de motricité globale et de résolution de problèmes. Toutefois, des tendances positives non significatives étaient retrouvées avec les autres sous-scores, et ce pour les deux variables d'allaitement maternel.

Lors de l'évaluation par examen neuropsychologique à 3 ans, les enfants allaités ont obtenus de meilleurs scores de répétition de mots/pseudomots ( $14,7 \pm 0,6$  points ;  $P = 0,03$ ) et de répétition de phrases ( $7,2 \pm 0,2$  points ;  $P = 0,04$ ) que les enfants non allaités (respectivement  $13,7 \pm 0,5$  points et  $6,7 \pm 0,3$  points). Les autres mesures de langage et de motricité n'étaient pas associées à l'allaitement maternel malgré une tendance positive observée avec la copie de figures ( $P = 0,10$ ). Les durées d'allaitement maternel n'étaient pas associées à ces mesures du neurodéveloppement malgré certaines tendances positives (**Tableau 3.5 et Tableau 3.6**).

**Tableau 3.5 : Associations entre l'allaitement maternel et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans**

	Fluence			Répétition de mots/pseudomots			Dénomination			Compréhension de consignes			Répétition de phrases		
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>
Initiation à l'allaitement maternel			0,5			0,03			0,3			0,5			0,04
Allaités	771	6,5 ± 0,3		766	14,7 ± 0,5		848	6,7 ± 0,1		854	8,1 ± 0,2		764	7,2 ± 0,2	
Non allaités	276	6,3 ± 0,3		265	13,7 ± 0,6		297	6,6 ± 0,2		299	7,9 ± 0,2		258	6,7 ± 0,3	
	<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)	
Durée d'allaitement															
Totale, mois	771	-0,02 (-0,09 ; 0,04)		766	0,03 (-0,07 ; 0,13)		848	0,01 (-0,02 ; 0,04)		854	0,02 (-0,02 ; 0,06)		764	-0,02 (-0,07 ; 0,03)	
Exclusif, mois	771	-0,01 (-0,11 ; 0,08)		766	0,05 (-0,10 ; 0,20)		848	0,00 (-0,04 ; 0,05)		854	0,02 (-0,05 ; 0,08)		764	-0,05 (-0,13 ; 0,03)	

<sup>Aj</sup> Modèles ajustés sur le centre, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge maternel à l'inclusion, l'obésité maternelle, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée de scolarisation.

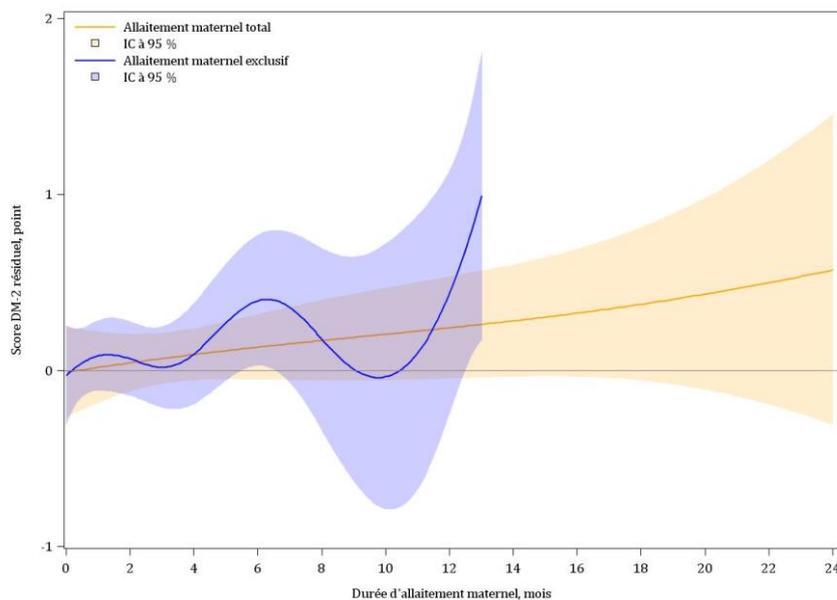
**Tableau 3.6 : Associations entre l'allaitement maternel et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans**

	PMT-5			Copie de figures		
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>
Initiation à l'allaitement maternel			0,6			0,10
Allaités	864	44,9 ± 0,7		845	9,3 ± 0,2	
Non allaités	298	45,2 ± 0,8		296	9,0 ± 0,2	
	<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)	
Durée d'allaitement						
Totale, mois	864	0,09 (-0,07 ; 0,25)		845	0,02 (-0,01 ; 0,06)	
Exclusif, mois	864	-0,01 (-0,25 ; 0,24)		845	0,02 (-0,03 ; 0,07)	

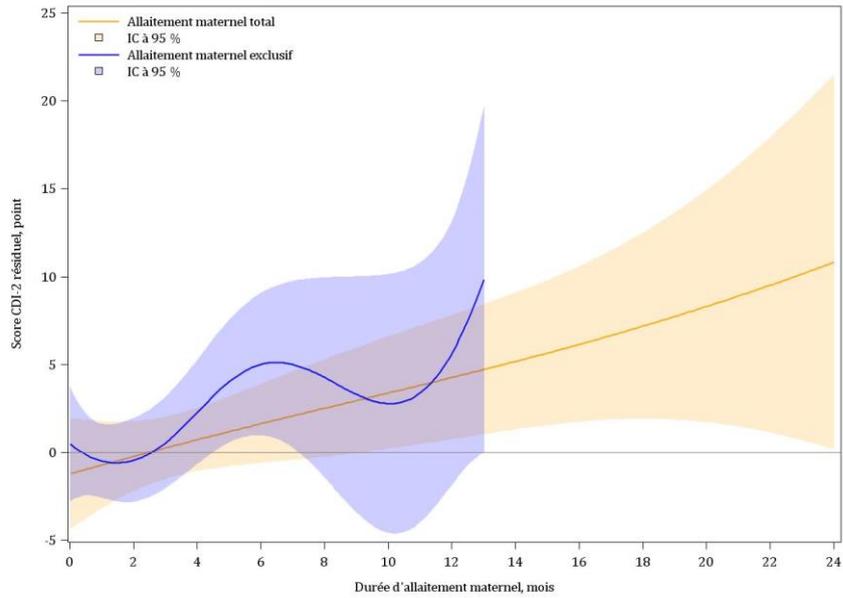
<sup>Aj</sup> Modèles ajustés sur le centre, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge maternel à l'inclusion, l'obésité maternelle, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée de scolarisation.

### 3.4.4 LISSAGE PAR B-SPLINES CUBIQUES ET TEST DE L'ÉCART À LA LINÉARITÉ

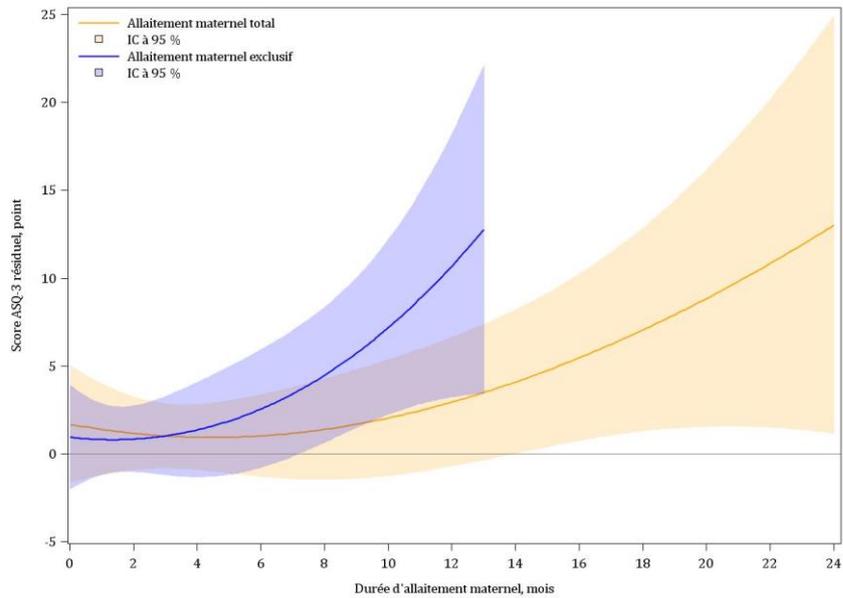
Les lissages par B-spline cubique des relations entre d'une part, les durées d'allaitement maternel (en abscisse) et d'autre part les scores résiduels de neurodéveloppement évalués par le DM-2, le CDI-2 et l'ASQ-3 (en ordonnées) sont représentées sur les **Figure 3.2**, **Figure 3.3** et **Figure 3.4**, respectivement. Sur chacune des figures sont juxtaposées la durée totale d'allaitement maternel (en jaune) et la durée d'allaitement maternel exclusif (en bleu). Ces lissages ont été obtenus avec un nombre de sous-intervalles fixé à 25 pour chacune des relations. Sur les trois figures, la courbe en jaune est croissante, correspondant à la relation positive entre la durée totale d'allaitement maternel et les scores ajustés du neurodéveloppement. Ces relations semblent linéaires pour le DM-2 et le CDI-2, tandis que celle avec l'ASQ-3 semble être quadratique. Sur les **Figure 3.2** et **Figure 3.3**, les courbes bleues ont une allure globalement croissante, mais non monotone, marquée par des vagues. Sur la **Figure 3.4**, la courbe bleue est croissante et monotone. Sur les trois figures, on constate un positionnement de la ligne bleue au-dessus de la ligne jaune, mais cela est moins net sur la **Figure 3.2**.



**Figure 3.2 : Lissage par B-spline cubique des associations ajustées entre le score au DM-2 et les durées d'allaitement maternel totale (en jaune) et exclusif (en bleu)**



**Figure 3.3 : Lissage par B-spline cubique des associations ajustées entre le score au CDI-2 et les durées d'allaitement maternel totale (en jaune) et exclusif (en bleu)**



**Figure 3.4 : Lissage par B-spline cubique des associations ajustées entre le score à l'ASQ-3 et les durées d'allaitement maternel totale (en jaune) et exclusif (en bleu)**

Malgré quelques fluctuations observées avec la variable de durée d'allaitement maternel exclusif dont la construction était moins précise, l'allure des relations entre la durée d'allaitement maternel et les scores au DM-2 et au CDI-2 était monotone. Cependant, les lissages avec les scores de l'ASQ-3 suggéraient un effet quadratique, d'où l'intérêt de tester l'écart à la linéarité de ces associations. Dans les modèles expliquant le neurodéveloppement évalué par questionnaires parentaux et incluant le carré des durées d'allaitement maternel, aucun des termes quadratiques n'était significatif (**Tableau 3.7**). L'hypothèse de l'écart à la linéarité de la relation n'était donc pas rejetée.

**Tableau 3.7 : Associations entre le terme quadratique des durées d'allaitement et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

	<b>DM-2</b> <i>n</i> = 1016	<b>CDI-2</b> <i>n</i> = 1027	<b>ASQ-3</b> <i>n</i> = 893
	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Durée x durée			
Allaitement maternel totale	0,99	0,83	0,33
Allaitement maternel exclusif	0,50	0,55	0,22

Modèles ajustés sur le centre, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge maternel à l'inclusion, l'obésité maternelle, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant. Modèles ASQ-3 également ajustés sur la durée de scolarisation.

### 3.4.5 AUTRES DÉTERMINANTS ASSOCIÉS AU NEURODÉVELOPPEMENT

Dans les modèles présentés précédemment, d'autres déterminants étaient associés au neurodéveloppement évalués par questionnaire parental (**Tableau 3.8**). Les garçons avaient des scores plus faibles que les filles : -1,1 (-1,3 ; -0,8), -8,7 (-11,6 ; -5,7) et -11,2 (-14,4 ; -8,0), respectivement au DM-2, au CDI-2 et à l'ASQ-3. Une durée de gestation d'une semaine supplémentaire était associée à une augmentation du score de motricité à 2 ans de 0,08 (-0,01 ; 0,18) point, ainsi qu'à une augmentation du score de langage à 2 ans de 1,7 (0,5 ; 2,8) point. L'obésité maternelle était associée à un plus faible score à l'ASQ-3 de -8,4 (-14,2 ; -2,5) points. Le niveau d'éducation parental était associé positivement aux scores des enfants au CDI-2 et à l'ASQ-3 : les scores étaient plus élevés de 0,6 (-0,1 ; 1,4) et de 1,1 (0,2 ; 1,9) point, respectivement. Enfin, la fréquence des activités mère-enfant était significativement associée aux trois scores : pour une augmentation d'une classe de la fréquence des activités, le score

augmentait de 0,38 (0,21 ; 0,55) points au DM-2, de 8,1 (6,1 ; 10,2) points au CDI-2 et de 5,1 (2,9 ; 7,4) à l'ASQ-3.

**Tableau 3.8 : Autres déterminants associés aux évaluations par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

	DM-2 n = 1383		CDI-2 n = 1376		ASQ-3 n = 1186	
	$\beta$	IC à 95 %	$\beta$	IC à 95 %	$\beta$	IC à 95 %
Centre	0,00	(-0,27 ; 0,26)	-0,3	(-3,5 ; 2,9)	1,1	(-2,4 ; 4,6)
Enfant						
Sexe, (réf : fille)	<b>-1,07</b>	<b>(-1,31 ; -0,82)</b>	<b>-8,7</b>	<b>(-11,6 ; -5,7)</b>	<b>-11,2</b>	<b>(-14,4 ; -8,0)</b>
Âge, <i>mois</i>	0,17	(-0,04 ; 0,39)	<b>4,8</b>	<b>(2,3 ; 7,4)</b>	<b>2,4</b>	<b>(0,1 ; 4,6)</b>
Âge gestationnel, <i>semaine</i>	0,08	(-0,01 ; 0,18)	<b>1,7</b>	<b>(0,5 ; 2,8)</b>	0,5	(-0,8 ; 1,7)
Poids de naissance, <i>kg</i>	0,21	(-0,10 ; 0,51)	<b>3,9</b>	<b>(0,3 ; 7,6)</b>	3,5	(-0,7 ; 7,6)
Mère						
Âge, <i>année</i>	-0,01	(-0,04 ; 0,02)	-0,2	(-0,6 ; 0,1)	-0,1	(-0,5 ; 0,3)
Obésité	-0,33	(-0,77 ; 0,12)	1,3	(-4,1 ; 6,7)	<b>-8,4</b>	<b>(-14,2 ; -2,5)</b>
Tabac	0,17	(-0,12 ; 0,47)	1,1	(-2,5 ; 4,7)	-1,3	(-5,2 ; 2,7)
Alcool (réf : jamais)						
0 – 2 verres/semaine	-0,28	(-0,76 ; 0,20)	-5,3	(-11,1 ; 0,4)	<b>-7,4</b>	<b>(-13,8 ; -1,0)</b>
> 2 verres/semaine	-0,07	(-0,34 ; 0,20)	1,8	(-1,5 ; 5,0)	1,2	(-2,3 ; 4,8)
Environnement socioculturel						
Niveau d'éducation, <i>année</i>	-0,01	(-0,08 ; 0,05)	0,6	(-0,1 ; 1,4)	<b>1,1</b>	<b>(0,2 ; 1,9)</b>
Revenus, <i>classe</i>	-0,04	(-0,17 ; 0,08)	1,3	(-0,2 ; 2,7)	<b>2,0</b>	<b>(0,3 ; 3,6)</b>
Fratricité (réf : aîné)	0,24	(-0,03 ; 0,51)	<b>-4,8</b>	<b>(-8,1 ; -1,6)</b>	-1,1	(-4,7 ; 2,4)
Mode de garde (réf : mère)						
Crèche collective	0,36	(-0,01 ; 0,73)	<b>7,4</b>	<b>(2,9 ; 11,8)</b>	4,4	(-0,3 ; 9,2)
Extérieur	0,08	(-0,24 ; 0,41)	<b>10,2</b>	<b>(6,3 ; 14,1)</b>	2,5	(-1,5 ; 6,5)
Famille	<b>0,54</b>	<b>(0,09 ; 0,98)</b>	0,2	(-5,1 ; 5,6)	-0,4	(-6,5 ; 5,6)
Activités mère-enfant, <i>classe</i>	<b>0,38</b>	<b>(0,21 ; 0,55)</b>	<b>8,1</b>	<b>(6,1 ; 10,2)</b>	<b>5,1</b>	<b>(2,9 ; 7,4)</b>
École, <i>mois</i>					<b>0,8</b>	<b>(0,3 ; 1,3)</b>

Modèles ajustés sur le centre, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge maternel à l'inclusion, l'obésité maternelle, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les interactions mère-enfant, et la durée totale d'allaitement maternel. Modèles ASQ-3 également ajustés sur la durée de scolarisation.

## 3.5 DISCUSSION

### 3.5.1 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Cette étude avait pour objectif d'étudier dans le contexte français, le lien entre l'allaitement maternel, notamment sa durée, et le neurodéveloppement des enfants à 2 et 3 ans à partir des données de la cohorte EDEN. La description des données d'allaitement maternel a confirmé la spécificité du contexte français, avec une faible pratique de l'allaitement maternel et surtout une durée courte. Après ajustement, les enfants allaités obtenaient dans l'ensemble de meilleurs scores de neurodéveloppement que les enfants non allaités. Chez les enfants allaités, les mesures du neurodéveloppement par questionnaires parentaux étaient associées positivement à la durée totale d'allaitement maternel. Ces associations étaient plus prononcées avec la durée d'allaitement maternel exclusif et la forme de ces relations apparaissait linéaire, suggérant une relation dose-effet. Cependant, les associations avec l'allaitement (allaités / non allaités) n'ont pas été retrouvées avec certaines mesures du neurodéveloppement réalisées par les psychologues, et aucune relation dose-effet avec la durée d'allaitement n'a été observée.

### 3.5.2 COMPARAISON À LA LITTÉRATURE EXISTANTE

Cette étude a permis d'apporter des données descriptives très précises sur la pratique de l'allaitement maternel dans une population française, bien que l'étude EDEN n'en soit pas représentative. En effet, il existe peu de données sur l'allaitement maternel en France, hormis celles issues des enquêtes nationales périnatales. Ces études transversales répétées ont montré que le nombre d'enfants allaités après la naissance est passé de 52 % en 1995 à 62 % en 2003. Le taux d'allaitement maternel exclusif à la maternité était passé de 41 % à 55 % sur la même période (Blondel *et al.*, 2012). Dans l'étude EDEN, dont le recrutement a commencé en 2003, ces taux étaient plus élevés d'environ 11 % : 73 % des enfants étaient allaités après la naissance, et 66 % l'étaient de manière exclusive. Selon la récente étude Épipane représentative de la population des femmes accouchant en France, ces taux étaient respectivement de 69 % et 60 % en 2012 (Salanave *et al.*, 2012), ce qui reste en deçà de ce que l'on observe dans d'autres pays d'Europe (Cattaneo *et al.*, 2010). Les données issues des enquêtes nationales périnatales sur les taux d'initiation à l'allaitement maternel à la maternité durant les dernières décennies ne renseignent cependant pas sur la poursuite de l'allaitement maternel après la

sortie de la maternité. L'étude Épifane a montré qu'en 2012, 54 % des enfants étaient allaités à l'âge d'1 mois, et 35 % ne recevaient rien d'autre que du lait maternel. Dans l'étude EDEN, ces taux étaient légèrement plus élevés que dans la population française, respectivement 61 et 43 %. Aucune donnée française n'était disponible pour l'allaitement à l'âge de 6 mois, mais avec 6 % d'enfants EDEN allaités exclusivement à cet âge, la population française se situerait parmi les pays d'Europe respectant le moins les recommandations de l'OMS et de l'UNICEF (Cattaneo *et al.*, 2010, World Health Organization et UNICEF, 2009). En résumé, le taux d'initiation et la durée d'allaitement maternel dans l'étude EDEN étaient plus élevées que dans la population des mères de nourrissons en France, mais restaient néanmoins plus bas que dans la majorité des pays européens, confirmant l'existence d'un contexte français particulier vis-à-vis de l'allaitement maternel.

Dans l'étude EDEN, les enfants allaités obtenaient des scores plus élevés aux trois évaluations du neurodéveloppement par questionnaires parentaux (DM-2, CDI-2 et ASQ-3), que les enfants non allaités. Ces résultats étaient confirmés avec certaines des mesures réalisées par les psychologues à 3 ans et allaient dans le sens de la littérature (Anderson *et al.*, 1999). Chez les enfants allaités, l'utilisation en continu des variables de durée d'allaitement maternel montrait une association positive avec les trois scores d'évaluation par questionnaires parentaux, et cette association positive était plus forte en considérant la durée d'allaitement maternel exclusif. Les lissages par B-splines cubiques de ces relations ont permis de les représenter sans faire d'hypothèse *a priori* quant à leurs allures potentielles. Une seule étude avait préalablement entrepris ce type de modélisations de la relation entre durée d'allaitement et neurodéveloppement. Leurs auteurs avaient montré qu'à partir de 9 mois d'allaitement, la durée d'allaitement maternel n'était plus associée positivement au QI d'enfants de 5,5 ans (Clark *et al.*, 2006). D'autres études avaient cependant constaté, *via* la catégorisation de la durée d'allaitement maternel, un infléchissement de la relation au-delà de 6 à 9 mois d'allaitement maternel (Hoefler et Hardy, 1929, McCrory et Murray, 2012, Quigley *et al.*, 2012a). Dans l'étude EDEN, un infléchissement a été constaté avec le DM-2 et le CDI-2 au-delà de 6 mois d'allaitement maternel exclusif. Cependant, il est possible que cela soit plutôt provoqué par un lissage imprécis, en raison de la faiblesse des effectifs allaités après 6 mois, ainsi que du caractère discret de la variable d'allaitement maternel exclusif, puisque les lissages avec la variable de durée totale d'allaitement maternel – moins discrète –, ne

montraient aucun infléchissement. La diminution du nombre de nœuds dans les lissages tendait également à faire disparaître ces fluctuations non monotones. Une étude a par ailleurs montré que les enfants allaités plus de 6 mois avaient de meilleurs résultats scolaires à 10 ans que les enfants allaités moins de 6 mois (Oddy *et al.*, 2011a). Enfin, les tests d'écart à la linéarité n'ont pas rejeté la linéarité de la relation. L'ensemble de ces résultats avec les mesures par questionnaires parentaux à 2 et 3 ans suggérait une relation dose-effet, ce qui avait jusqu'alors été peu étudié avec des données sur l'allaitement maternel aussi précises. Plus récemment, les résultats d'une étude portant sur la cohorte Project Viva ont aussi suggéré une relation dose-effet (Belfort *et al.*, 2013). Cependant dans l'étude EDEN, aucune association n'a été trouvée entre la durée d'allaitement maternel et les mesures du neurodéveloppement réalisées par les psychologues à 3 ans.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette discordance dans les résultats. Tout d'abord, les mesures lors de l'examen neuropsychologique ne concernaient pas les mêmes aspects du développement de l'enfant que les mesures par questionnaires parentaux. À titre d'exemple, le CDI-2 est une mesure de la production spontanée de mots, tandis que les évaluations du langage à 3 ans font intervenir la compréhension du langage, la dénomination, la mémoire à court terme et la fluence verbale. La construction des scores pourrait aussi être une explication à la discordance des résultats : les évaluations par les psychologues à 3 ans étaient des épreuves issues de batteries d'évaluation plus larges. Les scores qui en résultaient n'étaient peut-être pas suffisamment discriminants pour détecter des différences de neurodéveloppement entre des enfants allaités plus ou moins longtemps, tandis que les questionnaires parentaux, dont les scores étaient calculés à partir d'un nombre d'items plus élevé, ont probablement permis d'exprimer plus de variabilité interindividuelle. Une étude récente a par exemple montré une relation positive entre durée d'allaitement et QI, mais non retrouvée avec des épreuves prises isolément (Tozzi *et al.*, 2012). Autre différence, l'âge des enfants lors des évaluations : deux des questionnaires parentaux ont été réalisés aux 2 ans des enfants, tandis que l'examen neuropsychologique a été réalisé à 3 ans. Il est possible que le potentiel effet de l'allaitement maternel, et plus généralement des expositions environnementales précoces, sur le neurodéveloppement soit surpassé par d'autres facteurs environnementaux à mesure que l'âge avance. Cependant, de nombreuses études ont mis en évidence des associations entre allaitement maternel et neurodéveloppement chez des enfants

plus âgés que dans cette étude (Oddy *et al.*, 2003, Quigley *et al.*, 2012a), y compris chez des adolescents (Greene *et al.*, 1995, Horwood et Fergusson, 1998). Par ailleurs, il n'est pas exclu que les évaluations par examen neuropsychologique aient eu lieu un jour où certains enfants étaient fatigués, malades ou peu coopératifs, et que leurs performances aient été sous-estimées par rapport à leurs performances habituelles. Cependant ce cas de figure ne devait concerner qu'un nombre marginal d'enfants. Ensuite, un biais d'évaluation pourrait être introduit par la mesure du neurodéveloppement par les propres parents des enfants, contrairement aux évaluations indépendantes de la subjectivité parentale réalisées dans des conditions contrôlées par des psychologues entraînés.

Au-delà de la mise en évidence d'une association positive et linéaire, il est toutefois important de relativiser la taille de l'effet. Les outils de mesure du développement cognitif et moteur ayant été peu utilisés dans d'autres études, il est difficile d'établir des comparaisons. Il est néanmoins possible de comparer la part expliquée par chacun des facteurs associés au neurodéveloppement. Le sexe, le mode de garde et la fréquence des activités mère-enfant à 2 ans étaient des facteurs prédisant mieux le neurodéveloppement que la durée d'allaitement maternel. Par exemple à l'épreuve du CDI-2, les filles prononçaient 8,7 mots de plus que les garçons, une différence équivalente à 16 mois d'allaitement maternel. La durée d'allaitement maternel expliquait 0,7 % de la variance du score au CDI-2, tandis que le sexe, le mode de garde et la fréquence des activités mère-enfant en expliquaient respectivement, 2,1 %, 2,0 % et 3,6 %.

### 3.5.3 FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

La principale force de ces analyses tient à la qualité des données de l'allaitement maternel dans l'étude EDEN. Le recueil prospectif de ces informations, à la maternité, à 4, 8, 12 et 24 mois, a permis de limiter le biais de mémoire, une limitation de certaines études notamment lorsque ce recueil est réalisé après 12 mois (Jain *et al.*, 2002). Il est d'ailleurs particulièrement intéressant de noter que parmi les études concluant à l'absence d'association entre l'allaitement maternel et le développement cognitif et moteur, un certain nombre se basaient sur des recueils rétrospectifs des données d'exposition (Malloy et Berendes, 1998, Richards *et al.*, 1998, Holme *et al.*, 2010, Veena *et al.*, 2010). De par la courte durée de l'allaitement maternel en France et dans l'étude EDEN, il était d'autant plus important de collecter les données régulièrement durant les premiers mois.

Les enregistrements de l'alimentation de l'enfant à 4 et 8 mois ont aussi permis de dissocier allaitement partiel et allaitement exclusif, ce dernier n'étant pas systématiquement pris en compte dans la littérature. Notons toutefois que la définition de l'allaitement maternel exclusif utilisé dans cette étude ne correspondait pas strictement à la définition établie par l'OMS, qui exclut toute boisson ou aliment autre que le lait maternel. Dans l'étude EDEN, certains enfants (autour de 5 %) recevaient de l'eau, des tisanes ou des jus de fruits, en plus du lait maternel ; le terme « allaitement exclusif » signifiait donc l'absence d'utilisation de formules infantiles lactées.

La variable de durée totale d'allaitement maternel utilisée a été créée à partir de la date d'arrêt définitif déclarée par les mères dans les questionnaires à 4, 8, 12 et 24 mois. La difficulté de se souvenir d'une date pourrait apparaître *a priori* comme une limite à la précision de cette information. Cependant, lorsque les mères avaient répondu à cette question dans plusieurs questionnaires, la concordance des dates était excellente. On peut supposer que cette date était notée sur le carnet de santé de l'enfant, ou marquante car liée par exemple à la reprise du travail de la mère. La comparaison de cette variable avec celle créée à partir des enregistrements alimentaires montrait une bonne concordance et a permis de tenir compte de la poursuite de l'allaitement entre 12 et 24 mois chez certaines mères (**Figure 3.1**). Au final, ce mode de calcul de la durée d'allaitement – une première dans la littérature – a généré une variable d'une grande précision pour un usage en continu dans les régressions linéaires et dans les lissages par B-splines.

La prise en compte des facteurs de confusion est une question centrale dans la littérature s'intéressant à l'allaitement maternel, puisque les caractéristiques socioéconomiques, démographiques et culturelles des femmes qui allaitent diffèrent de celles des femmes qui n'allaitent pas. Dans la présente étude, les analyses étaient ajustées sur de nombreux facteurs de confusion identifiés dans la littérature, dont le niveau d'éducation des deux parents, les revenus du ménage et une mesure des activités mère-enfant. Plusieurs auteurs ont suggéré qu'il était important d'ajuster sur le quotient intellectuel maternel, en tant que proxy de l'héritabilité génétique et d'un environnement familial favorable, après avoir montré la disparition des associations après ajustement sur cette variable (Jacobson *et al.*, 1999, Der *et al.*, 2006). La cohorte EDEN ne disposait pas de mesure du quotient intellectuel des

mères ce qui constitue la principale limite de la présente analyse. La récente étude réalisée sur la cohorte Project Viva a cependant montré une relation positive et linéaire, même après ajustement sur le QI maternel (Belfort *et al.*, 2013). Il reste tout de même possible qu'une confusion résiduelle persiste malgré les ajustements effectués dans nos analyses d'associations.

Dans le contexte des pays développés, il est difficile d'apporter des arguments en faveur de la causalité de l'allaitement maternel sur le neurodéveloppement de l'enfant, puisque le niveau socioéconomique est associé positivement aux deux à la fois. C'est pourquoi des recherches ont été menées dans des pays en développement, dans lesquels le niveau d'éducation ou le niveau socioéconomique n'étaient pas liés positivement à l'allaitement maternel. Ainsi, cette relation était non significative en Inde (Veena *et al.*, 2010) et au Brésil (Brion *et al.*, 2011), et négative aux Philippines (Daniels et Adair, 2005). Deux de ces trois études ont conclu à une association positive entre allaitement maternel et neurodéveloppement après ajustement sur le niveau socioéconomique, tandis que l'étude menée en Inde n'a pas montré d'association. En montrant une association positive, l'essai d'intervention PROBIT a apporté de solides arguments en faveur de la causalité, en se passant de la question de la confusion résiduelle *via* la randomisation des maternités vis-à-vis de la campagne de promotion de l'allaitement maternel (Kramer *et al.*, 2008). Une critique peut cependant être faite à cette étude : le QI des enfants n'était pas évalué par les psychologues en aveugle du statut de la maternité vis-à-vis de la campagne de promotion.

#### 3.5.4 PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE

La principale hypothèse biologique pour expliquer la relation entre l'allaitement maternel et le neurodéveloppement de l'enfant repose sur la composition nutritionnelle du lait maternel. Celui-ci contient des teneurs élevées en AGPI-LC, notamment en DHA (Brenna *et al.*, 2007). Or, il a été montré que le tissu cérébral se compose en grande partie d'AGPI-LC, et que ces nutriments s'agrègent dans le cerveau du fœtus durant la grossesse mais aussi dans le cerveau du nouveau-né après la naissance (Clandinin *et al.*, 1980a, 1980b). Ainsi, sur le plan de la maturation cérébrale, la richesse du lait maternel en AGPI-LC pourrait constituer un soutien postnatal aux besoins du nouveau-né (German, 2011). La suite de ces travaux va s'attacher à explorer le rôle des AGPI et des AGPI-LC sur le neurodéveloppement.

## 3.6 CONCLUSION

Ces travaux basés sur les données de la cohorte EDEN ont montré une association positive et linéaire entre la durée d'allaitement maternel et le neurodéveloppement d'enfants de 2 et 3 ans, suggérant une relation dose-effet, un argument en faveur de la causalité. Réalisés pour la première fois dans une population française, ils viennent conforter de nombreux précédents travaux de la littérature.

CHAPITRE 4 : APPORTS NUTRITIONNELS PRÉNATALS EN  
ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET NEURODÉVELOPPEMENT



## 4.1 INTRODUCTION

La période prénatale est un moment critique du développement du système nerveux central : durant le dernier trimestre, le tissu cérébral se charge en AGPI-LC, notamment en AA et en DHA (Clandinin *et al.*, 1980b). L'exposition du fœtus est étroitement liée à l'activité placentaire qui assure un transfert sélectif à partir des disponibilités maternelles en AGPI (Haggarty, 2010, Gil-Sanchez *et al.*, 2012). Le statut maternel en AGPI-LC diminue entre le premier trimestre de grossesse et la naissance (Otto *et al.*, 1997). Dans ce contexte, les réserves adipeuses, le métabolisme et les apports alimentaires de la future mère deviennent déterminants.

De nombreux essais cliniques randomisés ont étudié l'effet de la supplémentation de femmes enceintes en AGPI-LC sur le neurodéveloppement de leur enfant, montrant des résultats hétérogènes (Helland *et al.*, 2001, 2003, 2008, Dunstan *et al.*, 2008, Makrides *et al.*, 2010, Campoy *et al.*, 2011). Deux revues systématiques de ces essais cliniques randomisés ont conclu à l'absence d'effet de la supplémentation mais restent néanmoins prudentes dans leurs conclusions en raison des différences méthodologiques, de certains biais et du manque de puissance statistique de certains essais (Campoy *et al.*, 2012, Gould *et al.*, 2013).

La principale source de DHA dans l'alimentation étant le poisson, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à la consommation maternelle de produits marins pendant la grossesse, en tant que proxy des apports en DHA, et ont montré des associations positives avec le neurodéveloppement des enfants provenant de diverses populations. Dans la cohorte britannique ALSPAC, la fréquence de consommation de poisson pendant la grossesse était associée positivement au score de compréhension du vocabulaire (*MacArthur Communicative Development Inventory*) à 15 mois, et au langage (*Denver Developmental Screening Test*) à 18 mois d'environ 7500 enfants. Ces associations étaient indépendantes de leur consommation de poissons après la naissance (Daniels *et al.*, 2004). Toujours dans l'étude ALSPAC, la consommation de plus de 340 g de poissons pendant la grossesse était un facteur protecteur d'avoir un QI verbal bas (*Wechsler Intelligence Scale for Children III*), chez près de 12 000 enfants de 8 ans (Hibbeln *et al.*, 2007). Cette association a également été retrouvée chez 341 couples mère-enfant de la cohorte états-unienne *Project Viva* : la consommation de

poissons plus de deux fois par semaine pendant la grossesse y était associée à de meilleurs scores moteurs (*Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities*) à 3 ans (Oken *et al.*, 2008a). Oken a également montré, dans une population de plus de 25 000 enfants danois, que plus la consommation de poisson de leur mère était fréquente pendant la grossesse, plus ils étaient susceptibles d'obtenir des scores élevés à 6 mois et à 18 mois, à deux échelles de neurodéveloppement construites à partir de questionnaires parentaux (Oken *et al.*, 2008b). Cette association était indépendante de la durée d'allaitement maternel. Cependant d'autres auteurs ont observé une interaction entre la consommation de poissons et la durée d'allaitement : chez 392 couples mère-enfant espagnols de la cohorte INMA, une consommation maternelle de poissons élevée (> 2 à 3 fois par semaine) était associée au score de développement cognitif (*McCarthy Scales of Children's Abilities*) à 4 ans, mais uniquement chez les enfants ayant été allaités moins de 6 mois (Mendez *et al.*, 2009).

L'étude de la consommation maternelle de poissons comporte cependant l'inconvénient qu'outre sa forte teneur en AGPI oméga-3, le poisson contient des polluants neurotoxiques tels que les polychlorobiphényles (PCB) et le méthylmercure (MeHg). C'est d'ailleurs dans cette optique que les premières études sur la consommation de poissons ont été menées chez des populations fortement exposées, aux îles Féroé (Grandjean *et al.*, 1997), aux îles Seychelles (Davidson *et al.*, 1998, Myers *et al.*, 2003) ou près du lac Michigan (Jacobson et Jacobson, 1996). Il semble donc important de tenir compte à la fois de la composition en AGPI-LC oméga-3 et du niveau de bioaccumulation en polluants, qui sont propres à chaque espèce de poissons et à leur environnement (Mahaffey *et al.*, 2011).

Autre inconvénient de l'étude de la consommation de poisson, chez les populations en mangeant modérément, les apports en AGPI-LC peuvent provenir d'autres sources alimentaires et seraient sous-estimés par la mesure de la consommation de poissons. Les mesures biologiques des AGPI-LC dans le plasma ou les membranes de globules rouges constituent la méthode de référence pour en évaluer le statut maternel. Ainsi, des chercheurs se sont intéressés au lien entre le neurodéveloppement d'enfants hollandais et l'exposition fœtale aux AGPI-LC, *via* les compositions lipidiques du plasma ou des membranes de globules rouges provenant du sang ombilical. Hormis une association positive entre le statut en DHA à

la naissance et la motricité à 7 ans (Bakker *et al.*, 2009), ils n'ont pas mis en évidence de lien avec le développement cognitif à 4 ans (Ghys *et al.*, 2002) ni à 7 ans (Bakker *et al.*, 2003).

Bien que plus élevée que chez d'autres populations européennes, la consommation de poissons est modérée en France, et reste en deçà de celles des populations seychelloise, féroïenne ou même danoise et espagnole chez lesquelles ont été réalisées les études décrites précédemment (Welch *et al.*, 2002, Guldner *et al.*, 2007). De plus, la durée d'allaitement maternel est parmi les plus faibles d'Europe (Cattaneo *et al.*, 2010), ce qui rend le contexte français très spécifique et justifie d'autant plus d'évaluer si des relations entre la consommation maternelle en AGPI et le neurodéveloppement de l'enfant, éventuellement en interaction avec la durée d'allaitement, sont observées dans notre pays.

## 4.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

L'objectif de cette partie est d'étudier les associations entre les apports nutritionnels en AGPI n-6 et n-3 dans l'alimentation maternelle en fin de grossesse et les mesures du neurodéveloppement de l'enfant à 2 et 3 ans dans l'étude EDEN. Dans un second temps, il s'agit d'explorer l'interaction entre les apports maternels en AGPI et l'allaitement maternel, afin d'étudier séparément les enfants non allaités et majoritairement exposés aux AGPI pendant la période prénatale, des enfants exposés à la fois pendant la grossesse et durant la période postnatale *via* l'allaitement maternel.

## 4.3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 4.3.1 VARIABLES UTILISÉES

L'alimentation maternelle durant le dernier trimestre a été évaluée par un questionnaire de fréquence alimentaire administré après la naissance. Après croisement de ces données avec la taille des portions et la table de composition alimentaire, les apports nutritionnels journaliers en acides gras (en g/j) ont pu être estimés. Les acides gras d'intérêt dans ce chapitre étaient les acides linoléique (LA), arachidonique (AA), alpha-linolénique (ALA), eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA), ainsi que les totaux d'AGPI, d'AGPI n-6, d'AGPI n-3 et les

rappports n-6/n-3, LA/ALA et AA/DHA. Toutes ces variables étaient utilisées quantitativement. La variable du rapport n-6/n-3 a aussi été découpée en terciles : bas (< 7,2) / médian (7,2 à 9,3) / élevé (> 9,3). Pour tenir compte des variations interindividuelles dans les quantités d'aliments ingérés, l'apport énergétique total hors alcool (en kJ/j) était inclus dans les modèles, tel que décrit par Willett *et al.* (1997).

L'interaction de ces apports nutritionnels avec l'allaitement maternel a été investiguée *via* deux variables : une qualitative représentant le statut allaité (oui / non) et une quantitative, la variable de durée totale d'allaitement maternel, mesurée plus précisément que celle de l'allaitement maternel exclusif.

Les estimations des apports lipidiques maternels provenant du QFA et de la table de composition nutritionnelle ne prenant pas en compte les matières grasses alimentaires ajoutées pour la cuisson et pour l'assaisonnement, deux variables d'évaluation qualitative de ces consommations en fin de grossesse ont été utilisées. Ces deux variables comportaient chacune quatre modalités. L'une évaluait l'utilisation de matières grasses pour la cuisson des viandes/fritures (matières grasses solides exclusivement / huiles végétales partiellement / huiles végétales exclusivement / non concernée), l'autre évaluait l'utilisation d'huiles d'assaisonnement (huile riche en AGMI / huile riche en AGPI n-3 / huile riche en AGPI n-3 / non concernée).

Les facteurs d'ajustement utilisés étaient les mêmes que décrits dans le chapitre précédent, à savoir, le centre, le sexe et l'âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus du foyer, la primiparité, le mode de garde, la fréquence des activités mère-enfant et la durée de scolarisation avant 3 ans.

#### 4.3.2 ANALYSES STATISTIQUES

Les apports nutritionnels en AGPI des mères ayant allaité et de celles n'ayant pas allaité ont été comparés à l'aide de modèles de régression linéaire et les moyennes ajustées sur le centre et l'apport énergétique total ont été présentées.

Les associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'âge maternel, le niveau d'éducation maternel et l'IMC avant grossesse ont été réalisées par des corrélations de Spearman partielles, prenant en compte le centre et l'apport énergétique total.

Les associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse (en g/j) et les mesures du neurodéveloppement de l'enfant à 2 et 3 ans ont été réalisées par des régressions linéaires multiples, après ajustement sur les facteurs précédemment listés. Ces modèles ont été réalisés pour expliquer, d'une part le neurodéveloppement évalué à 2 et 3 ans par questionnaires parentaux, et d'autre part les mesures du langage et de la motricité évalués à 3 ans par les psychologues.

Les interactions entre les apports nutritionnels en AGPI et l'allaitement maternel ont été évaluées par l'ajout du terme d'interaction correspondant dans les modèles de régression linéaire multiple précédemment décrits. Ces modèles ont ensuite été réalisés séparément chez les enfants allaités et chez les enfants non allaités. Enfin, chez les enfants allaités, l'interaction entre la durée totale d'allaitement maternel et le rapport n-6/n-3 pendant la grossesse (exprimé en terciles) a été testée, en lien avec le neurodéveloppement à 2 et 3 ans.

Les associations entre l'utilisation de matières grasses de cuisson ou d'assaisonnement utilisées en fin de grossesse et les mesures du neurodéveloppement de l'enfant ont été étudiées dans des modèles de régression linéaire multivariée, après ajustement sur le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle et les covariables décrites précédemment.

#### *4.3.3 SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE*

La population d'étude a été restreinte aux enfants nés après 33 SA, sans trouble neurologique connu, dont les données de neurodéveloppement étaient disponibles et dont les données alimentaires (questionnaire de fréquence alimentaire et taille de portions) en fin de grossesse étaient renseignées ( $n_{\max} = 1353$ ). Les femmes dont les apports énergétiques totaux (alcool compris) étaient inférieurs à 4186,8 kJ/j (soit 1000 kcal/j) ou supérieurs à 20934 kJ/j (soit 5000 kcal/j) ont été exclues des analyses.

## 4.4 RÉSULTATS

### 4.4.1 APPORTS NUTRITIONNELS PENDANT LA GROSSESSE DES MÈRES ALLAITANTES ET NON ALLAITANTES

Comparées aux mères n'ayant pas allaité leur enfant, celles ayant allaité avaient des apports plus élevés en AGPI n-3 totaux ( $1,16 \pm 0,01$  g/j vs  $1,12 \pm 0,01$  ;  $P = 0,01$ ), particulièrement en EPA ( $0,08 \pm 0,00$  g/j vs  $0,07 \pm 0,00$  ;  $P = 0,03$ ) et en DHA ( $0,17 \pm 0,00$  g/j vs  $0,15 \pm 0,01$  ;  $P = 0,02$ ) (**Tableau 4.1**). Les apports en AA tendaient à être plus élevés chez les femmes non allaitantes ( $0,16 \pm 0,00$  g/j vs  $0,15 \pm 0,00$  ;  $P = 0,07$ ). Par conséquent, les rapports n-6/n-3 et AA/DHA étaient plus faibles dans l'alimentation des mères allaitantes que dans celle des mères non allaitantes (respectivement,  $8,5 \pm 0,1$  vs  $8,8 \pm 0,1$  ;  $P = 0,04$  et  $1,1 \pm 0,0$  vs  $1,22 \pm 0,0$  ;  $P < 0,0001$ ).

**Tableau 4.1 : Apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse des mères allaitantes et non allaitantes**

	Mères allaitantes <i>n</i> = 1008	Mères non allaitantes <i>n</i> = 345	<i>P</i>
	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	
Énergie totale, kJ/j	<b>9242 ± 95</b>	<b>8723 ± 165</b>	<b>0,007</b>
Lipides totaux, g/j	95,4 ± 0,5	94,8 ± 0,9	0,5
AGPI totaux, g/j	11,3 ± 0,1	11,2 ± 0,2	0,6
AGPI n-6, g/j	9,65 ± 0,1	9,57 ± 0,0	0,7
LA, g/j	9,50 ± 0,1	9,42 ± 0,2	0,7
AA, g/j	0,15 ± 0,0	0,16 ± 0,0	0,07
AGPI n-3, g/j	<b>1,16 ± 0,0</b>	<b>1,12 ± 0,0</b>	<b>0,01</b>
ALA, g/j	0,87 ± 0,0	0,85 ± 0,0	0,07
EPA, g/j	<b>0,08 ± 0,0</b>	<b>0,07 ± 0,0</b>	<b>0,03</b>
DHA, g/j	<b>0,17 ± 0,0</b>	<b>0,15 ± 0,0</b>	<b>0,02</b>
n-6/n-3	<b>8,45 ± 0,1</b>	<b>8,76 ± 0,1</b>	<b>0,04</b>
LA/ALA	10,99 ± 0,1	11,26 ± 0,2	0,13
AA/DHA	<b>1,06 ± 0,0</b>	<b>1,22 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

Modèles ajustés sur le centre et l'apport énergétique total (sauf modèle avec l'apport énergétique total, ajusté uniquement sur le centre).

#### 4.4.2 COVARIABLES MATERNELLES ASSOCIÉES À L'APPORT NUTRITIONNEL EN AGPI

L'âge maternel était corrélé positivement aux apports en AGPI totaux, mais plus faiblement avec les AGPI n-6 totaux ( $\rho = 0,07$  ;  $P < 0,01$ ) qu'avec les AGPI n-3 totaux ( $\rho = 0,26$  ;  $P < 0,001$ ). Des AGPI n-3, c'est l'ALA qui était le plus fortement associé à l'âge maternel ( $\rho = 0,25$  ;  $P < 0,001$ ). Par conséquent, les rapports n-6/n-3, LA/ALA et AA/DHA étaient corrélés négativement à l'âge maternel (**Tableau 4.2**). Les associations avec le niveau d'éducation maternel allaient dans le même sens que pour l'âge maternel, mais étaient plus fortement corrélées aux apports en EPA ( $\rho = 0,23$  ;  $P < 0,001$ ) et en DHA ( $\rho = 0,22$  ;  $P < 0,001$ ), et ne l'étaient pas avec l'AA. La corrélation entre le niveau d'éducation maternel et le rapport AA/DHA était donc négative ( $\rho = -0,27$  ;  $P < 0,001$ ). Enfin, l'IMC avant grossesse n'était pas significativement corrélé aux apports en AGPI, tandis qu'il était corrélé négativement à l'apport énergétique total ( $\rho = -0,12$  ;  $P < 0,001$ ) et positivement au rapport AA/DHA ( $\rho = 0,08$  ;  $P = 0,004$ ).

**Tableau 4.2 : Caractéristiques maternelles associées aux apports nutritionnels maternels en AGPI pendant la grossesse**

	Âge maternel	Éducation maternelle	IMC avant grossesse
Énergie totale, <i>kJ/j</i>	0,02	0,06*	-0,12***
Lipides totaux, <i>g/j</i>	0,09***	0,02	-0,02
AGPI totaux, <i>g/j</i>	0,09***	0,07**	-0,04
AGPI n-6, <i>g/j</i>	0,07**	0,06*	-0,04
LA, <i>g/j</i>	0,07**	0,06*	-0,04
AA, <i>g/j</i>	0,04	0,01	0,01
AGPI n-3, <i>g/j</i>	0,26***	0,23***	-0,01
ALA, <i>g/j</i>	0,25***	0,14***	0,02
EPA, <i>g/j</i>	0,16***	0,23***	-0,05°
DHA, <i>g/j</i>	0,16***	0,22***	-0,04
n-6/n-3	-0,11***	-0,09***	-0,03
LA/ALA	-0,08**	-0,01	-0,06*
AA/DHA	-0,15***	-0,27***	0,08**

Corrélations ajustées sur le centre et l'apport énergétique total, sauf corrélations avec l'énergie totale ajustées uniquement sur le centre.

\*\*\* $P < 0,001$  ; \*\* $P < 0,01$  ; \* $P < 0,05$  ; ° $P < 0,10$ .

#### *4.4.3 APPORTS NUTRITIONNELS EN AGPI PENDANT LA GROSSESSE ET NEURODÉVELOPPEMENT*

En ce qui concerne les mesures du neurodéveloppement par questionnaires parentaux, le rapport n-6/n-3 était associé négativement à deux d'entre eux : le DM-2 ( $\beta \pm ES : -0,06 \pm 0,03 ; P = 0,04$ ) et l'ASQ-3 ( $-0,89 \pm 0,36 ; P = 0,01$ ), après ajustement sur les facteurs de confusion (**Tableau 4.3**). Les mêmes tendances négatives étaient observées avec les rapports LA/ALA et AA/DHA. Pour ces deux évaluations du neurodéveloppement, ces associations négatives provenaient plutôt de tendances négatives observées avec les apports en AGPI n-6, notamment en LA ( $-0,03 \pm 0,02 ; P = 0,11$  et  $-0,47 \pm 0,28 ; P = 0,10$ , respectivement), que de tendances positives avec les apports en AGPI n-3 (tous  $P \geq 0,6$ ). Le score au CDI-2 n'était pas associé aux apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse.

Pour quatre des cinq évaluations par les psychologues du langage à 3 ans, aucune association n'était observée avec les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse (**Tableau 4.4**). Le score de fluence verbale était cependant associé négativement au rapport n-6/n-3 ( $-0,11 \pm 0,05 ; P = 0,03$ ) et une tendance négative était observée avec le rapport LA/ALA ( $-0,08 \pm 0,04 ; P = 0,09$ ). Le score de fluence verbale semblait plutôt associé positivement aux apports en AGPI n-3 ( $0,89 \pm 0,56 ; P = 0,11$ ) qu'aux apports en AGPI n-6 ( $P = 0,4$ )

**Tableau 4.3 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement 2 et 3 ans**

	DM-2 <i>n</i> = 1203		CDI-2 <i>n</i> = 1215		ASQ-3 <i>n</i> = 1061	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
Lipides totaux, <i>g/j</i>	-0,01 ± 0,00	0,10	-0,02 ± 0,05	0,7	-0,01 ± 0,05	0,9
AGPI totaux, <i>g/j</i>	-0,03 ± 0,02	0,12	-0,04 ± 0,25	0,9	-0,44 ± 0,27	0,11
AGPI n-6, <i>g/j</i>	-0,03 ± 0,02	0,11	-0,04 ± 0,26	0,9	-0,48 ± 0,28	0,09
LA, <i>g/j</i>	-0,03 ± 0,02	0,11	-0,04 ± 0,26	0,9	-0,47 ± 0,28	0,10
AA, <i>g/j</i>	-0,26 ± 1,04	0,8	-6,53 ± 12,55	0,6	-24,64 ± 13,81	0,07
AGPI n-3, <i>g/j</i>	0,06 ± 0,29	0,8	-0,60 ± 3,53	0,9	1,64 ± 3,81	0,7
ALA, <i>g/j</i>	-0,06 ± 0,44	0,9	1,53 ± 5,35	0,8	3,04 ± 5,71	0,6
EPA, <i>g/j</i>	0,42 ± 1,30	0,7	-8,31 ± 15,5	0,6	6,25 ± 16,66	0,7
DHA, <i>g/j</i>	0,37 ± 0,69	0,6	-3,44 ± 8,26	0,7	2,80 ± 8,96	0,8
n-6/n-3	<b>-0,06 ± 0,03</b>	<b>0,04</b>	-0,26 ± 0,34	0,4	<b>-0,89 ± 0,36</b>	<b>0,01</b>
LA/ALA	-0,04 ± 0,02	0,07	-0,31 ± 0,29	0,3	<b>-0,85 ± 0,31</b>	<b>0,005</b>
AA/DHA	-0,21 ± 0,13	0,11	0,38 ± 1,58	0,8	-2,74 ± 1,70	0,11

Modèles ajustés sur le centre, le sexe et l'âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde et les activités mère-enfant. Les modèles sur l'ASQ-3 sont également ajustés sur la durée de scolarisation.

Tableau 4.4 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans

	Fluence verbale <i>n</i> = 925		Répétition de mots/pseudomots <i>n</i> = 907		Dénomination <i>n</i> = 1013		Compréhension de consignes <i>n</i> = 1016		Répétition de phrases <i>n</i> = 899	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
Lipides totaux, <i>g/j</i>	0,00 ± 0,01	0,9	-0,01 ± 0,01	0,3	0,00 ± 0,00	0,5	0,00 ± 0,01	0,5	-0,01 ± 0,01	0,12
AGPI totaux, <i>g/j</i>	-0,02 ± 0,04	0,5	0,03 ± 0,07	0,6	-0,02 ± 0,02	0,3	0,01 ± 0,03	0,6	-0,01 ± 0,03	0,7
AGPI n-6, <i>g/j</i>	-0,03 ± 0,04	0,4	0,04 ± 0,07	0,6	-0,02 ± 0,02	0,3	0,01 ± 0,03	0,6	-0,01 ± 0,03	0,7
LA, <i>g/j</i>	-0,03 ± 0,04	0,4	0,04 ± 0,07	0,6	-0,02 ± 0,02	0,3	0,01 ± 0,03	0,6	-0,01 ± 0,03	0,7
AA, <i>g/j</i>	0,97 ± 1,98	0,6	0,89 ± 3,30	0,8	0,36 ± 0,89	0,7	-0,50 ± 1,37	0,7	2,07 ± 1,62	0,2
AGPI n-3, <i>g/j</i>	0,89 ± 0,56	0,11	-0,33 ± 0,94	0,7	-0,13 ± 0,25	0,6	0,34 ± 0,38	0,4	0,08 ± 0,46	0,9
ALA, <i>g/j</i>	0,74 ± 0,84	0,4	0,15 ± 1,42	0,9	-0,29 ± 0,38	0,4	0,42 ± 0,58	0,5	-0,09 ± 0,70	0,9
EPA, <i>g/j</i>	3,03 ± 2,45	0,2	-2,34 ± 4,12	0,6	0,01 ± 1,13	1,0	1,16 ± 1,71	0,5	0,44 ± 2,04	0,8
DHA, <i>g/j</i>	1,75 ± 1,30	0,2	-1,52 ± 2,19	0,5	0,00 ± 0,60	1,0	0,62 ± 0,92	0,5	0,35 ± 1,09	0,8
n-6/n-3	<b>-0,11 ± 0,05</b>	<b>0,03</b>	0,04 ± 0,09	0,7	-0,02 ± 0,02	0,3	-0,02 ± 0,04	0,6	-0,03 ± 0,04	0,4
LA/ALA	-0,08 ± 0,04	0,09	0,02 ± 0,07	0,8	-0,02 ± 0,02	0,3	-0,01 ± 0,03	0,7	-0,02 ± 0,04	0,6
AA/DHA	-0,30 ± 0,25	0,2	0,00 ± 0,43	1,0	-0,06 ± 0,11	0,6	-0,15 ± 0,18	0,4	0,03 ± 0,21	0,9

Modèles ajustés sur le centre, le sexe et l'âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus du foyer, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée de scolarisation.

Les apports nutritionnels pendant la grossesse n'étaient pas associés au score de copie de figures à 3 ans (**Tableau 4.5**). Le temps mis pour réaliser le PMT-5 était associé au rapport n-6/n-3 : une augmentation du rapport n-6/n-3 d'une unité était associée à un temps plus lent de  $0,31 \pm 0,14$  secondes ( $P = 0,02$ ).

**Tableau 4.5 : Associations entre les apports nutritionnels en acides gras des mères pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans**

	PMT-5 <sup>‡</sup> n = 1007		Copie de figures n = 992	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
Lipides totaux, g/j	0,02 ± 0,02	0,3	0,00 ± 0,00	0,6
AGPI totaux, g/j	0,11 ± 0,10	0,3	0,00 ± 0,02	0,9
AGPI n-6, g/j	0,12 ± 0,10	0,2	0,00 ± 0,02	1,0
LA, g/j	0,13 ± 0,10	0,2	0,00 ± 0,02	1,0
AA, g/j	-4,55 ± 5,04	0,4	0,97 ± 1,10	0,4
AGPI n-3, g/j	-0,87 ± 1,40	0,5	0,27 ± 0,31	0,4
ALA, g/j	0,44 ± 2,11	0,8	-0,01 ± 0,46	1,0
EPA, g/j	-8,85 ± 6,21	0,2	1,69 ± 1,37	0,2
DHA, g/j	-3,04 ± 3,33	0,4	0,93 ± 0,73	0,2
n-6/n-3	<b>0,31 ± 0,14</b>	<b>0,02</b>	-0,01 ± 0,03	0,7
LA/ALA	0,20 ± 0,11	0,08	0,00 ± 0,02	1,0
AA/DHA	0,56 ± 0,64	0,4	0,02 ± 0,14	0,9

Modèles ajustés sur le centre, le sexe et l'âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée de scolarisation.

‡Plus bas est le temps au PMT-5, meilleur est le neurodéveloppement.

#### 4.4.4 INTERACTION AVEC L'ALLAITEMENT MATERNEL

L'allaitement maternel (oui / non) et le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle interagissaient dans le modèle expliquant le score du CDI-2 ( $P = 0,005$ ). Le terme d'interaction était proche de la significativité pour les modèles expliquant la fluence verbale ( $P = 0,06$ ), justifiant de réaliser ces modèles séparément chez les enfants allaités et chez les enfants non allaités.

Alors que le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle pendant la grossesse n'était pas associé au score au CDI-2 dans la population entière, il l'était négativement chez les enfants non allaités ( $-2,1 \pm 0,7$  ;  $P = 0,002$ ) mais pas chez les enfants allaités ( $P = 0,3$ ) (**Tableau 4.6**). Malgré l'absence d'interaction entre l'allaitement maternel et le rapport n-6/n-3 dans les modèles expliquant les scores au DM-2 ( $P = 0,66$ ) et à l'ASQ-3 ( $P = 0,41$ ), les associations entre ces scores et le rapport n-6/n-3 étaient plus fortes chez les enfants non allaités que chez les enfants allaités. À titre d'exemple, l'augmentation du rapport n-6/n-3 d'une unité tendait à être associée à une diminution du score à l'ASQ-3 de  $1,3 \pm 0,8$  points ( $P = 0,09$ ) chez les enfants non allaités, tandis que cette diminution était deux fois moins importante ( $0,6 \pm 0,4$  points ;  $P = 0,11$ ) chez les enfants allaités.

Dans l'ensemble, les apports en AGPI n-6, notamment en LA, étaient associés négativement aux trois mesures du neurodéveloppement par questionnaires parentaux, mais seulement chez les enfants non allaités (tous  $P < 0,07$ ). Enfin, l'apport nutritionnel en AA pendant la grossesse était associé négativement au score à l'ASQ-3, chez les enfants non allaités seulement ( $-100 \pm 31$  ;  $P = 0,001$ ). Les paramètres estimés avec le DM-2 et le CDI-2 étaient également négatifs mais étaient non significatifs ( $P \geq 0,20$ ).

**Tableau 4.6 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et le neurodéveloppement évalués par questionnaires parentaux, selon qu'ils aient été allaités ou non**

	DM-2		CDI-2		ASQ-3	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
Enfants allaités	<i>n</i> = 896		<i>n</i> = 905		<i>n</i> = 790	
Lipides totaux, <i>g/j</i>	0,00 ± 0,00	0,5	0,0 ± 0,1	0,8	0,1 ± 0,1	0,3
AGPI totaux, <i>g/j</i>	-0,02 ± 0,02	0,5	0,2 ± 0,3	0,4	-0,2 ± 0,3	0,5
AGPI n-6, <i>g/j</i>	-0,02 ± 0,02	0,4	0,2 ± 0,3	0,4	-0,2 ± 0,3	0,5
LA, <i>g/j</i>	-0,02 ± 0,02	0,4	0,2 ± 0,3	0,4	-0,2 ± 0,3	0,5
AA, <i>g/j</i>	0,38 ± 1,20	0,8	6,6 ± 14,7	0,7	3,3 ± 15,3	0,8
AGPI n-3, <i>g/j</i>	0,15 ± 0,33	0,6	-2,4 ± 4,0	0,6	4,1 ± 4,0	0,3
ALA, <i>g/j</i>	0,15 ± 0,49	0,8	-2,9 ± 6,0	0,6	4,2 ± 6,1	0,5
EPA, <i>g/j</i>	0,27 ± 1,46	0,9	-9,3 ± 17,4	0,6	14,8 ± 17,6	0,4
DHA, <i>g/j</i>	0,39 ± 0,77	0,6	-3,9 ± 9,2	0,7	7,7 ± 9,4	0,4
n-6/n-3	-0,05 ± 0,03	0,2	0,4 ± 0,4	0,3	-0,6 ± 0,4	0,1
LA/ALA	-0,03 ± 0,03	0,2	0,3 ± 0,3	0,3	-0,6 ± 0,3	0,1
AA/DHA	-0,18 ± 0,16	0,2	1,4 ± 1,9	0,5	-1,0 ± 1,9	0,6
Enfants non allaités	<i>n</i> = 307		<i>n</i> = 310		<i>n</i> = 271	
Lipides totaux, <i>g/j</i>	<b>-0,02 ± 0,01</b>	<b>0,02</b>	-0,1 ± 0,1	0,5	-0,3 ± 0,1	0,06
AGPI totaux, <i>g/j</i>	-0,09 ± 0,05	0,07	<b>-1,1 ± 0,6</b>	<b>0,04</b>	<b>-1,4 ± 0,7</b>	<b>0,04</b>
AGPI n-6, <i>g/j</i>	-0,09 ± 0,05	0,07	<b>-1,2 ± 0,6</b>	<b>0,03</b>	<b>-1,4 ± 0,7</b>	<b>0,04</b>
LA, <i>g/j</i>	-0,09 ± 0,05	0,07	<b>-1,2 ± 0,6</b>	<b>0,03</b>	<b>-1,4 ± 0,7</b>	<b>0,05</b>
AA, <i>g/j</i>	-1,79 ± 2,16	0,4	-32,9 ± 25,4	0,2	<b>-100,6 ± 30,7</b>	<b>0,001</b>
AGPI n-3, <i>g/j</i>	-0,40 ± 0,69	0,6	5,4 ± 8,1	0,5	-10,9 ± 9,9	0,3
ALA, <i>g/j</i>	-1,06 ± 1,05	0,3	13,4 ± 12,3	0,3	-6,1 ± 15,2	0,7
EPA, <i>g/j</i>	0,82 ± 2,99	0,8	2,9 ± 35,1	0,9	-32,1 ± 42,8	0,5
DHA, <i>g/j</i>	0,12 ± 1,66	0,9	2,0 ± 19,5	0,9	-24,9 ± 24,4	0,3
n-6/n-3	-0,08 ± 0,06	0,2	<b>-2,1 ± 0,7</b>	<b>0,002</b>	-1,3 ± 0,8	0,09
LA/ALA	-0,06 ± 0,05	0,2	<b>-1,9 ± 0,5</b>	<b>0,0005</b>	<b>-1,4 ± 0,6</b>	<b>0,03</b>
AA/DHA	-0,23 ± 0,25	0,4	-2,1 ± 3,0	0,5	-5,8 ± 3,7	0,11

Modèles ajustés sur le centre, le sexe et âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant. Les modèles sur l'ASQ sont également ajustés sur la durée de scolarisation.

Tableau 4.7 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans

	Fluence verbale		Répétition de mots/pseudomots		Dénomination		Compréhension de consignes		Répétition de phrases	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
Enfants allaités	<i>n</i> = 684		<i>n</i> = 677		<i>n</i> = 755		<i>n</i> = 757		<i>n</i> = 676	
Lipides totaux, <i>g/j</i>	0,0 ± 0,0	0,5	0,0 ± 0,0	0,6	0,0 ± 0,0	0,8	0,0 ± 0,0	0,8	0,0 ± 0,0	0,4
AGPI totaux, <i>g/j</i>	0,0 ± 0,0	1,0	0,1 ± 0,1	0,5	0,0 ± 0,0	0,7	0,0 ± 0,0	0,6	0,0 ± 0,0	0,9
AGPI n-6, <i>g/j</i>	0,0 ± 0,0	0,9	0,1 ± 0,1	0,4	0,0 ± 0,0	0,7	0,0 ± 0,0	0,6	0,0 ± 0,0	0,9
LA, <i>g/j</i>	0,0 ± 0,0	0,9	0,1 ± 0,1	0,4	0,0 ± 0,0	0,7	0,0 ± 0,0	0,6	0,0 ± 0,0	0,9
AA, <i>g/j</i>	3,6 ± 2,3	0,13	3,2 ± 3,8	0,4	1,4 ± 1,0	0,2	-0,4 ± 1,6	0,8	2,6 ± 1,9	0,2
AGPI n-3, <i>g/j</i>	0,9 ± 0,6	0,2	-0,9 ± 1,0	0,4	-0,2 ± 0,3	0,4	0,5 ± 0,4	0,3	0,1 ± 0,5	0,9
ALA, <i>g/j</i>	0,6 ± 1,0	0,5	-1,0 ± 1,6	0,5	-0,5 ± 0,4	0,2	0,4 ± 0,6	0,5	-0,2 ± 0,8	0,8
EPA, <i>g/j</i>	2,7 ± 2,7	0,3	-3,2 ± 4,5	0,5	-0,3 ± 1,2	0,8	2,1 ± 1,9	0,3	0,8 ± 2,2	0,7
DHA, <i>g/j</i>	1,8 ± 1,4	0,2	-2,0 ± 2,4	0,4	0,0 ± 0,6	1,0	1,1 ± 1,0	0,3	0,4 ± 1,2	0,7
n-6/n-3	-0,1 ± 0,1	0,4	0,1 ± 0,1	0,2	0,0 ± 0,0	0,9	0,0 ± 0,0	0,7	0,0 ± 0,1	0,6
LA/ALA	0,0 ± 0,1	0,8	0,1 ± 0,1	0,2	0,0 ± 0,0	0,9	0,0 ± 0,0	0,9	0,0 ± 0,0	1,0
AA/DHA	-0,1 ± 0,3	0,6	0,3 ± 0,5	0,6	-0,1 ± 0,1	0,7	-0,3 ± 0,2	0,2	0,0 ± 0,3	1,0
Enfants non allaités	<i>n</i> = 241		<i>n</i> = 230		<i>n</i> = 258		<i>n</i> = 259		<i>n</i> = 223	
Lipides totaux, <i>g/j</i>	0,0 ± 0,0	0,2	0,0 ± 0,0	0,4	0,0 ± 0,0	0,3	0,0 ± 0,0	0,7	0,0 ± 0,0	0,13
AGPI totaux, <i>g/j</i>	-0,1 ± 0,1	0,3	0,0 ± 0,2	0,9	-0,1 ± 0,0	0,2	0,0 ± 0,1	0,8	0,0 ± 0,1	0,7
AGPI n-6, <i>g/j</i>	-0,1 ± 0,1	0,2	0,0 ± 0,2	0,9	-0,1 ± 0,0	0,2	0,0 ± 0,1	0,7	0,0 ± 0,1	0,7
LA, <i>g/j</i>	-0,1 ± 0,1	0,3	0,0 ± 0,2	0,9	-0,1 ± 0,0	0,2	0,0 ± 0,1	0,7	0,0 ± 0,1	0,7
AA, <i>g/j</i>	-3,8 ± 3,8	0,3	-3,4 ± 6,9	0,6	-2,3 ± 1,9	0,2	-0,2 ± 2,8	0,9	2,0 ± 3,2	0,5
AGPI n-3, <i>g/j</i>	1,4 ± 1,3	0,3	2,9 ± 2,3	0,2	0,3 ± 0,7	0,7	0,1 ± 0,9	0,9	-0,2 ± 1,1	0,9
ALA, <i>g/j</i>	1,6 ± 1,8	0,4	5,3 ± 3,3	0,11	0,4 ± 0,9	0,6	1,4 ± 1,3	0,3	0,1 ± 1,6	1,0
EPA, <i>g/j</i>	5,7 ± 5,8	0,3	2,5 ± 10,9	0,8	1,6 ± 3,1	0,6	-3,9 ± 4,1	0,3	-2,2 ± 5,4	0,7
DHA, <i>g/j</i>	2,7 ± 3,2	0,4	1,9 ± 6,0	0,8	0,2 ± 1,7	0,9	-2,2 ± 2,4	0,3	-0,4 ± 3,0	0,9
n-6/n-3	<b>-0,3 ± 0,1</b>	<b>0,01</b>	-0,2 ± 0,2	0,4	-0,1 ± 0,1	0,2	0,0 ± 0,1	0,9	0,0 ± 0,1	0,8
LA/ALA	<b>-0,2 ± 0,1</b>	<b>0,01</b>	-0,1 ± 0,1	0,3	-0,1 ± 0,0	0,1	0,0 ± 0,1	0,4	0,0 ± 0,1	0,6
AA/DHA	-0,8 ± 0,5	0,08	-0,5 ± 0,8	0,6	-0,1 ± 0,2	0,7	0,4 ± 0,3	0,2	0,2 ± 0,4	0,6

Modèles ajustés sur le centre, le sexe et âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée de scolarisation.

En ce qui concerne les mesures du langage réalisées par les psychologues à 3 ans, chez les enfants non allaités seulement, le score de fluence verbale était associé négativement aux rapports n-6/n-3 ( $-0,3 \pm 0,1$  ;  $P = 0,01$ ) et LA/ALA ( $-0,2 \pm 0,1$  ;  $P = 0,01$ ), et tendait à l'être avec le rapport AA/DHA ( $-0,8 \pm 0,5$  ;  $P = 0,08$ ). Ce résultat n'était cependant pas retrouvé avec les autres mesures du langage à 3 ans (**Tableau 4.7**).

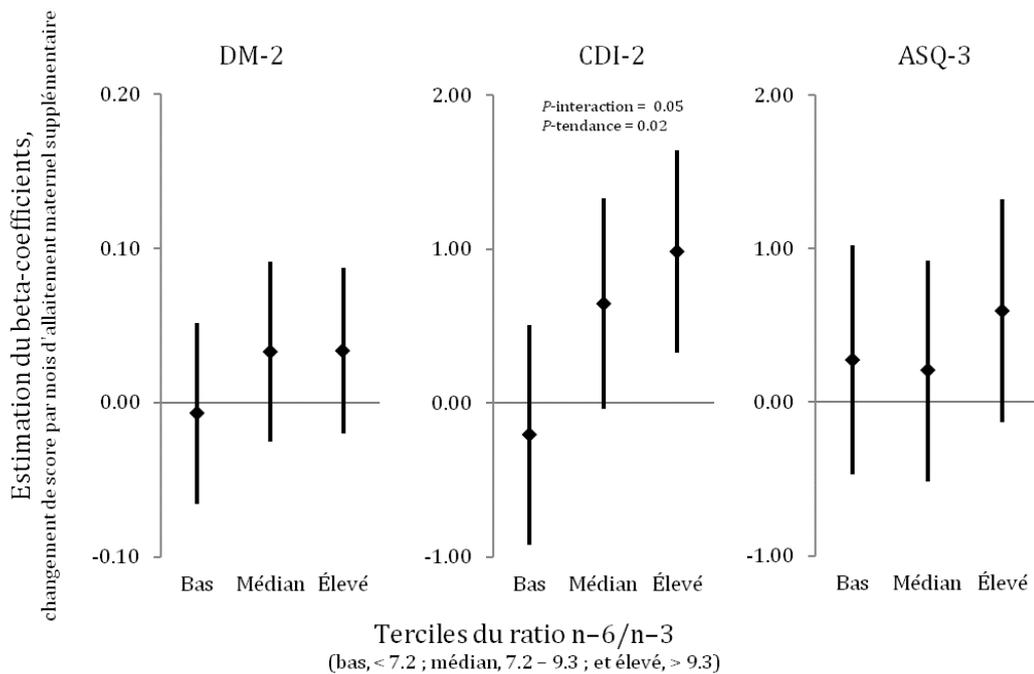
Le temps au PMT-5 tendait à être associé positivement aux rapports n-6/n-3 ( $0,5 \pm 0,3$  ;  $P = 0,06$ ) et LA/ALA ( $0,4 \pm 0,2$  ;  $P = 0,05$ ) chez les enfants non allaités, signifiant une moins bonne motricité mesurée par le PMT-5 lorsque ces rapports augmentent (**Tableau 4.8**). Pour le rapport n-6/n-3, on retrouvait cette tendance positive chez les enfants allaités ( $0,3 \pm 0,2$  ;  $P = 0,06$ ). Le score de copie de figures n'était pas associé aux apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse, quel que soit le mode d'alimentation postnatal.

**Tableau 4.8 : Associations entre les apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans**

	PMT-5 <sup>‡</sup>		Copie de figures	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
Enfants allaités	<i>n</i> = 749		<i>n</i> = 737	
Lipides totaux, <i>g/j</i>	0,02 ± 0,02	0,5	0,01 ± 0,00	0,09
AGPI totaux, <i>g/j</i>	0,11 ± 0,11	0,3	0,03 ± 0,02	0,3
AGPI n-6, <i>g/j</i>	0,12 ± 0,12	0,3	0,02 ± 0,03	0,3
LA, <i>g/j</i>	0,13 ± 0,12	0,3	0,02 ± 0,03	0,3
AA, <i>g/j</i>	-7,0 ± 5,9	0,2	2,1 ± 1,3	0,10
AGPI n-3, <i>g/j</i>	-1,0 ± 1,6	0,5	0,5 ± 0,3	0,2
ALA, <i>g/j</i>	0,5 ± 2,4	0,9	0,4 ± 0,5	0,4
EPA, <i>g/j</i>	-9,8 ± 7,0	0,2	1,7 ± 1,5	0,3
DHA, <i>g/j</i>	-3,2 ± 3,7	0,4	0,9 ± 0,8	0,3
n-6/n-3	0,3 ± 0,2	0,06	0,01 ± 0,03	0,8
LA/ALA	0,2 ± 0,1	0,2	0,02 ± 0,03	0,4
AA/DHA	0,6 ± 0,8	0,4	0,1 ± 0,2	0,6
Enfants non allaités	<i>n</i> = 258		<i>n</i> = 255	
Lipides totaux, <i>g/j</i>	0,05 ± 0,04	0,2	-0,02 ± 0,01	0,05
AGPI totaux, <i>g/j</i>	0,17 ± 0,21	0,4	-0,07 ± 0,05	0,2
AGPI n-6, <i>g/j</i>	0,17 ± 0,22	0,4	-0,07 ± 0,05	0,2
LA, <i>g/j</i>	0,17 ± 0,22	0,4	-0,07 ± 0,05	0,2
AA, <i>g/j</i>	5,0 ± 10,0	0,6	-1,0 ± 2,3	0,7
AGPI n-3, <i>g/j</i>	-1,3 ± 3,2	0,7	-0,5 ± 0,8	0,5
ALA, <i>g/j</i>	-1,2 ± 4,6	0,8	-1,4 ± 1,1	0,2
EPA, <i>g/j</i>	-7,1 ± 14,1	0,6	1,4 ± 3,4	0,7
DHA, <i>g/j</i>	-3,1 ± 8,0	0,7	1,1 ± 1,9	0,6
n-6/n-3	0,5 ± 0,3	0,06	-0,04 ± 0,05	0,3
LA/ALA	0,4 ± 0,2	0,05	-0,04 ± 0,28	0,4
AA/DHA	0,2 ± 1,2	0,9	0,0 ± 0,3	0,9

Modèles ajustés sur le centre, le sexe et l'âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée de scolarisation.

Chez les enfants allaités, l'association entre la durée totale d'allaitement maternel et le score au CDI-2 n'était pas la même selon le tercile du rapport n-6/n-3 de l'alimentation prénatale dans lequel se situait la mère (**Figure 4.1**,  $P_{\text{interaction}} = 0,05$ ). Chez les enfants dont les mères appartenaient au tercile élevé ( $n-6/n-3 > 9,3$ ), la durée d'allaitement maternelle était associée positivement au score de langage à 2 ans ( $\beta$  (IC à 95 %) : 1,0 (0,3 ; 1,6)), tandis qu'elle ne l'était pas (-0,2 (-0,9 ; 0,5)), chez les enfants exposés *in utero* à un rapport n-6/n-3 situé dans le tercile le plus bas ( $n-6/n-3 < 7,2$ ). Pour le tercile médian ( $7,2 \leq n-6/n-3 \leq 9,3$ ), la force de l'association était intermédiaire et proche de la significativité (0,65 (0,0 ; 1,3)), suggérant une tendance positive de terciles en terciles ( $P_{\text{tendance}} = 0,02$ ). Cette interaction n'a pas été observée dans les modèles expliquant le DM-2 ou l'ASQ-3.



**Figure 4.1 : Associations entre la durée d'allaitement maternel et le neurodéveloppement évalué par questionnaires parentaux, en fonction du rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle pendant la grossesse**

#### *4.4.5 UTILISATION DE MATIÈRES GRASSES ALIMENTAIRES ET NEURODÉVELOPPEMENT*

Les enfants des mères consommant des matières grasses solides pour la cuisson avaient un score au CDI-2 significativement inférieur à celui des enfants des mères non concernées ou consommant des huiles végétales ( $P = 0,01$ ) (**Tableau 4.9**). Malgré une valeur globale du  $P$  non significative, cette tendance se retrouvait pour le DM-2 ( $P = 0,12$ ) et l'ASQ-3 ( $P = 0,17$ ). Ces tendances étaient dues à des scores significativement plus élevés pour les enfants des mères consommant des huiles pour la cuisson que pour les enfants des mères consommant des matières grasses solides. Le type d'huile consommée pour l'assaisonnement n'était pas associé aux scores des évaluations par questionnaire parental.

Les types de matières grasses utilisées pour la cuisson et pour l'assaisonnement étaient associés aux scores de langage évalués lors des examens neuropsychologiques (**Tableau 4.10**), mais pas aux scores de motricité (résultats non montrés). D'une manière générale, les enfants des mères consommant des matières grasses solides pour la cuisson avaient des scores de langage plus bas que les enfants des mères consommant, soit exclusivement, soit partiellement, des huiles végétales. Pour les huiles d'assaisonnement, la consommation d'huile riche en AGPI n-6 était associée positivement à de meilleures scores de langage, tandis que les tendances étaient moins consistantes pour les mères non concernées, ou celles consommant des huiles riches en AGMI ou en AGPI n-3.

Tous ces modèles étaient ajustés sur le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle en fin de grossesse, et l'ajout des variables de consommation de matières grasses pour la cuisson ou pour l'assaisonnement ne changeait que marginalement les associations observées précédemment dans ce chapitre.

**Tableau 4.9 : Associations entre l'utilisation de matières grasses alimentaires et le neurodéveloppement évalués par questionnaires parentaux à 2 et 3 ans**

	DM-2			CDI-2			ASQ-3		
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <i>global</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <i>global</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <i>global</i>
Matières grasses de cuisson			0,12			0,01			0,17
Non concernée	86	15,9 ± 0,3		86	63,5 ± 3,4		75	261,6 ± 3,7	
Matières grasses solides exclusivement	366	15,9 ± 0,2		371	55,8 ± 2,1		323	260,6 ± 2,3	
Huiles végétales partiellement	560	16,2 ± 0,2		566	61,0 ± 2,0		493	264,5 ± 2,2	
Huiles végétales exclusivement	191	16,3 ± 0,2		192	60,8 ± 2,6		170	265,0 ± 2,8	
Huiles d'assaisonnement			0,40			0,52			0,41
Non concernée	91	16,3 ± 0,3		94	58,3 ± 3,2		80	258,4 ± 3,6	
Huile riche en AGMI	553	16,0 ± 0,2		560	59,5 ± 2,0		749	263,6 ± 2,2	
Huile riche en AGPI n-6	220	16,2 ± 0,2		222	61,1 ± 2,5		196	264,2 ± 2,7	
Huile riche en AGPI n-3	339	15,9 ± 0,2		339	57,5 ± 2,3		306	262,3 ± 2,5	

<sup>Aj</sup> Modèles ajustés sur le centre, le sexe et âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant, la durée d'allaitement maternel, le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation. Les modèles de l'ASQ-3 sont également ajustés sur la durée de scolarisation.

**Tableau 4.10 : Associations entre l'utilisation de matières grasses alimentaires et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans**

	Fluence verbale			Répétition de mots/pseudomots			Dénomination			Compréhension de consignes			Répétitions de phrases		
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <sub>global</sub>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <sub>global</sub>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <sub>global</sub>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <sub>global</sub>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i> <sub>global</sub>
Matières grasses de cuisson			0,03			0,07			0,09			0,01			0,0002
Non concernée	63	6,3 ± 0,5		59	15,6 ± 0,9		67	6,5 ± 0,3		66	8,6 ± 0,4		58	6,7 ± 0,5	
Matières grasses solides exclusivement	268	6,2 ± 0,3		265	14,0 ± 0,6		308	6,5 ± 0,2		307	7,7 ± 0,2		261	6,6 ± 0,3	
Huiles végétales partiellement	440	6,3 ± 0,3		425	15,1 ± 0,5		472	6,8 ± 0,1		477	8,1 ± 0,2		424	7,1 ± 0,3	
Huiles végétales exclusivement	154	7,3 ± 0,4		158	15,4 ± 0,7		166	6,7 ± 0,2		166	8,4 ± 0,3		156	7,9 ± 0,3	
Huiles d'assaisonnement			0,06			0,09			0,01			0,62			0,03
Non concernée	67	5,3 ± 0,5		61	13,9 ± 0,9		73	6,5 ± 0,2		73	8,1 ± 0,4		62	6,2 ± 0,5	
Huile riche en AGMI	422	6,5 ± 0,3		427	14,5 ± 0,5		459	6,7 ± 0,1		462	7,9 ± 0,2		422	6,9 ± 0,3	
Huile riche en AGPI n-6	180	6,6 ± 0,4		172	15,8 ± 0,6		190	6,9 ± 0,2		191	8,2 ± 0,3		173	7,5 ± 0,3	
Huile riche en AGPI n-3	256	6,3 ± 0,4		247	14,5 ± 0,6		291	6,4 ± 0,2		290	7,9 ± 0,2		242	7,0 ± 0,3	

<sup>Aj</sup> Modèles ajustés sur le centre, le sexe et âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'obésité maternelle, l'apport énergétique total, la consommation de tabac et d'alcool, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant, la durée d'allaitement maternel, le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation. Les modèles de l'ASQ-3 sont également ajustés sur la durée de scolarisation.

## 4.5 DISCUSSION

### 4.5.1 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Les résultats de cette partie montraient que certaines mesures du neurodéveloppement des enfants à 2 et 3 ans étaient associées aux apports nutritionnels en lipides pendant la grossesse. Contrairement à ce qui était attendu, les apports en AGPI-LC n-6 (AA) et n-3 (EPA et DHA) n'étaient pas associés au développement des enfants. Par contre, le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle était associé négativement à certaines mesures du neurodéveloppement évaluées par questionnaires parentaux ou par les psychologues. Ces associations semblaient être tirées par les apports totaux en AGPI n-6, notamment en LA. Par l'étude séparée des enfants allaités et non allaités, ces travaux ont montré des interactions entre le rapport n-6/n-3 et l'allaitement maternel : pour le CDI-2, l'ASQ-3, le PMT-5 et la fluence verbale, les associations négatives avec le rapport n-6/n-3 n'étaient visibles que chez les enfants non allaités. De plus, le score au CDI-2 était associé à la durée d'allaitement maternel, chez les enfants exposés in utero à un rapport n-6/n-3 élevé mais pas chez ceux exposés à un rapport n-6/n-3 bas. Enfin, l'analyse du type de matières grasses utilisées pour la cuisson ou pour l'assaisonnement a révélé des différences consistantes dans les scores de langage entre les enfants des mères consommant exclusivement des matières grasses solides pour la cuisson et les enfants de celles consommant au moins partiellement des huiles végétales.

### 4.5.2 COMPARAISON À LA LITTÉRATURE EXISTANTE

Dans l'étude EDEN, les apports nutritionnels maternels en LA pendant la grossesse étaient proches des apports nutritionnels conseillés par l'Anses, soit 9 g/j. En revanche, les apports nutritionnels maternels en ALA et en DHA étaient inférieurs aux recommandations, qui sont respectivement de 2,3 g/j et 0,25 g/j. Il convient pour autant de considérer ces estimations avec précaution, puisque la méthode d'évaluation utilisée dans l'étude EDEN n'était pas la méthode de référence pour évaluer des apports nutritionnels absolus, comme nous le verrons un peu plus loin.

Les relations entre alimentation maternelle pendant la grossesse et neurodéveloppement de l'enfant n'avaient jusqu'alors jamais été étudiées sous cette approche méthodologique. Une première catégorie d'études s'était intéressée à la supplémentation de l'alimentation en AGPI-LC de femmes enceintes, dans le cadre d'essais randomisés. Malgré plusieurs essais montrant un effet positif de la supplémentation (Helland *et al.*, 2001, 2003), les revues systématiques de ces essais ont jusqu'à présent conclu à l'absence de lien net avec le développement cognitif, alors que le statut maternel en AGPI-LC semblait pourtant être amélioré par la supplémentation (Campoy *et al.*, 2012, Gould *et al.*, 2013).

Une seconde catégorie d'études s'est penchée sur les apports alimentaires en poissons et produits marins pendant la grossesse, dans le cadre de cohortes mère-enfant. Dans cette littérature, les résultats semblent plutôt converger vers des associations positives (Daniels *et al.*, 2004, Hibbeln *et al.*, 2007, Oken *et al.*, 2008a, 2008b, Mendez *et al.*, 2009), expliquées par la richesse du poisson en DHA. Comme dans les études sur l'allaitement maternel, il ne peut être exclu que ces résultats soient le reflet des différences socio-économiques et culturelles entre les femmes enceintes qui consomment régulièrement du poisson et celles qui n'en consomment pas ou peu. De plus, aucune de ces études n'a été en mesure de prendre en compte une mesure du QI maternel. Malgré la prise en compte de nombreux facteurs de confusion, il pourrait donc subsister dans ces études de la confusion résiduelle. La seconde limite de ces études concerne les polluants neurotoxiques, notamment le MeHg et les PCB, que l'on trouve dans certains poissons. La balance bénéfice-risque de la consommation de poissons reste difficile à évaluer et dépendrait de la fréquence de consommation, des espèces consommées et des régions géographiques de provenance (Cohen *et al.*, 2005, Oken et Bellinger, 2008, Freire *et al.*, 2010, Mahaffey *et al.*, 2011, Valent *et al.*, 2013).

Enfin, la troisième catégorie d'études mesurait les teneurs en AGPI des phospholipides plasmatiques ou membranaires dans le sang ombilical, en tant que proxy de l'exposition fœtale. L'une d'entre elles a montré une association positive entre le taux en DHA du plasma ombilical et la motricité à 7 ans, tandis que le taux en DHA du plasma de l'enfant à 7 ans ne l'était pas, suggérant l'importance de la fenêtre d'exposition périnatale (Bakker *et al.*, 2009). Cependant, chez ces mêmes enfants, les auteurs n'ont pas retrouvé ce type d'association avec le

développement cognitif à 7 ans (Bakker *et al.*, 2003), ni à 4 ans (Ghys *et al.*, 2002). Dans l'étude EDEN, les résultats ne semblaient pas mettre en évidence de différences selon que l'on s'intéresse au développement cognitif ou au développement moteur.

Dans cette analyse, les apports nutritionnels en acides gras pris individuellement n'étaient pas associés avec le neurodéveloppement de manière consistante. Cela pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique pour mettre en évidence des effets de magnitude relativement faibles, puisque des tendances étaient observées avec la majorité des évaluations du neurodéveloppement. La principale association observée était celle – négative – entre le rapport n-6/n-3 et plusieurs mesures du neurodéveloppement de l'enfant à 2 et 3 ans. Ce résultat avait été précédemment rapporté avec le développement psychomoteur des enfants de la cohorte seychelloise à l'âge de 9 et 30 mois (Strain *et al.*, 2008). Cependant dans une étude plus récente, ces auteurs rapportaient une association positive des apports en AGPI n-3 (Stokes-Riner *et al.*, 2011), tandis que dans l'étude EDEN, l'association négative avec le rapport n-6/n-3 semblaient plutôt tirée par une relation négative avec les AGPI n-6.

Une des nouveautés apportées par ce travail repose sur l'interaction entre le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle et l'allaitement maternel. Ainsi, avec certaines mesures du neurodéveloppement, l'association négative était renforcée chez les enfants non allaités. Cette interaction avait été précédemment explorée au sein d'une cohorte de 25 000 enfants danois. Les auteurs avaient montré que l'effet de la consommation de poisson pendant la grossesse sur le développement de l'enfant à 18 mois était légèrement plus fort chez les enfants allaités plus de 6 mois que chez ceux allaités moins de 6 mois (Oken *et al.*, 2008b). Dans une étude plus récente basée sur la cohorte Project Viva, la durée d'allaitement maternel était associée positivement et linéairement au QI d'enfants de 3 ans, mais cette association était plus forte chez les enfants des mères consommant plus de deux portions de poisson par semaine (Belfort *et al.*, 2013). Toutefois dans ces deux études, ces interactions n'étaient pas significatives, et leur sens allait plutôt dans le sens inverse de celui observé dans l'étude EDEN. En effet, les enfants obtenant les meilleurs scores étaient ceux le plus exposés au DHA en prénatal (consommation maternelle de poisson élevée) et en postnatal (allaitement long), tandis que dans la cohorte EDEN, ce sont les enfants exposés à un rapport n-6/n-3 élevé qui sembleraient mieux tirer profit d'une durée d'allaitement maternel longue. Cette interaction

devra être étudiée plus spécifiquement dans de futures études, afin de mieux comprendre ces résultats contradictoires.

#### 4.5.3 FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

Le test de l'interaction entre les apports nutritionnels et l'allaitement maternel (oui / non) a été permis par le nombre relativement élevé d'enfants non allaités, afin qu'ils constituent un groupe permettant une puissance statistique suffisante dans les analyses séparées. La précision des données concernant la durée de l'allaitement maternel était aussi un atout dans cette étude bien que l'interaction avec la durée d'allaitement maternel n'ait été retrouvée qu'avec le CDI-2. Comme dans le chapitre précédent, on ne peut exclure l'hypothèse que les interactions observées soient dues aux différences entre les mères qui n'ont pas allaité et celles qui ont allaité (plus ou moins longtemps).

Dans l'absolu, la mesure des apports nutritionnels prénatals était une limite à cette étude, comparée à la méthode standard par mesures biologiques. Cependant, certains aspects de l'évaluation utilisée ont permis de compenser certaines de ses limites. Ainsi, le QFA concernait l'alimentation des mères pendant la grossesse et a été rempli par les mères à la maternité quelques jours après la naissance, limitant ainsi le biais de mémoire. De plus, en s'intéressant spécifiquement aux trois derniers mois de la grossesse, il a permis de cibler la période durant laquelle les besoins lipidiques du fœtus sont les plus forts. Le QFA utilisé dans l'étude EDEN était proche de celui utilisé dans l'étude française de Fleurbaix-Laventie Ville Santé et validé par la suite face à une série de rappels des 24 heures (Deschamps *et al.*, 2009). Cette étude de validation a montré que les AGPI n'étaient pas les nutriments les mieux estimés par le QFA initial. Néanmoins, l'adaptation utilisée spécifiquement pour l'étude EDEN comportait des questions supplémentaires à propos de la consommation d'aliments riches en AGPI-LC, comme les produits marins. Bien que cette adaptation n'ait pas été validée, il est peu probable qu'elle soit moins précise pour estimer les apports en AGPI-LC que ne l'était la version initiale.

Les estimations des fréquences alimentaires issues du QFA et des tailles de portions consommées ont été croisées à celles de la table de composition nutritionnelle des aliments élaborées pour l'étude SUVIMAX. Cette approche avait pour avantage d'être adaptée à la population française puisque la table du SUVIMAX a été construite à partir de produits disponibles sur le marché français. Un autre avantage était de pouvoir estimer les apports en

AGPI-LC provenant d'autres sources alimentaires que les produits marins, qui peuvent les supplanter dans les populations consommant moins de deux portions de poisson par semaine (Valent *et al.*, 2013). Dans l'étude EDEN, près de deux tiers (63 %) des femmes étaient dans ce cas, tandis que 54 % du DHA provenait de la consommation de poisson, justifiant l'usage de l'approche par nutriment plutôt que par aliment. De plus, certaines espèces de poissons étant des vecteurs de polluants neurotoxiques, cette approche permettait de limiter la confusion potentielle résultant de l'étude de la consommation de poisson sans prise en compte d'une mesure biologique de la contamination aux polluants.

L'utilisation du QFA et du manuel de photos de portions alimentaires comporte cependant certaines limites. Tout d'abord, les estimations des apports nutritionnels par QFA sont moins précises et exhaustives que celles par rappel des 24 heures ou par enregistrement alimentaire. En effet, le QFA consiste en des questions fermées sur les habitudes de consommation, tandis que le rappel des 24 heures et l'enregistrement alimentaire permettent d'enregistrer la consommation alimentaire sur une journée complète. De plus, le rappel des 24 heures résulte généralement d'un entretien avec un diététicien alliant questions ouvertes et écoute active, limitant ainsi l'oubli de certaines consommations. Par la pesée directe des aliments consommés, l'enregistrement alimentaire permet quant à lui des estimations quantitatives plus précises que par l'usage d'un manuel de portions alimentaires. Ainsi, les évaluations par QFA ne permettent pas de prendre en compte toute la variabilité quantitative et qualitative des apports, due à l'origine et la qualité des produits consommés, ni aux procédés utilisés en cuisine qui peuvent modifier la biodisponibilité, voire la nature de certains nutriments. La précision de la table de composition nutritionnelle était également une limite à cette étude puisque les tables de composition nutritionnelle ne peuvent évidemment pas renseigner exhaustivement sur tous les nutriments contenus dans tous les aliments, et encore moins sur leur biodisponibilité. La table de composition utilisée a néanmoins permis d'estimer cinq AGPI d'intérêt majeur.

Le QFA ne permettait pas d'estimer quantitativement la consommation de matières grasses pour la cuisson et l'assaisonnement qui est une source importante de lipides dans l'alimentation. Pour limiter cela, le type de matières grasses utilisé a été pris en compte, au travers de deux variables, l'une pour l'assaisonnement, l'autre pour la cuisson. Elles

comportaient cependant certaines limites. Tout d'abord, lorsque les huiles de cuisson sont chauffées, cela peut entraîner une hydrogénation (saturation) des acides gras insaturés, et cette réaction dépend de la température de chauffe. Il était donc difficile d'estimer l'exposition réelle aux lipides. Ensuite, et de par le format des questions posées dans l'auto-questionnaire alimentaire, ces variables ne pouvaient qu'évaluer qualitativement un usage. Une seule réponse par question n'était possible, mésestimant l'usage mixte ou varié de matières grasses alimentaires. De ce fait, plus qu'une évaluation réelle de l'exposition aux acides gras, ces variables apportaient plutôt une information concernant différents profils alimentaires (régime végétarien, régime pauvre en lipides, cuisson à la vapeur, *healthy diet*, *western diet*, etc.). En définitive, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

Aucune méthode d'estimation de l'alimentation ne peut être aussi précise qu'une mesure biologique des teneurs en AGPI dans le plasma ou le sang du cordon qui constitue la méthode de référence pour évaluer l'exposition du fœtus. Cette méthode est cependant plus coûteuse que les questionnaires utilisés en épidémiologie nutritionnelle et l'utilisation de QFA est plus pratique dans le cadre d'études épidémiologiques généralistes telle que l'étude EDEN. Toutefois, les QFA restent des instruments de qualité dans l'évaluation des apports nutritionnels en AGPI puisqu'il a été montré qu'ils sont corrélés aux concentrations mesurées dans le plasma (McNaughton *et al.*, 2007).

Enfin, une interrogation subsistait à propos de la meilleure méthode pour exprimer les apports nutritionnels en AGPI en épidémiologie nutritionnelle. Selon les études, plusieurs expressions de ces apports sont utilisées (en g/j, en % des lipides totaux ou en % de l'énergie), avec différentes méthodes d'ajustement sur l'apport énergétique total (Thiebaut *et al.*, 2004). Étant donné que dans cette étude, l'intérêt ne portait pas sur la capacité des lipides à apporter de l'énergie, l'expression en % de l'énergie a été exclue d'emblée. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec les deux autres expressions sans qu'une formulation ne prenne le pas sur l'autre dans la cohérence des résultats. L'expression en % des lipides totaux faisait intervenir les notions de substitution entre les différents types d'acides gras qui étaient plus difficiles à interpréter. L'expression en g/j restait donc plus intelligible pour interpréter les coefficients de régression, raison pour laquelle cette méthode a été choisie, en veillant à ajuster sur l'apport

énergétique total pour contrôler notamment la variabilité interindividuelle des apports alimentaires (Willett *et al.*, 1997).

#### 4.5.4 PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE

Selon l'hypothèse de départ, le résultat attendu dans ces analyses était un lien positif entre les apports nutritionnels directs en DHA maternels en fin de grossesse et le neurodéveloppement de l'enfant. Éventuellement, un effet global des AGPI n-3 totaux aurait pu être attendu, puisque l'ALA et l'EPA sont des précurseurs biochimiques du DHA lors de la synthèse endogène. Dans la littérature, les essais de supplémentation et les études observationnelles mesurant les AGPI dans le sang ombilical n'allaient pas nettement en ce sens, tandis que les résultats des études observationnelles de la consommation de poisson convergeaient vers une relation positive. Plusieurs pistes peuvent être avancées pour concilier ces résultats divergeant selon le type d'approche par aliment ou par nutriment. Sur le plan épidémiologique, de la confusion résiduelle pourrait subsister en raison des différences socioculturelles qui existent entre les femmes selon leur fréquence de consommation de poisson. Cette consommation de poisson pourrait aussi être un marqueur d'un régime alimentaire plus favorable, comportant par exemple plus de fruits et de légumes, et moins d'aliments « gras, sucrés ou salés ». Ce régime pourrait ainsi apporter d'autres nutriments que le DHA, favorables au neurodéveloppement. Certains auteurs ont par exemple constaté que les apports en EPA et en DHA sont corrélés positivement aux apports totaux en protéines mais pas aux apports totaux en lipides (Stark et Patterson, 2012). Enfin, il n'est pas à exclure que le DHA contenu dans le poisson puisse être d'une meilleure biodisponibilité que celui provenant d'autres sources alimentaires.

Du côté des AGPI n-6, l'AA est aussi nécessaire à la maturation du cerveau, mais les résultats obtenus dans la présente analyse ne le suggéraient pas. Seul les apports en LA semblaient être associés négativement avec plusieurs mesures du neurodéveloppement, mais uniquement chez les enfants non allaités et seulement pour les scores évalués par questionnaires parentaux. Les apports en AGPI n-6 totaux suivaient cette même tendance puisque le LA en constituait l'immense majorité. Le rôle pro-inflammatoire chronique d'un excès d'AGPI n-6 sur le cerveau a été évoqué, notamment dans les études sur la maladie d'Alzheimer, puisque l'AA, qui dérive du LA, est le précurseur des eicosanoïdes à action pro-inflammatoire

(Patterson *et al.*, 2012). Pour autant, cette hypothèse n'a pas encore été démontrée formellement et est encore débattue (Fritsche, 2008, Bjermo *et al.*, 2012). Une hypothèse nouvelle repose sur les résultats d'une expérience réalisée chez des porcelets, montrant que l'excès de LA pourrait nuire à l'accrétion du DHA dans le cerveau (Novak *et al.*, 2008).

La balance entre les apports en AGPI n-6 et en n-3 est un intérêt de recherche depuis les premières études portant sur la mortalité cardiovasculaire, qui se sont ensuite étendues aux autres maladies chroniques et liées au vieillissement (Simopoulos, 2008). Ces recherches ont souligné la modification rapide au cours du XX<sup>e</sup> siècle, du rapport n-6/n-3 dans l'alimentation des populations occidentales et que cela pourrait avoir des conséquences sur la cognition ou la santé mentale de l'enfant et de l'adulte, notamment en raison de la compétition enzymatique entre ces deux familles d'AGPI (Simopoulos, 2011b). Malgré cela, ce concept ne fait pas l'unanimité et son utilisation en nutrition et en santé publique est toujours discutée (Stanley *et al.*, 2007, Kris-Etherton *et al.*, 2007).

Enfin, l'interprétation biologique de l'interaction entre la nutrition maternelle et la durée d'allaitement maternel pourrait se faire de deux façons selon le sens dans lequel elle agit. Telle que mise en évidence par Oken *et al.* (2008b) puis par Belfort *et al.* (2013), cette interaction suggère une relation dose-effet : plus l'exposition au DHA du fœtus/nouveau-né est élevée et longue, meilleur est son neurodéveloppement ultérieur. Telle que mise en évidence dans l'étude EDEN avec le CDI-2, cette interaction pourrait être le reflet d'un effet de seuil dans le besoin du fœtus/nouveau-né : les enfants peu exposés au DHA in utero pourraient bénéficier d'une exposition postnatale *via* l'allaitement maternel. C'est-à-dire qu'ils pourraient réaliser un rattrapage suite à une maturation cérébrale prénatale insuffisante. Toutefois, chez les enfants nés prématurés, la supplémentation en AGPI-LC ne semble pas être plus bénéfique que chez les enfants nés à terme (Schulzke *et al.*, 2011), tandis que dans l'étude EDEN, aucune interaction n'a été trouvée entre les apports maternels en DHA et l'allaitement maternel.

## 4.6 CONCLUSION

L'objectif de cette partie était d'étudier les relations entre l'alimentation maternelle en AGPI et le neurodéveloppement des enfants à 2 et 3 ans. Un lien semblait consistant entre un

rapport n-6/n-3 élevé dans l'alimentation en fin de grossesse et des scores de neurodéveloppement plus bas pour plusieurs mesures réalisées à 2 et 3 ans. Ce lien était renforcé chez les enfants n'ayant pas été allaités au sein et donc potentiellement moins exposés aux AGPI après la naissance. Ce résultat suggérait l'importance de la période prénatale pour le développement cérébral, mais aussi l'existence potentielle de facteurs protecteurs liés à l'allaitement maternel, compensant l'effet de l'exposition prénatale aux AGPI.



CHAPITRE 5 : TENEURS DU COLOSTRUM EN ACIDES GRAS  
POLYINSATURÉS ET NEURODÉVELOPPEMENT



## 5.1 INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, dans l'étude EDEN, l'allaitement maternel était associé positivement au neurodéveloppement de l'enfant. L'hypothèse biologique que l'on retrouve le plus souvent dans la littérature pour expliquer cette relation porte sur la teneur nutritionnelle du lait maternel en acides gras polyinsaturés à longue chaîne, notamment en AA et en DHA. Ces AGPI sont nécessaires pour la maturation du cerveau du fœtus (Clandinin *et al.*, 1980b, Kuipers *et al.*, 2012b) et du nouveau-né (Clandinin *et al.*, 1980a).

De nombreux essais contrôlés randomisés ont étudié la supplémentation de l'alimentation postnatale précoce en AGPI-LC *via* des formules infantiles enrichies, mais leurs résultats demeurent hétérogènes. Certains concluent à un effet positif d'une supplémentation en AGPI-LC sur le développement cognitif, d'autres à l'absence d'effet (Simmer *et al.*, 2011).

Récemment, une étude écologique a montré, à partir des données issues de 28 pays, une corrélation positive entre la teneur moyenne en DHA du lait maternel et les résultats nationaux d'adolescents à un test international de mathématique (Lassek et Gaulin, 2013). La corrélation brute était de 0,48, et de 0,46 après prise en compte du Produit Intérieur Brut par habitant en tant que mesure du niveau socioéconomique national. Cependant, dans ce type d'étude utilisant des données agrégées, il n'est pas possible de conclure quant à une relation au sein des individus en raison des nombreux facteurs de confusion potentiels.

Quelques études d'observation épidémiologiques prospectives se sont intéressées à la relation entre la composition du lait maternel et le neurodéveloppement de l'enfant. La première, parue en 2004, s'est intéressée à la composition en AGPI du colostrum et du lait mature et au QI à 6,5 ans de 73 enfants suédois (Gustafsson *et al.*, 2004). Ses auteurs n'ont pas montré d'association entre le QI et les teneurs en AGPI, le QI était néanmoins inversement corrélé au rapport AA/DHA. Plus récemment, aucune association n'a été trouvée entre le développement cognitif (*Mullen Scale of Early Learning*) à 12 mois de 183 enfants allaités exclusivement 4 mois, et les teneurs du lait maternel en DHA et en AA (Keim *et al.*, 2012). Cette étude n'a pas non plus mis en évidence d'association chez les enfants partiellement allaités, après prise en compte des apports en DHA et en AA à la fois apportés par le lait maternel et

contenus dans les formules infantiles. À partir des données de 504 enfants de la cohorte INMA, d'autres auteurs ont montré une association négative entre le rapport n-6/n-3 et le développement à 14 mois (*Bayley Scale of Infant Development*), mais seulement chez les enfants exposés le plus intensément à l'allaitement maternel (Guxens *et al.*, 2011). Enfin, une dernière étude a montré que la teneur en LA et les rapports n-6/n-3 et AA/DHA étaient négativement associés avec certains domaines du développement de 51 enfants prématurés, évalués entre 3 et 18 mois avec le *Bayley's Scales of Infant Development* (Sabel *et al.*, 2012).

En conclusion, la relation entre la composition en AGPI du lait maternel et des mesures du neurodéveloppement de l'enfant a été jusqu'alors peu étudiée dans le cadre d'études épidémiologiques. En effet, les essais randomisés effectuant une supplémentation en AGPI des formules infantiles sont éthiquement envisageables et souvent préférés car seuls à même de conclure à un effet causal sur le neurodéveloppement. De plus, ces essais sont relativement moins coûteux et fastidieux que des analyses biologiques du lait maternel à grande échelle dans le cadre de grandes cohortes de naissances. Par conséquent, peu de cohortes de naissance disposent de données suffisantes pour ce type d'étude. Elles sont néanmoins nécessaires pour plusieurs raisons. La première est que les essais cliniques ne peuvent conclure qu'à une supériorité d'une formule infantile sur une autre, pour une composition donnée. Ils ne permettent pas de conclure pour le lait maternel qui présente une grande variabilité interindividuelle et contient de nombreux autres composants qui pourraient interagir avec les AGPI. La seconde raison est que l'hétérogénéité des résultats des essais randomisés est encore mal comprise. Des études d'observation prenant en compte le plus de facteurs de confusion potentiels sont donc nécessaires pour apporter de nouvelles pistes de recherche.

## 5.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

Cette partie de l'étude a pour but de tester l'hypothèse nutritionnelle sous-jacente à l'association entre l'allaitement maternel et les mesures de neurodéveloppement de l'enfant dont nous disposons à 2 et 3 ans. Le principal objectif est de déterminer si les teneurs du colostrum en AGPI sont associées au neurodéveloppement. L'objectif secondaire est d'expliquer dans quelle mesure la composition du colostrum est le reflet de la nutrition maternelle en fin de grossesse, et ainsi de comprendre si les relations mises en évidence sont le reflet de l'exposition postnatale aux AGPI *via* l'allaitement maternel, ou si elles s'expliquent, tout ou partie, par la nutrition maternelle durant la période prénatale.

## 5.3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 5.3.1 VARIABLES UTILISÉES

Dans le colostrum, 26 acides gras ont été identifiés, dont 7 saturés, 7 monoinsaturés, 6 polyinsaturés n-6 et 6 polyinsaturés n-3. Les acides gras de chaque famille ont été additionnés pour obtenir les taux totaux d'AGS, d'AGMI, d'AGPI n-6 et d'AGPI n-3. Parmi les AGPI individuels, l'intérêt s'est porté spécifiquement sur les deux précurseurs essentiels, LA et ALA, ainsi que sur les AGPI à longue chaîne sur laquelle la majorité de la littérature portait son attention, AA, EPA et DHA. Trois rapports entre les familles n-6 et n-3 ont été étudiés : n-6/n-3 totaux, LA/ALA et AA/DHA. Le délai dit « de recueil » entre la naissance et le prélèvement du colostrum a été utilisé comme variable d'ajustement pour tenir compte du degré d'évolution de la composition nutritionnelle du colostrum vers le lait transitionnel.

Les apports nutritionnels en LA, AA, ALA, EPA et DHA de la mère en fin de grossesse étaient des variables d'intérêt pour expliquer la composition lipidique du colostrum. Contrairement aux analyses du chapitre précédent, ces variables ont été exprimées en *% des lipides totaux*, pour être comparables aux teneurs dans le colostrum, aussi exprimées en *%*. Dans ces analyses, l'apport énergétique total hors alcool (en kJ/j) était inclus dans les modèles pour tenir compte des variations interindividuelles dans les quantités d'aliments ingérés, tel que décrit par Willett *et al.* (1997).

Comme dans le chapitre précédent, les deux variables portant sur les matières grasses alimentaires utilisées pour la cuisson et pour l'assaisonnement pendant la grossesse ont été utilisées. Ces deux variables comportaient chacune quatre modalités. L'une évaluait l'utilisation de matières grasses pour la cuisson des viandes/fritures (matières grasses solides exclusivement / huiles végétales partiellement / huiles végétales exclusivement / non concernée). L'autre évaluait l'utilisation d'huiles d'assaisonnement (huile riche en AGMI / huile riche en AGPI n-6 / huile riche en AGPI n-3 / non concernée).

Dans les analyses portant sur le neurodéveloppement, les mêmes facteurs d'ajustement que dans les chapitres précédents ont été utilisés : le centre, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus du foyer, la primiparité, le mode de garde à 2 ans, la fréquence des activités mère-enfant à 2 ans, la durée de scolarisation (dans les modèles à 3 ans), le délai de prélèvement du colostrum et la durée d'allaitement maternel exclusif.

### *5.3.2 ANALYSES STATISTIQUES*

Le délai entre la naissance et le recueil du colostrum, ainsi que les teneurs du colostrum en acides gras ont été décrites par leur moyenne  $\pm$  écart-type, et leurs valeurs minimale et maximale (étendue). Les délais moyens selon le centre ont été comparés par un test de Student. Les différences de teneurs du colostrum en acides gras entre les centres ont été comparées par régression linéaire sur facteurs qualitatifs, après ajustement sur le délai de recueil.

Des corrélations de Spearman, ajustées sur le centre ont été utilisées pour étudier la relation entre le délai de recueil et les teneurs en acides gras. Les relations entre l'âge gestationnel (en quantitatif) et les teneurs en acides gras ont été examinées par des corrélations de Spearman partielles prenant en compte le centre et le délai de recueil. Les différences de teneurs en acides gras selon que l'enfant soit né prématuré ou non ont été comparées par des régressions linéaires sur facteurs qualitatifs, après ajustement sur le centre et le délai de recueil. Les associations entre les teneurs en acides gras et l'âge maternel, le niveau d'éducation maternel et l'IMC avant grossesse ont été réalisées par des corrélations de Spearman partielles prenant en compte le centre, le délai de recueil et l'âge gestationnel.

Les relations entre la nutrition maternelle et la composition du colostrum ont été restreintes à certains acides gras d'intérêt à la fois quantifiés dans le colostrum, et évalués dans les apports nutritionnels maternels (AGS totaux, AGMI totaux, AGPI totaux, AGPI n-6 totaux, LA, AA, AGPI n-3 totaux, ALA, EPA, DHA), ainsi qu'à certains rapports d'acides gras (n-6/n-3, LA/ALA et AA/DHA). Ces associations entre les apports nutritionnels pendant la grossesse (en % de lipides) et les teneurs du colostrum (en % de lipides) ont été réalisées par des corrélations de Spearman partielles ajustées sur le centre, le délai de recueil et l'apport énergétique total pendant la grossesse. Ces analyses ont aussi été réalisées avec les données des apports nutritionnels avant la grossesse.

Les relations entre d'une part l'utilisation de matières grasses alimentaires (cuisson et assaisonnement) en fin de grossesse et d'autre part les teneurs du colostrum en LA, AA, ALA, DHA, ainsi que les rapports n-6/n-3, LA/ALA et AA/DHA ont été réalisées par régression linéaire sur facteurs qualitatifs, ajustée sur le centre, le délai de recueil et l'âge gestationnel.

Les associations entre les teneurs en acides gras du colostrum et les scores aux évaluations du neurodéveloppement ont été analysées par des régressions linéaires multivariées. Ces associations ont été étudiées dans des modèles expliquant les mesures du neurodéveloppement par questionnaires parentaux, puis les évaluations du langage et de la motricité réalisées lors de l'examen neuropsychologique à 3 ans.

Afin d'étudier la persistance d'associations après prises en compte des expositions prénatales, les variables du rapport n-6/n-3 prénatal et d'utilisation de matières grasses alimentaires en fin de grossesse ont été ajoutées pas à pas dans les modèles précédemment cités expliquant les mesures du neurodéveloppement (« modèles 1 »). L'ajout dans les modèles du rapport n-6/n-3 prénatal constituait le « modèle 2 », et l'ajout supplémentaire des deux variables d'utilisation de matières grasses alimentaires le « modèle 3 ». Les modèles 2 et 3 ont été réalisés uniquement à partir des modèles 1 comportant des effets significatifs.

Enfin, les interactions potentielles entre la durée d'allaitement maternel exclusif et les teneurs du colostrum en acides gras, dans la relation avec le neurodéveloppement évalués par questionnaires parentaux à 2 et 3 ans ont été étudiées dans des modèles de régression linéaire multivariés, après introduction du terme d'interaction entre la durée d'allaitement maternel exclusif et les acides gras d'intérêts.

### 5.3.3 SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE

À la maternité, 1097 échantillons de colostrum ont été recueillis auprès des femmes ayant déclaré vouloir allaiter. Les échantillons ont ensuite été congelés et stockés dans chaque centre. Parmi ces échantillons recueillis, 980 disposaient d'un volume restant suffisant pour que leur composition en acides gras puisse être analysée ; des aliquotes ayant été utilisées pour d'autres analyses. Les échantillons de colostrum recueillis plus d'une semaine après la naissance ont été exclus des analyses ( $n = 18$ ). Les taux d'acides gras du colostrum étaient donc disponibles pour 962 mères.

Après exclusion des enfants prématurés nés avant 33 SA ( $n = 7$ ), les analyses descriptives et les analyses bivariées entre la composition du colostrum et les covariables associées ont été réalisées sur 955 échantillons.

Les analyses portant sur les relations entre la composition du colostrum et la nutrition maternelle avant et pendant la grossesse ont été restreintes aux mères dont les données nutritionnelles étaient disponibles et dont l'apport énergétique total était compris entre 4186,8 kJ/j (1000 kcal/j) et 20934 kJ/j (5000 kcal/j). Cela représentait 836 mères pour la nutrition avant grossesse et 823 mères pour la nutrition pendant la grossesse.

Les analyses mettant en relation la composition du colostrum et les mesures du neurodéveloppement de l'enfant ont été restreintes aux enfants :

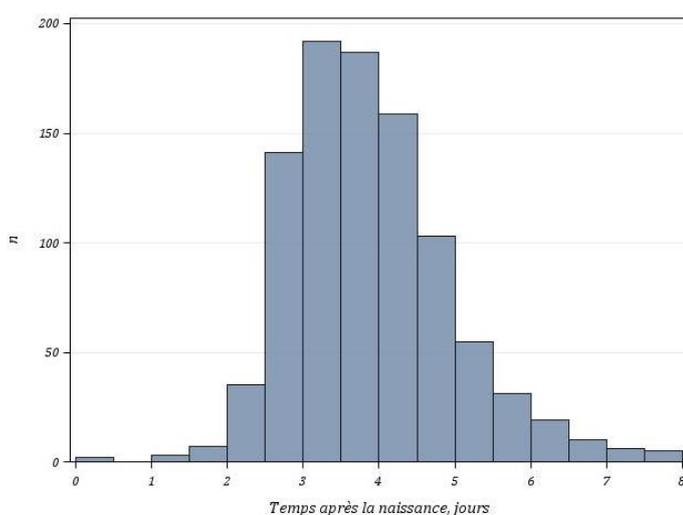
- nés après 33 SA,
- sans trouble neurologique connu
- allaités au moins 1 semaine de manière exclusive, y compris à la maternité (voir **Figure 3.1**) afin de ne s'intéresser qu'aux enfants exposés uniquement au colostrum durant la première semaine ( $n_{\text{max}} = 650$ ), et ainsi éviter d'inclure des enfants nourris partiellement avec des formules infantiles.

Les analyses prenant en compte à la fois les données d'exposition prénatale (nutrition maternelle) et postnatale (colostrum) étaient restreintes aux couples mère-enfant dont ces données étaient disponibles ( $n_{\text{max}} = 573$ ).

## 5.4 RÉSULTATS

### 5.4.1 STATISTIQUES DESCRIPTIVES

Les échantillons de colostrum ont été recueillis en moyenne  $3,9 \pm 1,1$  (Moy  $\pm$  ÉT) jours après la naissance (**Tableau 5.1**). Le recueil était effectué en moyenne plus précocement à Poitiers ( $3,7 \pm 0,9$  jours) qu'à Nancy ( $4,0 \pm 1,1$  jours) ( $P = 0,0001$ ). La distribution des délais entre la naissance et le recueil est représentée sur la **Figure 5.1**.



**Figure 5.1 : Délai entre la naissance et le recueil du colostrum**

Parmi les lipides du colostrum, les AGS et les AGMI étaient majoritaires avec en moyenne  $45 \pm 4 \%$  et  $41 \pm 3 \%$  du total, respectivement (**Figure 5.2**). Les deux acides gras les plus présents dans le colostrum étaient l'acide palmitique (C16:0,  $26 \pm 2 \%$ ) et l'acide oléique (C18:1 n-9,  $36 \pm 3 \%$ ). Les AGPI occupaient autour de 14 % du total :  $12,2 \pm 1,9 \%$  étaient de la série n-6, et  $2,1 \pm 0,4 \%$  de la série n-3.

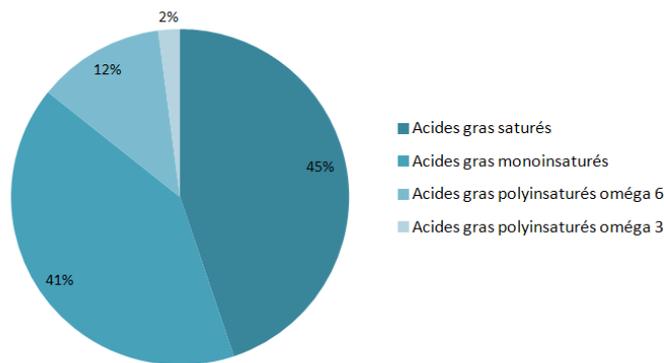


Figure 5.2 : Composition du colostrum en acides gras

Parmi les AGPI n-6, le précurseur LA était majoritaire (81 %), soit  $9,8 \pm 1,9$  % du total des acides gras (Figure 5.3). L'AA comptait pour 7 % des AGPI n-6, soit environ  $0,9 \pm 0,2$  % des lipides totaux (Figure 5.4). Au sein des AGPI n-3, la composition était mieux répartie : ALA et DHA étaient chacun présents autour de 30 %, soit environ  $0,6 \pm 0,2$  % du total des acides gras du colostrum. L'EPA était le plus rare des AGPI n-3, avec 3 %, soit moins de  $0,06 \pm 0,04$  % des lipides totaux.

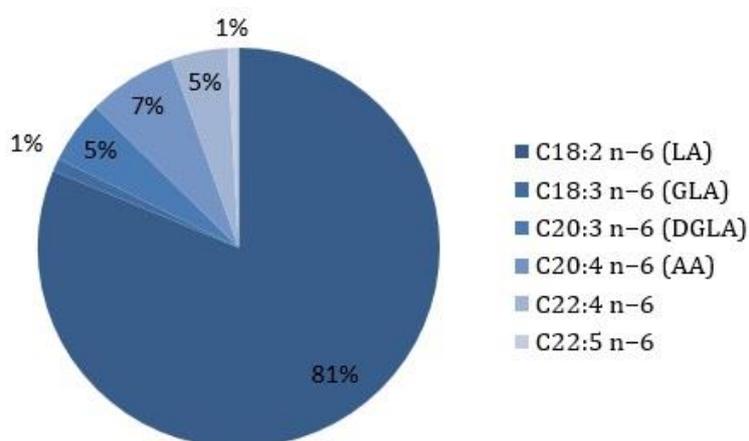


Figure 5.3 : Répartition des AGPI au sein de la famille n-6 dans le colostrum

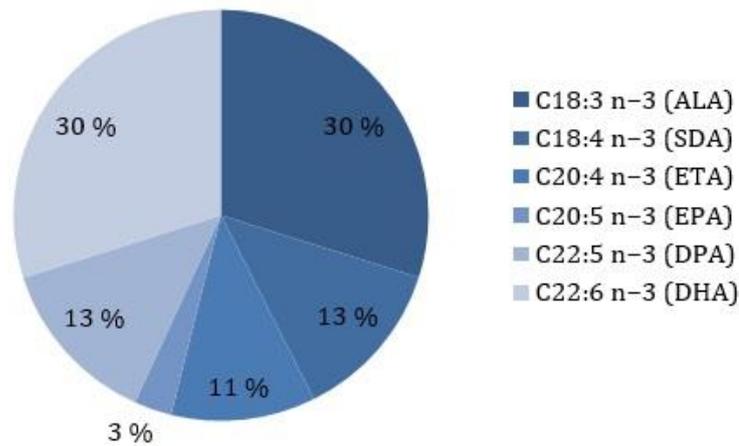


Figure 5.4 : Répartition des AGPI au sein de la famille n-3 dans le colostrum

Après ajustement sur le délai de recueil, le colostrum des mères de Nancy était plus riche en AGMI ( $41,1 \pm 0,1 \%$  vs  $40,5 \pm 0,2 \%$  ;  $P = 0,002$ ) et tendaient à contenir moins d'AGS ( $44,7 \pm 0,1 \%$  vs  $45,1 \pm 0,2 \%$  ;  $P = 0,08$ ) et d'AGPI n-6 ( $12,1 \pm 0,1 \%$  vs  $12,3 \pm 0,1 \%$  ;  $P = 0,13$ ) qu'à Poitiers (**Tableau 5.1**). Les teneurs globales en n-3 étaient similaires entre les deux centres mais avec plus de précurseurs que d'AGPI-LC à Nancy : il y avait plus d'ALA à Nancy ( $0,69 \pm 0,01 \%$  vs  $0,57 \pm 0,01 \%$  ;  $P < 0,0001$ ) mais moins de DHA ( $0,61 \pm 0,01 \%$  vs  $0,72 \pm 0,01 \%$  ;  $P < 0,0001$ ) qu'à Poitiers. Par conséquent, à Nancy, les rapports n-6/n-3 et LA/ALA étaient inférieurs à ceux de Poitiers ( $6,1 \pm 0,1 \%$  vs  $6,3 \pm 0,1 \%$  ;  $P = 0,04$  et  $15,4 \pm 0,2 \%$  vs  $19,0 \pm 0,3 \%$  ;  $P < 0,0001$ ), tandis que le rapport AA/DHA était lui plus élevé à Nancy ( $1,50 \pm 0,01 \%$  vs  $1,29 \pm 0,02 \%$  ;  $P < 0,0001$ ).

Tableau 5.1 : Composition du colostrum en acides gras selon le centre

	EDEN <i>n</i> = 955		Poitiers <i>n</i> = 322	Nancy <i>n</i> = 633	<i>P</i>
	Moy ± ÉT	Étendue	Moy <sup>aj</sup> ± ESM	Moy <sup>aj</sup> ± ESM	
Délai de recueil, <i>j</i>	3,9 ± 1,1	0,2 – 8,0	<b>3,7 ± 0,1</b>	<b>4,0 ± 0,0</b>	<b>0,0001</b>
Lipides totaux, <i>mg/mL</i>	23,3 ± 12,1	3,1 – 91,6	22,4 ± 0,7	23,7 ± 0,5	0,1
Acides gras saturés, %	44,8 ± 3,6	34,8 – 57,6	45,1 ± 0,2	44,7 ± 0,1	0,08
C10:0	1,9 ± 1,7	0,0 – 19,2	<b>2,4 ± 0,1</b>	<b>1,6 ± 0,1</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C12:0	3,1 ± 1,2	0,7 – 9,2	<b>2,9 ± 0,1</b>	<b>3,2 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C14:0	6,4 ± 1,5	2,8 – 16,0	<b>6,1 ± 0,1</b>	<b>6,5 ± 0,1</b>	<b>0,0002</b>
C15:0	0,4 ± 0,1	0,0 – 0,7	<b>0,41 ± 0,0</b>	<b>0,42 ± 0,0</b>	<b>0,0007</b>
C16:0	26,1 ± 1,8	20,4 – 33,5	<b>26,3 ± 0,1</b>	<b>26,0 ± 0,1</b>	<b>0,03</b>
C17:0	0,3 ± 0,1	0,1 – 0,5	<b>0,27 ± 0,0</b>	<b>0,28 ± 0,0</b>	<b>0,007</b>
C18:0	6,7 ± 1,1	3,6 – 10,6	6,7 ± 0,1	6,7 ± 0,0	0,9
Acides gras monoinsaturés, %	40,9 ± 2,9	28,6 – 51,3	<b>40,5 ± 0,2</b>	<b>41,1 ± 0,1</b>	<b>0,002</b>
C14:1	0,28 ± 0,1	0,1 – 0,5	<b>0,26 ± 0,0</b>	<b>0,29 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C15:1	0,05 ± 0,0	0,0 – 0,2	<b>0,06 ± 0,0</b>	<b>0,05 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C16:1 n-9	0,60 ± 0,1	0,0 – 0,9	<b>0,64 ± 0,0</b>	<b>0,56 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C16:1 n-7	2,40 ± 0,7	0,8 – 5,1	<b>2,31 ± 0,0</b>	<b>2,44 ± 0,0</b>	<b>0,006</b>
C18:1 n-9	36,3 ± 2,7	24,4 – 47,5	<b>35,9 ± 0,1</b>	<b>36,5 ± 0,1</b>	<b>0,001</b>
C20:1 n-9	0,96 ± 0,4	0,0 – 12,3	0,98 ± 0,0	0,96 ± 0,0	0,4
C24:1 n-9	0,31 ± 0,1	0,0 – 0,8	<b>0,32 ± 0,0</b>	<b>0,31 ± 0,0</b>	<b>0,03</b>
Acides gras polyinsaturés <i>oméga</i> 6, %	12,2 ± 1,9	7,8 – 19	12,3 ± 0,1	12,1 ± 0,1	0,1
C18:2 n-6 (LA)	9,84 ± 1,8	5,4 – 16,8	9,91 ± 0,1	9,80 ± 0,1	0,4
C18:3 n-6 (GLA)	0,13 ± 0,1	0,0 – 1,1	<b>0,11 ± 0,0</b>	<b>0,13 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C20:3 n-6 (DGLA)	0,61 ± 0,2	0,3 – 1,7	0,61 ± 0,0	0,62 ± 0,0	0,7
C20:4 n-6 (AA)	0,86 ± 0,2	0,4 – 2,0	0,87 ± 0,0	0,86 ± 0,0	0,4
C22:4 n-6	0,55 ± 0,2	0,0 – 1,5	<b>0,59 ± 0,0</b>	<b>0,53 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C22:5 n-6	0,11 ± 0,0	0,0 – 0,3	<b>0,10 ± 0,0</b>	<b>0,11 ± 0,0</b>	<b>0,01</b>
Acides gras polyinsaturés <i>oméga</i> 3, %	2,1 ± 0,4	0,8 – 4,6	2,1 ± 0,0	2,1 ± 0,0	0,7
C18:3 n-3 (ALA)	0,65 ± 0,2	0,3 – 1,7	<b>0,57 ± 0,0</b>	<b>0,69 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C18:4 n-3 (SDA)	0,28 ± 0,1	0,0 – 0,5	<b>0,26 ± 0,0</b>	<b>0,28 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C20:4 n-3 (ETA)	0,24 ± 0,1	0,1 – 1,5	<b>0,26 ± 0,0</b>	<b>0,24 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C20:5 n-3 (EPA)	0,06 ± 0,0	0,0 – 0,4	<b>0,07 ± 0,0</b>	<b>0,06 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C22:5 n-3 (DPA)	0,29 ± 0,1	0,1 – 0,8	<b>0,32 ± 0,0</b>	<b>0,27 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
C22:6 n-3 (DHA)	0,65 ± 0,2	0,2 – 2,7	<b>0,72 ± 0,0</b>	<b>0,61 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
n-6/n-3	6,2 ± 1,6	2,3 – 13,1	<b>6,3 ± 0,1</b>	<b>6,1 ± 0,1</b>	<b>0,04</b>
LA/ALA	16,6 ± 5,5	6,2 – 36,7	<b>19,0 ± 0,3</b>	<b>15,4 ± 0,2</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
AA/DHA	1,43 ± 0,4	0,4 – 3,4	<b>1,29 ± 0,0</b>	<b>1,50 ± 0,0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

Aj : Compositions lipidiques ajustées sur le délai de recueil.

#### 5.4.2 COVARIABLES ASSOCIÉES À LA COMPOSITION DU COLOSTRUM

Le **Tableau 5.2** montre que le taux d'AGPI dans le colostrum était associé au délai de recueil durant la 1<sup>ère</sup> semaine à la maternité, après ajustement sur le centre. Plus il était récolté tard, plus la quantité totale de lipides était importante ( $\rho = 0,09$  ;  $P = 0,006$ ). Les taux d'AGS, d'AGMI et d'AGPI n-6 n'étaient pas associés au délai de recueil, en revanche celui d'AGPI n-3 l'étaient négativement ( $\rho = -0,08$  ;  $P = 0,02$ ). Dans le détail des AGPI n-3, les échantillons de colostrum recueillis tardivement contenaient plus d'ALA ( $\rho = 0,13$  ;  $P < 0,0001$ ) et d'EPA ( $\rho = 0,12$  ;  $P = 0,0001$ ), mais cela était compensé par une teneur moindre en acides gras à 22 carbones, c'est-à-dire du DPA ( $\rho = -0,23$  ;  $P < 0,0001$ ) et du DHA ( $\rho = -0,09$  ;  $P = 0,007$ ). Du côté des AGPI n-6, un recueil plus tardif était positivement associé au taux de LA ( $\rho = 0,07$  ;  $P = 0,04$ ), mais négativement aux quatre AGPI n-6 à plus de 20 carbones, tel que reflété par la corrélation négative avec l'AA ( $\rho = -0,24$  ;  $P < 0,0001$ ). Enfin, le délai de recueil était négativement corrélé aux rapports LA/ALA ( $\rho = -0,09$  ;  $P = 0,004$ ) et AA/DHA ( $\rho = -0,08$  ;  $P = 0,01$ ).

Après ajustement sur le centre et le délai de recueil, l'âge gestationnel tendait à être corrélé positivement à la quantité totale de lipides ( $\rho = 0,06$  ;  $P = 0,07$ ) et à la teneur totale en AGMI ( $\rho = 0,10$  ;  $P = 0,002$ ), mais ne l'était pas avec les taux en AGS, en AGPI n-3 et en AGPI n-6 (**Tableau 5.2**). Le taux d'AA était négativement associé au délai de recueil ( $\rho = -0,11$  ;  $P = 0,0006$ ). Le taux de DHA n'était pas corrélé significativement à l'âge gestationnel, cependant il différait selon que la mère ait accouché entre 33 et 37 SA ( $0,74 \pm 0,03$  %) ou après 37 SA ( $0,66 \pm 0,01$  % ;  $P = 0,003$ ).

**Tableau 5.2 : Composition du colostrum en acides gras selon le délai entre la naissance et le recueil et selon l'âge gestationnel**

	Délai de recueil	Âge gestationnel	Prématurés n = 43	Termes n = 912	P
	$\rho^1$	$\rho^2$	Moy <sup>aj</sup> ± ESM	Moy <sup>aj</sup> ± ESM	
Lipides totaux, mg/mL	0,09**	0,06°	<b>19,6 ± 1,8</b>	<b>23,3 ± 0,4</b>	<b>0,05</b>
Acides gras saturés, %	-0,02	-0,05	45,7 ± 0,6	44,8 ± 0,1	0,12
C10:0	0,05	0,00	<b>2,5 ± 0,2</b>	<b>2,0 ± 0,1</b>	<b>0,04</b>
C12:0	0,37***	0,00	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,0	0,6
C14:0	0,01	-0,05	6,5 ± 0,2	6,3 ± 0,1	0,4
C15:0	-0,02	-0,03	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,5
C16:0	-0,17***	-0,07*	26,6 ± 0,3	26,1 ± 0,1	0,13
C17:0	0,10**	0,04	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,2
C18:0	-0,19***	0,03	6,6 ± 0,2	6,7 ± 0,0	0,3
Acides gras monoinsaturés, %	0,04	0,10**	40 ± 0,4	40,9 ± 0,1	0,06
C14:1	0,15***	0,01	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,8
C15:1	-0,16***	0,00	<b>0,1 ± 0,0</b>	<b>0,1 ± 0,0</b>	<b>0,01</b>
C16:1 n-9	-0,08*	0,01	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,9
C16:1 n-7	0,20***	0,01	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,0	0,9
C18:1 n-9	0,03	0,11***	<b>35,4 ± 0,4</b>	<b>36,3 ± 0,1</b>	<b>0,03</b>
C20:1 n-9	-0,34***	0,01	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,0	0,8
C24:1 n-9	-0,40***	-0,07*	<b>0,4 ± 0,0</b>	<b>0,3 ± 0,0</b>	<b>0,001</b>
Acides gras polyinsaturés oméga 6, %	-0,01	-0,03	12,1 ± 0,3	12,2 ± 0,1	0,6
C18:2 n-6 (LA)	0,07*	0,01	9,5 ± 0,3	9,87 ± 0,1	0,2
C18:3 n-6 (GLA)	0,08**	-0,03	0,12 ± 0,0	0,12 ± 0,0	1,0
C20:3 n-6 (DGLA)	-0,13***	-0,09**	0,65 ± 0,0	0,61 ± 0,0	0,10
C20:4 n-6 (AA)	-0,24***	-0,11***	<b>0,94 ± 0,0</b>	<b>0,86 ± 0,0</b>	<b>0,004</b>
C22:4 n-6	-0,45***	-0,15***	<b>0,65 ± 0,0</b>	<b>0,55 ± 0,0</b>	<b>0,0003</b>
C22:5 n-6	-0,28***	-0,09**	0,12 ± 0,0	0,11 ± 0,0	0,09
Acides gras polyinsaturés oméga 3, %	-0,08*	0,00	2,17 ± 0,1	2,06 ± 0,0	0,11
C18:3 n-3 (ALA)	0,13***	0,06°	0,62 ± 0,0	0,63 ± 0,0	0,7
C18:4 n-3 (SDA)	-0,17***	-0,01	0,28 ± 0,0	0,27 ± 0,0	0,5
C20:4 n-3 (ETA)	-0,22***	0,01	0,25 ± 0,0	0,25 ± 0,0	0,7
C20:5 n-3 (EPA)	0,12***	0,00	0,07 ± 0,0	0,07 ± 0,0	0,4
C22:5 n-3 (DPA)	-0,23***	-0,08*	<b>0,34 ± 0,0</b>	<b>0,29 ± 0,0</b>	<b>0,007</b>
C22:6 n-3 (DHA)	-0,09**	-0,05	<b>0,74 ± 0,0</b>	<b>0,66 ± 0,0</b>	<b>0,02</b>
n-6/n-3	0,05	-0,01	5,85 ± 0,2	6,2 ± 0,1	0,15
LA/ALA	-0,09**	-0,06°	17,0 ± 0,8	17,2 ± 0,2	0,9
AA/DHA	-0,08*	-0,03	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,0	0,6

<sup>1</sup> Corrélations partielles ajustées sur le centre ;

<sup>2</sup> Corrélations partielles ajustées sur le centre et le délai de recueil ;

<sup>aj</sup> Moyennes ajustées sur le centre et le délai de recueil ;

Degrés de significativité : \*\*\*  $P < 0,001$  ; \*\*  $P < 0,01$  ; \*  $P < 0,05$  ; °  $P < 0,10$  ;

Après ajustement sur le centre, le délai de recueil et l'âge gestationnel, certaines caractéristiques maternelles étaient associées aux taux d'acides gras dans le colostrum (**Tableau 5.3**).

L'âge maternel était corrélé positivement aux taux d'AGS ( $\rho = 0,12$  ;  $P < 0,0001$ ) et d'AGPI n-3 ( $\rho = 0,17$  ;  $P < 0,0001$ ), et négativement aux taux d'AGMI ( $\rho = -0,15$  ;  $P < 0,0001$ ) et d'AGPI n-6 ( $\rho = -0,06$  ;  $P = 0,07$ ). Plus les mères étaient âgées, moins le colostrum contenait de LA ( $\rho = -0,07$  ;  $P = 0,04$ ), mais plus il contenait d'AA ( $\rho = 0,08$  ;  $P = 0,01$ ), d'EPA ( $\rho = 0,16$  ;  $P < 0,0001$ ) et de DHA ( $\rho = 0,16$  ;  $P < 0,0001$ ).

Le niveau d'éducation maternel était négativement corrélé au taux d'AGPI n-6 total ( $\rho = -0,12$  ;  $P = 0,0003$ ) et positivement au taux d'AGPI n-3 ( $\rho = 0,16$  ;  $P < 0,0001$ ). Plus les mères avaient étudié longtemps, moins le colostrum contenait de LA ( $\rho = -0,09$  ;  $P < 0,004$ ), d'AA ( $\rho = -0,07$  ;  $P = 0,03$ ), et plus il contenait de DHA ( $\rho = 0,19$  ;  $P < 0,0001$ ). Par conséquent, le niveau d'éducation maternel était négativement associé aux rapports n-6/n-3 ( $\rho = -0,21$  ;  $P < 0,0001$ ), LA/ALA ( $\rho = -0,10$  ;  $P = 0,003$ ) et AA/DHA ( $\rho = -0,26$  ;  $P < 0,0001$ ).

Enfin, l'IMC avant grossesse était corrélé négativement au taux d'AGS ( $\rho = -0,17$  ;  $P < 0,0001$ ), positivement aux taux d'AGMI ( $\rho = 0,15$  ;  $P < 0,0001$ ) et d'AGPI n-6 ( $\rho = 0,13$  ;  $P < 0,0001$ ), mais ne l'était pas avec le taux d'AGPI n-3 ( $\rho = -0,04$  ;  $P = 0,3$ ). L'IMC avant grossesse était positivement corrélé aux rapports n-6/n-3 ( $\rho = 0,11$ ), LA/ALA ( $\rho = 0,17$ ) et AA/DHA ( $\rho = 0,12$ ) (tous  $P < 0,001$ ).

L'âge maternel, le niveau d'éducation maternel et l'IMC avant grossesse étaient indépendamment associées aux quantités d'AG dans le colostrum, puisque les associations décrites ci-dessus persistaient après prise en compte de ces trois variables dans les mêmes modèles (résultats non montrés).

**Tableau 5.3 : Corrélations entre la composition du colostrum et les caractéristiques maternelles**

	Âge maternel	Éducation maternelle	IMC avant grossesse
Lipides totaux, <i>mg/mL</i>	-0,03	0,01	0,00
Acides gras saturés, %	0,12***	0,05	-0,17***
C10:0	0,01	-0,04	0,02
C12:0	0,12***	0,01	-0,05
C14:0	0,14***	0,06°	-0,09**
C15:0	0,13***	0,16***	-0,22***
C16:0	0,02	0,04	-0,14***
C17:0	0,02	0,03	0,01
C18:0	0,04	0,10**	-0,21***
Acides gras monoinsaturés, %	-0,15***	-0,02	0,15***
C14:1	0,07*	0,04	-0,07*
C15:1	-0,01	-0,05	0,03
C16:1 n-9	-0,05	-0,04	0,10**
C16:1 n-7	-0,09**	-0,06°	0,15***
C18:1 n-9	-0,15***	-0,01	0,13***
C20:1 n-9	0,03	0,10**	0,00
C24:1 n-9	0,02	0,02	0,06°
Acides gras polyinsaturés <i>oméga 6</i> , %	-0,06°	-0,12***	0,13***
C18:2 n-6 (LA)	-0,07*	-0,09**	0,08*
C18:3 n-6 (GLA)	0,00	-0,01	0,09**
C20:3 n-6 (DGLA)	-0,03	-0,12***	0,20***
C20:4 n-6 (AA)	0,08*	-0,07*	0,18***
C22:4 n-6	0,02	-0,06°	0,15***
C22:5 n-6	-0,05	-0,13***	0,07*
Acides gras polyinsaturés <i>oméga 3</i> , %	0,17***	0,16***	-0,04
C18:3 n-3 (ALA)	0,04	0,04	-0,13***
C18:4 n-3 (SDA)	0,11***	0,09**	-0,10**
C20:4 n-3 (ETA)	-0,08*	-0,01	0,04
C20:5 n-3 (EPA)	0,16***	0,14***	-0,03
C22:5 n-3 (DPA)	0,17***	0,12***	0,09**
C22:6 n-3 (DHA)	0,16***	0,19***	-0,01
n-6/n-3	-0,17***	-0,21***	0,11***
LA/ALA	-0,08*	-0,10**	0,17***
AA/DHA	-0,12***	-0,26***	0,12***

Corrélations partielles ajustées sur le centre, l'âge gestationnel et le délai de recueil ;  
 Degrés de significativité : \*\*\*  $P < 0,001$  ; \*\*  $P < 0,01$  ; \*  $P < 0,05$  ; °  $P < 0,10$  .

### 5.4.3 COMPOSITION DU COLOSTRUM ET NUTRITION MATERNELLE

Les apports nutritionnels en certains AG pendant la grossesse étaient associés à la composition lipidique du colostrum. En particulier, les consommations d'EPA et de DHA étaient corrélées positivement à leur taux dans le colostrum. À titre d'exemple, plus la consommation de DHA en fin de grossesse était élevée, plus le colostrum en contenait ( $\rho = 0,28$  ;  $P < 0,0001$ ). Ce type d'association se retrouvait aussi pour l'EPA ( $\rho = 0,25$  ;  $P < 0,0001$ ) et le LA ( $\rho = 0,10$  ;  $P = 0,003$ ), mais pas pour l'AA ( $\rho = 0,00$  ;  $P = 0,9$ ). Les consommations d'AGS et d'AGPI totaux étaient aussi positivement corrélés à leur taux dans le colostrum (respectivement,  $\rho = 0,07$  ;  $P = 0,04$  et  $\rho = 0,08$  ;  $P = 0,02$ ), mais pas la consommation d'AGMI ( $\rho = -0,04$  ;  $P = 0,2$ ). Plus les mères consommaient d'ALA pendant la grossesse, moins le colostrum en contenait ( $\rho = -0,08$  ;  $P = 0,02$ ). Enfin, la plus forte corrélation trouvée était celle entre le rapport AA/DHA dans l'alimentation et dans le colostrum ( $\rho = 0,39$  ;  $P < 0,0001$ ). Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 5.4**, dont la légende en couleur permet de visualiser les corrélations positives (en vert) et négatives (en rouge), ainsi que les corrélations les plus fortes (en plus foncé), par rapport aux corrélations non significatives (en plus clair).

Ces analyses ont aussi été réalisées avec les apports nutritionnels en acides gras **avant** grossesse ; ces résultats figurent en Annexes. Dans l'ensemble, les apports nutritionnels **avant** grossesse (**Tableau Annexe 4**, p. 270) étaient moins fortement corrélés aux quantités d'acides gras dans le colostrum que ne le sont les apports nutritionnels **en fin de** grossesse (**Tableau Annexe 5**, p. 271).

**Tableau 5.4 : Corrélations entre les apports nutritionnels en acides gras au cours du dernier trimestre grossesse et la composition du colostrum**

		Composition du colostrum, % lipides												
		AGS	AGMI	AGPI	AGPI n-6	LA	AA	AGPI n-3	ALA	EPA	DHA	n-6/n-3	LA/ALA	AA/DHA
Apports nutritionnels, % lipides														
AGS		0,07	0,00	-0,12	-0,12	-0,13	0,02	-0,04	-0,09	-0,02	0,00	-0,05	0,00	0,00
	P =	0,04	1,0	0,001	0,0008	0,0001	0,6	0,3	0,01	0,6	0,9	0,1	1,0	0,9
AGMI		-0,01	-0,04	0,08	0,10	0,11	-0,02	-0,05	0,06	-0,04	-0,09	0,11	0,02	0,10
	P =	0,8	0,2	0,02	0,003	0,002	0,6	0,2	0,1	0,2	0,01	0,002	0,6	0,007
AGPI		-0,10	0,02	0,13	0,12	0,14	-0,02	0,10	0,11	0,07	0,05	0,00	-0,02	-0,08
	P =	0,005	0,5	0,0002	0,0007	< 0,0001	0,5	0,004	0,001	0,04	0,1	1,0	0,5	0,03
AGPI n-6		-0,04	0,00	0,06	0,09	0,10	-0,03	-0,08	0,07	-0,14	-0,17	0,14	-0,02	0,18
	P =	0,3	0,9	0,1	0,01	0,004	0,5	0,02	0,03	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,6	< 0,0001
LA		-0,05	0,01	0,06	0,09	0,10	-0,02	-0,06	0,08	-0,12	-0,15	0,12	-0,02	0,16
	P =	0,2	0,7	0,08	0,01	0,003	0,5	0,06	0,03	0,0006	< 0,0001	0,0005	0,6	< 0,0001
AA		0,07	-0,04	-0,06	-0,06	-0,08	0,00	-0,04	-0,05	-0,01	-0,01	-0,01	0,01	0,01
	P =	0,04	0,2	0,07	0,08	0,02	0,9	0,3	0,1	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8
AGPI n-3		0,04	0,00	-0,06	-0,09	-0,10	0,03	0,08	-0,07	0,14	0,17	-0,14	0,02	-0,18
	P =	0,3	0,9	0,1	0,01	0,004	0,5	0,02	0,03	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,6	< 0,0001
ALA		0,05	0,01	-0,09	-0,10	-0,11	0,02	-0,02	-0,08	0,01	0,01	-0,05	0,01	-0,01
	P =	0,2	0,7	0,007	0,007	0,002	0,6	0,5	0,02	0,9	0,8	0,1	0,8	0,8
EPA		0,00	0,00	0,00	-0,05	-0,06	0,02	0,17	-0,03	0,25	0,29	-0,19	0,00	-0,33
	P =	0,9	0,9	1,0	0,1	0,09	0,6	< 0,0001	0,3	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1,0	< 0,0001
DHA		0,03	-0,02	-0,02	-0,07	-0,08	0,00	0,17	-0,03	0,23	0,28	-0,19	0,00	-0,33
	P =	0,5	0,6	0,6	0,04	0,03	0,9	< 0,0001	0,3	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,9	< 0,0001
n-6/n-3		-0,04	0,00	0,06	0,09	0,10	-0,03	-0,08	0,07	-0,14	-0,17	0,14	-0,02	0,18
	P =	0,3	0,9	0,1	0,01	0,004	0,5	0,02	0,03	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,6	< 0,0001
LA/ALA		-0,05	-0,01	0,09	0,10	0,11	-0,02	0,01	0,08	-0,02	-0,03	0,06	-0,01	0,03
	P =	0,2	0,7	0,009	0,006	0,002	0,5	0,7	0,02	0,5	0,4	0,08	0,8	0,4
AA/DHA		0,06	-0,04	-0,04	0,02	0,01	0,00	-0,23	-0,01	-0,29	-0,34	0,22	0,01	0,39
	P =	0,1	0,3	0,3	0,5	0,8	0,9	< 0,0001	0,8	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,8	< 0,0001

Corrélations partielles ajustées sur le centre, le délai de recueil et l'apport énergétique total pendant grossesse. Effectifs : n = 823.

Les corrélations positives et négatives sont respectivement représentées par le vert et le rouge. La force de la corrélation est représentée par le gradient clair (faible) - foncé (forte).

#### 5.4.4 COMPOSITION DU COLOSTRUM ET UTILISATION DE MATIÈRES GRASSES ALIMENTAIRES

Le type de matières grasses utilisées pour la cuisson et pour l'assaisonnement en fin de grossesse était associé aux taux du colostrum en certains AGPI (**Tableau 5.5**). Ainsi les mères n'utilisant pas de matières grasses ou utilisant exclusivement des huiles pour la cuisson, avaient de plus forts taux de DHA dans le colostrum (respectivement,  $0,71 \pm 0,03$  % et  $0,71 \pm 0,02$  %) que celles utilisant partiellement des huiles végétales ( $0,65 \pm 0,01$  %) ou uniquement des matières grasses solides ( $0,67 \pm 0,01$  % ;  $P_{global} = 0,01$ ). Ces tendances se retrouvaient avec les rapports n-6/n-3 ( $P_{global} = 0,06$ ), et AA/DHA ( $P_{global} = 0,004$ ). Concernant le type d'huile utilisé pour l'assaisonnement, les mères utilisant préférentiellement des huiles riches en AGPI n-6 avaient plus de LA ( $10,3 \pm 0,1$  % ;  $P_{global} = 0,001$ ) et moins de DHA dans le colostrum ( $0,63 \pm 0,02$  % ;  $P_{global} = 0,02$ ) que celles n'assaisonnant pas, ou utilisant des huiles riches en AGMI ou en AGPI n-3. Par conséquent, chez les femmes utilisant des huiles riches en AGPI n-6, les rapports n-6/n-3 et AA/DHA dans le colostrum étaient plus élevés (respectivement,  $6,6 \pm 0,1$  ;  $P_{global} = 0,0002$  et  $1,49 \pm 0,03$  ;  $P_{global} < 0,0001$ ).

**Tableau 5.5 : Teneurs du colostrum en acides gras polyinsaturés en association avec l'utilisation de matières grasses alimentaires**

		LA, %	AA, %	ALA, %	DHA, %	n-6/n-3	LA/ALA	AA/DHA	
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM							
Matières grasses de cuisson		<i>P global</i>	0,35	0,94	0,16	0,01	0,06	0,17	0,004
Non concernée	49		9,5 ± 0,3	0,86 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,71 ± 0,03	5,7 ± 0,2	15,7 ± 0,7	1,27 ± 0,05
Matières grasses solides exclusivement	258		9,8 ± 0,1	0,86 ± 0,01	0,61 ± 0,01	0,67 ± 0,01	6,2 ± 0,1	17,5 ± 0,3	1,37 ± 0,02
Huiles végétales partiellement	390		9,8 ± 0,1	0,86 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,65 ± 0,01	6,3 ± 0,1	17,1 ± 0,3	1,43 ± 0,02
Huiles végétales exclusivement	126		10,0 ± 0,2	0,87 ± 0,01	0,65 ± 0,02	0,71 ± 0,02	6,0 ± 0,1	17,0 ± 0,5	1,33 ± 0,03
Huiles d'assaisonnement		<i>P global</i>	0,001	0,12	0,65	0,02	0,0002	0,09	< 0,0001
Non concernée	71		9,6 ± 0,2	0,87 ± 0,02	0,60 ± 0,03	0,71 ± 0,03	6,0 ± 0,2	17,7 ± 0,6	1,33 ± 0,04
Huile riche en AGMI	399		9,6 ± 0,1	0,85 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,68 ± 0,01	6,0 ± 0,1	16,7 ± 0,3	1,34 ± 0,02
Huile riche en AGPI n-6	168		9,9 ± 0,1	0,88 ± 0,01	0,63 ± 0,02	0,67 ± 0,02	6,2 ± 0,1	17,2 ± 0,4	1,40 ± 0,03
Huile riche en AGPI n-3	185		10,3 ± 0,1	0,87 ± 0,01	0,63 ± 0,02	0,63 ± 0,02	6,6 ± 0,1	17,7 ± 0,4	1,49 ± 0,03

<sup>Aj</sup> Moyennes ajustées sur le centre, le délai de recueil et l'âge gestationnel.

### 5.4.5 COMPOSITION DU COLOSTRUM ET NEURODÉVELOPPEMENT

Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, le taux d'AGPI n-6 était négativement associée aux scores du DM-2 ( $\beta \pm ES$  :  $-0,1 \pm 0,05$  ;  $P = 0,04$ ) et de l'ASQ ( $-1,1 \pm 0,6$  ;  $P = 0,05$ ) (**Tableau 5.6**). Ces associations étaient tirées par le taux de LA dans les deux modèles expliquant le DM-2 ( $-0,1 \pm 0,1$  ;  $P = 0,06$ ) et l'ASQ-3 ( $-1,1 \pm 0,6$  ;  $P = 0,07$ ). Les résultats de ces modèles avant l'ajustement complet sur l'ensemble des facteurs de confusion potentiels figurent en Annexes (**Tableau Annexe 6**, p. 272).

**Tableau 5.6 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

	DM-2 n = 579		CDI-2 n = 585		ASQ-3 n = 519	
	$\beta \pm ES$	P	$\beta \pm ES$	P	$\beta \pm ES$	P
AGS	0,04 ± 0,03	0,09	0,45 ± 0,34	0,2	0,18 ± 0,31	0,6
AGMI	-0,02 ± 0,03	0,5	-0,43 ± 0,42	0,3	0,23 ± 0,39	0,6
AGPI n-6	<b>-0,10 ± 0,05</b>	<b>0,04</b>	-0,80 ± 0,62	0,2	<b>-1,06 ± 0,55</b>	<b>0,05</b>
LA	-0,09 ± 0,05	0,06	-0,89 ± 0,64	0,2	-1,05 ± 0,57	0,07
AA	-1,02 ± 0,59	0,08	-3,44 ± 7,65	0,7	-1,29 ± 6,97	0,9
AGPI n-3	-0,12 ± 0,20	0,6	3,48 ± 2,64	0,2	0,25 ± 2,40	0,9
ALA	0,21 ± 0,41	0,6	-0,63 ± 5,28	0,9	-4,34 ± 4,86	0,4
EPA	-1,78 ± 2,03	0,4	17,40 ± 26,39	0,5	-5,23 ± 24,85	0,8
DHA	-0,50 ± 0,43	0,2	7,04 ± 5,54	0,2	2,65 ± 4,87	0,6
n-6/n-3	-0,04 ± 0,06	0,5	-1,24 ± 0,78	0,1	-0,70 ± 0,69	0,3
LA/ALA	-0,03 ± 0,02	0,10	-0,15 ± 0,23	0,5	0,04 ± 0,20	0,8
AA/DHA	0,30 ± 0,25	0,2	-3,04 ± 3,24	0,3	0,13 ± 2,99	1,0

Modèles ajustés sur le centre, le délai de recueil, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC maternel avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée d'allaitement maternel exclusif. Modèles ASQ-3 également ajustés sur la durée de scolarisation.

Concernant les relations entre la composition du colostrum et les résultats des sous-scores de l'ASQ-3, des associations négatives persistaient après ajustement complet, entre d'une part les taux en AGPI n-6 et en LA, et d'autre part la motricité globale et les aptitudes individuelles/sociales (tous  $P \leq 0,05$ ) (**Tableau 5.7**). Le rapport n-6/n-3 tendait à être négativement associé au score d'aptitudes individuelles/sociales ( $-0,3 \pm 0,2$ ;  $P < 0,10$ ). La teneur en DHA tendait à être associée positivement au sous-score de communication ( $2,3 \pm 1,2$ ;  $P = 0,05$ ). Aucune tendance ne ressortait avec la motricité fine ni la résolution de problèmes.

Concernant l'évaluation du langage à 3 ans, peu d'associations avec les acides gras du colostrum étaient significatives (**Tableau 5.8**). Le score de répétition de mots/pseudomots était négativement associé aux taux d'AGPI n-6 ( $-0,5 \pm 0,2$ ;  $P = 0,001$ ) et de LA ( $-0,5 \pm 0,2$ ;  $P = 0,003$ ). Le rapport n-6/n-3 tendait à être négativement associé à la fluence verbale ( $-0,2 \pm 0,1$ ;  $P = 0,08$ ), à la répétition de mots/pseudomots ( $-0,3 \pm 0,2$ ;  $P = 0,11$ ), mais positivement à la compréhension de consignes ( $0,1 \pm 0,1$ ;  $P = 0,07$ ), cette dernière tendance étant tirée par une tendance négative avec le taux d'AGPI n-3 ( $-0,5 \pm 0,3$ ;  $P = 0,07$ ).

Par ailleurs, le taux d'AGS était positivement associé aux scores de DM-2 et de répétitions de mots/pseudomots, mais négativement au score de fluence verbale, rendant ces résultats difficilement interprétables.

Tableau 5.7 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et les sous-scores de l'ASQ-3

	Communication		Motricité globale		Motricité fine		Résolution de problèmes		Aptitudes individuelles/sociales	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
AGS	0,00 ± 0,07	1,0	0,11 ± 0,09	0,2	0,05 ± 0,13	0,7	-0,09 ± 0,09	0,3	0,12 ± 0,08	0,1
AGMI	0,08 ± 0,09	0,4	0,01 ± 0,12	0,9	0,03 ± 0,16	0,9	0,11 ± 0,12	0,4	0,01 ± 0,10	0,9
AGPI n-6	-0,18 ± 0,13	0,2	<b>-0,32 ± 0,17</b>	<b>0,05</b>	-0,23 ± 0,23	0,3	0,08 ± 0,17	0,6	<b>-0,40 ± 0,14</b>	<b>0,005</b>
LA	-0,16 ± 0,14	0,3	<b>-0,37 ± 0,17</b>	<b>0,04</b>	-0,32 ± 0,24	0,2	0,13 ± 0,18	0,5	<b>-0,34 ± 0,15</b>	<b>0,02</b>
AA	0,06 ± 1,68	1,0	-1,70 ± 2,12	0,4	4,50 ± 2,88	0,1	-1,47 ± 2,15	0,5	-2,69 ± 1,78	0,1
AGPI n-3	0,72 ± 0,58	0,2	-0,90 ± 0,73	0,2	0,42 ± 0,99	0,7	0,05 ± 0,74	0,9	-0,05 ± 0,62	0,9
ALA	-0,14 ± 1,17	0,9	-2,50 ± 1,47	0,09	-0,73 ± 2,01	0,7	-0,77 ± 1,50	0,6	-0,20 ± 1,25	0,9
EPA	10,16 ± 5,96	0,09	-12,63 ± 7,53	0,09	1,72 ± 10,28	0,9	0,52 ± 7,66	0,9	-5,00 ± 6,37	0,4
DHA	<b>2,27 ± 1,17</b>	<b>0,05</b>	-1,02 ± 1,48	0,5	1,48 ± 2,01	0,5	0,60 ± 1,50	0,7	-0,69 ± 1,25	0,6
n-6/n-3	-0,25 ± 0,17	0,1	0,02 ± 0,21	0,9	-0,30 ± 0,29	0,3	0,12 ± 0,21	0,6	-0,28 ± 0,18	0,1
LA/ALA	-0,03 ± 0,05	0,5	0,03 ± 0,06	0,6	-0,01 ± 0,08	0,9	0,09 ± 0,06	0,2	-0,04 ± 0,05	0,5
AA/DHA	-1,14 ± 0,72	0,1	0,75 ± 0,91	0,4	0,32 ± 1,24	0,8	0,00 ± 0,92	1,0	0,20 ± 0,77	0,8

Modèles ajustés sur le centre, le délai de recueil, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC maternel avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant, la durée de scolarisation et la durée d'allaitement maternel exclusif. Effectifs :  $n = 519$ .

Tableau 5.8 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et l'évaluation par examen neuropsychologique du langage à 3 ans

	Fluence <i>n</i> = 462		Répétition de mots/pseudomots <i>n</i> = 458		Dénomination <i>n</i> = 501		Compréhension de consignes <i>n</i> = 502		Répétition de phrases <i>n</i> = 455	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
AGS	-0,1 ± 0,0	0,10	<b>0,2 ± 0,1</b>	<b>0,009</b>	0,0 ± 0,0	0,5	0,0 ± 0,0	0,3	0,0 ± 0,0	0,6
AGMI	0,1 ± 0,1	0,1	-0,1 ± 0,1	0,3	0,0 ± 0,0	0,2	0,0 ± 0,0	0,3	-0,1 ± 0,1	0,3
AGPI n-6	0,0 ± 0,1	0,7	<b>-0,5 ± 0,2</b>	<b>0,001</b>	0,0 ± 0,0	0,5	0,0 ± 0,1	0,5	0,0 ± 0,1	0,7
LA	0,0 ± 0,1	0,8	<b>-0,5 ± 0,2</b>	<b>0,004</b>	0,0 ± 0,0	0,6	0,0 ± 0,1	0,4	0,0 ± 0,1	0,7
AA	1,6 ± 1,1	0,2	-2,5 ± 2,0	0,2	0,0 ± 0,5	1,0	-0,7 ± 0,8	0,4	0,8 ± 1,0	0,4
AGPI n-3	<b>0,8 ± 0,4</b>	<b>0,05</b>	-0,5 ± 0,7	0,5	0,0 ± 0,2	1,0	-0,5 ± 0,3	0,07	0,3 ± 0,3	0,5
ALA	0,1 ± 0,8	0,9	-0,7 ± 1,4	0,6	-0,4 ± 0,4	0,3	-0,4 ± 0,6	0,5	-0,4 ± 0,7	0,6
EPA	0,8 ± 4,3	0,9	7,4 ± 7,4	0,3	0,8 ± 1,9	0,7	<b>-7,7 ± 2,9</b>	<b>0,009</b>	2,0 ± 3,7	0,6
DHA	1,2 ± 0,8	0,1	-0,9 ± 1,4	0,5	0,0 ± 0,4	0,9	-0,7 ± 0,6	0,2	1,0 ± 0,7	0,1
n-6/n-3	-0,2 ± 0,1	0,08	-0,3 ± 0,2	0,1	0,0 ± 0,1	0,6	0,1 ± 0,1	0,07	-0,1 ± 0,1	0,5
LA/ALA	0,0 ± 0,0	0,6	-0,1 ± 0,1	0,2	0,0 ± 0,0	0,6	0,0 ± 0,0	0,2	0,0 ± 0,0	1,0
AA/DHA	-0,6 ± 0,5	0,2	0,1 ± 0,9	0,9	-0,2 ± 0,2	0,4	0,3 ± 0,3	0,3	-0,4 ± 0,4	0,4

Modèles ajustés sur le centre, le délai de recueil, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC maternel avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant, la durée de scolarisation et la durée d'allaitement maternel exclusif.

Enfin, aucune association n'a été observée entre les acides gras du colostrum et les aptitudes visuo-motrices à 3 ans (**Tableau 5.9**).

**Tableau 5.9 : Associations entre les teneurs du colostrum en acides gras et l'évaluation par examen neuropsychologique de l'habileté manuelle et de la copie de figures à 3 ans**

	PMT-5 <i>n</i> = 454		Copie de figures <i>n</i> = 488	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
AGS	0,1 ± 0,1	0,6	0,0 ± 0,0	0,8
AGMI	-0,2 ± 0,2	0,3	0,0 ± 0,0	0,3
AGPI n-6	0,1 ± 0,2	0,8	-0,1 ± 0,1	0,3
LA	0,1 ± 0,3	0,8	0,0 ± 0,1	0,4
AA	-1,1 ± 3,1	0,7	-0,7 ± 0,7	0,3
AGPI n-3	-0,3 ± 1,1	0,8	-0,2 ± 0,2	0,4
ALA	1,2 ± 2,2	0,6	-0,2 ± 0,5	0,7
EPA	-0,5 ± 11,6	1,0	-1,9 ± 2,5	0,4
DHA	-2,6 ± 2,1	0,2	-0,3 ± 0,5	0,5
n-6/n-3	0,1 ± 0,3	0,7	0,0 ± 0,1	0,8
LA/ALA	0,0 ± 0,1	0,8	0,0 ± 0,0	0,6
AA/DHA	1,1 ± 1,3	0,4	-0,2 ± 0,3	0,4

Modèles ajustés sur le centre, le délai de recueil, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC maternel avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant, la durée de scolarisation et la durée d'allaitement maternel exclusif.

#### 5.4.6 PRISE EN COMPTE DE L'EXPOSITION PRÉNATALE

Dans les résultats présentés précédemment, certaines mesures du développement (DM-2, ASQ-3 et répétition de mots/pseudomots à 3 ans) étaient associées aux d'AGPI n-6 dans le colostrum. Étant donné que la composition du colostrum en certains acides gras était associée aux apports nutritionnels en fin de grossesse, la persistance de ces associations (« modèle 1 »), après prise en compte de l'exposition prénatale a été étudiée, *via* l'ajustement pas à pas sur le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation prénatale (« modèle 2 ») et l'utilisation de matières grasses alimentaires en fin de grossesse (« modèle 3 »), qui étaient aussi associées à certaines mesures du neurodéveloppement dans le chapitre précédent. Il convient de noter que l'échantillon de population de ces analyses était légèrement plus restreint, puisque les données d'alimentation maternelle prénatale n'étaient pas disponibles pour certaines mères. Ainsi, les associations décrites dans le « modèle 1 » étaient marginalement différentes de celles décrites dans le **Tableau 5.6** et le **Tableau 5.8**. En fait, ces différences portaient essentiellement sur le degré de significativité liés à la perte de puissance. Pour autant, l'objectif de ces analyses supplémentaires était d'étudier d'éventuels changements du sens ou de la force des associations, après ajustement sur les expositions prénatales.

La prise en compte du rapport n-6/n-3 en fin de grossesse (« modèle 2 ») ne modifiait pas le sens, ni la force des associations observées (« modèle 1 ») entre la teneur du colostrum en AGPI n-6 et les scores des enfants au DM-2, à l'ASQ-3 et à la répétition de mots/pseudomots à 3 ans (**Tableau 5.10**). L'ajout des deux variables d'utilisation de matières grasses alimentaires (« modèle 3 »), ne modifiait pas non plus les associations avec le DM-2 et la répétition de mots/pseudomots. L'association avec l'ASQ-3 était légèrement réduite après prise en compte de l'utilisation de matières grasses alimentaires ( $-0,74 \pm 0,20$  ;  $P = 0,20$  au lieu de  $-0,84 \pm 0,57$  ;  $P = 0,14$ ).

**Tableau 5.10 : Associations entre les expositions pré- et postnatales aux AGPI n-6 et le neurodéveloppement évalué par le DM-2, l'ASQ-3 et la répétition de mots/pseudomots**

		DM-2 n = 517 $\beta \pm ES$ ou Moy <sup>Aj</sup> $\pm$ ESM			ASQ-3 n = 466 $\beta \pm ES$ ou Moy <sup>Aj</sup> $\pm$ ESM			Répétition de mots/pseudomots n = 404 $\beta \pm ES$ ou Moy <sup>Aj</sup> $\pm$ ESM	
	n		P	n		P	n		P
Modèle 1									
AGPI n-6 du colostrum		-0,1 $\pm$ 0,05	0,05		-0,84 $\pm$ 0,57	0,14		-0,44 $\pm$ 0,16	0,007
Modèle 2									
AGPI n-6 du colostrum		-0,09 $\pm$ 0,05	0,09		-0,85 $\pm$ 0,57	0,14		-0,47 $\pm$ 0,16	0,005
n-6/n-3 prénatal		-0,05 $\pm$ 0,04	0,2		-0,43 $\pm$ 0,45	0,3		0,16 $\pm$ 0,13	0,2
Modèle 3									
AGPI n-6 du colostrum		-0,10 $\pm$ 0,05	0,07		-0,74 $\pm$ 0,20	0,2		-0,46 $\pm$ 0,17	0,006
n-6/n-3 prénatal		-0,04 $\pm$ 0,04	0,4		-0,29 $\pm$ 0,51	0,5		0,15 $\pm$ 0,13	0,2
Matières grasses de cuisson			0,1			0,1			0,7
Non concernée	31	16,5 $\pm$ 0,4		25	280,6 $\pm$ 4,7		20	15,4 $\pm$ 1,5	
Matières grasse solides exclusivement	156	16,3 $\pm$ 0,2		145	270,4 $\pm$ 2,5		118	15,0 $\pm$ 0,8	
Huiles végétales partiellement	246	16,8 $\pm$ 0,2		221	273,6 $\pm$ 2,2		198	15,5 $\pm$ 0,7	
Huiles végétales exclusivement	84	16,7 $\pm$ 0,3		75	275,3 $\pm$ 3,1		68	16,1 $\pm$ 0,9	
Huiles d'assaisonnement			0,1			0,7			0,08
Non concernée	43	17,1 $\pm$ 0,3		38	278,5 $\pm$ 4,0		27	14,5 $\pm$ 1,3	
Huile riche en AGMI	253	16,2 $\pm$ 0,2		221	274,2 $\pm$ 2,2		200	15,1 $\pm$ 0,6	
Huile riche en AGPI n-6	102	16,4 $\pm$ 0,3		96	273,3 $\pm$ 2,9		87	17,0 $\pm$ 0,8	
Huile riche en AGPI n-3	119	16,6 $\pm$ 0,3		111	273,9 $\pm$ 2,9		90	15,4 $\pm$ 0,9	

Modèles ajustés sur le centre, le délai de recueil, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC maternel avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée d'allaitement maternel exclusif. Modèles ASQ-3 et répétitions de mots/pseudomots également ajustés sur la durée de scolarisation.

### 5.4.7 INTERACTION ENTRE LA DURÉE D'ALLAITEMENT ET LES AGPI DU COLOSTRUM

Aucune interaction significative entre la durée d'allaitement maternel exclusif et les teneurs du colostrum en acides gras n'a été observée dans les modèles expliquant le neurodéveloppement évalué par questionnaires parentaux à 2 et 3 ans (**Tableau 5.11**), ni avec les modèles expliquant les mesures du langage et de la motricité à 3 ans (résultats non montrés). Cependant deux tendances étaient observées pour le CDI-2, avec l'AA ( $P = 0,13$ ) et les AGPI n-3 totaux ( $P = 0,12$ ), cette dernière étant tirée par les tendances avec l'EPA ( $P = 0,19$ ) et le DHA ( $P = 0,18$ ). Le sens des coefficients de régression des termes d'interaction était négatif, suggérant une atténuation de l'association positive entre les teneurs en AGPI-LC et les mesures du neurodéveloppement, lorsque la durée d'allaitement maternel exclusif augmente (AA :  $\beta \pm ES = -3,8 \pm 2,5$  ; DHA :  $\beta \pm ES = -2,0 \pm 1,5$ ).

**Tableau 5.11 : Interactions entre la durée d'allaitement maternel exclusif et les teneurs du colostrum en acides gras, en relation avec les évaluations par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

	DM-2 <i>n</i> = 579 <i>P</i> *	CDI-2 <i>n</i> = 585 <i>P</i> *	ASQ-3 <i>n</i> = 519 <i>P</i> *
AGS	0,85	0,35	0,78
AGMI	0,87	0,56	0,95
AGPI n-6	0,56	0,68	0,72
LA	0,80	0,96	0,92
AA	0,42	0,13	0,36
AGPI n-3	0,80	0,12	0,25
ALA	0,59	0,85	0,76
EPA	0,29	0,19	0,75
DHA	0,48	0,18	0,29
n-6/n-3	0,46	0,39	0,52
LA/ALA	0,73	0,95	0,81
AA/DHA	0,98	0,42	0,37

\* Valeur de *P* du terme d'interaction entre la durée d'allaitement maternel exclusif et les teneurs en acides gras du colostrum.

Modèles ajustés sur le centre, le délai de recueil, l'âge de l'enfant à l'évaluation, le sexe, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC maternel avant grossesse, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse, le niveau d'éducation parental, les revenus, la primiparité, le mode de garde, les activités mère-enfant et la durée d'allaitement maternel exclusif. Modèles ASQ-3 également ajustés sur la durée de scolarisation.

## 5.5 DISCUSSION

### 5.5.1 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

La composition lipidique du colostrum des mères de l'étude EDEN était associée à plusieurs caractéristiques périnatales (âge gestationnel, délai de recueil) et maternelles (âge, niveau d'éducation et IMC avant grossesse). Le sens de ces relations différait selon les acides gras considérés, mais ceux d'intérêt figuraient parmi les plus associés. Les taux d'EPA et de DHA du colostrum étaient fortement associés à leur présence dans les apports nutritionnels maternels, contrairement à l'AA qui ne l'était pas. Peu d'associations consistantes ont été observées entre les teneurs en AGPI du colostrum et les mesures du neurodéveloppement de l'enfant, exceptée pour la teneur en LA qui était associée négativement avec plusieurs évaluations de l'enfant. Ces associations ne semblaient pas être le reflet de l'exposition prénatale, puisqu'elles persistaient après ajustement sur les apports en AGPI n-6 totaux pendant la grossesse et sur l'utilisation de matières grasses alimentaires. Enfin, aucune interaction avec la durée d'allaitement maternel n'a été retrouvée.

### 5.5.2 COMPARAISON À LA LITTÉRATURE EXISTANTE

Le premier point de comparaison qui peut être fait avec la littérature concerne la composition du colostrum des mères de l'étude EDEN. Dans l'ensemble, les teneurs moyennes en AGPI étaient comparables à celles observées dans d'autres pays (Fidler et Koletzko, 2000). Toutefois, ces teneurs semblaient se situer dans la moyenne basse en ce qui concerne les précurseurs LA et ALA, et dans la moyenne haute pour les AGPI-LC. Comparé à celui de deux études menées en France dans les années 1990, le colostrum des mères de l'étude EDEN contenait moins de LA, plus d'AA et de DHA, et le rapport n-6/n-3 était plus bas (Martin *et al.*, 1991, Guesnet *et al.*, 1993). Le colostrum recueilli auprès des mères de l'étude EDEN était aussi plus riche en AGPI n-3 que celui de mères ayant accouché dans la ville côtière de Marseille (Garcia *et al.*, 2011).

Le moment du recueil du colostrum durant la première semaine après la naissance était fortement associé à sa composition, particulièrement en AGPI-LC. Ceux-ci étaient moins présents dans les échantillons recueillis plus tardivement, ce qui est en accord avec une série d'études sur l'évolution de la composition du lait maternel, y compris après 1 semaine, de femmes allemandes (Harzer *et al.*, 1983), suédoises (Xiang *et al.*, 2000), italiennes (Scopesi *et al.*, 2001), espagnoles

(Sala-Vila *et al.*, 2005, Moltó-Puigmartí *et al.*, 2011), grecques (Antonakou *et al.*, 2013) et tanzaniennes (Kuipers *et al.*, 2012a). Dans ces études, les teneurs en précurseurs LA et ALA semblaient être plus stables dans le temps, ce qui va dans le sens de nos résultats.

À l'exception des AGPI-LC n-6, l'âge gestationnel était peu corrélé aux compositions en AGPI, mais des différences ressortaient pour les AGPI-LC, et en particulier pour le DHA, selon que la naissance ait été à terme ou non. Ces résultats confirment certaines études sur le sujet (Bokor *et al.*, 2007, Moltó-Puigmartí *et al.*, 2011) mais pas toutes (Bitman *et al.*, 1983, Berenhauser *et al.*, 2012).

La composition du colostrum en la plupart des AGPI était fortement liée aux apports nutritionnels en fin de grossesse en ces mêmes acides gras, à l'exception des teneurs en AA. Plusieurs études ont mis en évidence la grande variabilité des teneurs en AGPI-LC, particulièrement en DHA, dans le lait maternel de diverses populations aux régimes alimentaires différents. Leurs résultats suggèrent notamment que le lait de mères vivant dans des régions côtières et consommant plus de poisson, contenait un taux de DHA plus élevé que le lait de celles vivant dans des régions plus continentales, tandis que le taux d'AA est moins variable (Ruan *et al.*, 1995, Rocquelin *et al.*, 1998, Xiang *et al.*, 2005, Yuhás *et al.*, 2006, Brenna *et al.*, 2007). Pourtant, une étude d'intervention a montré que la supplémentation nutritionnelle en AA, tout comme celle en DHA, de mères allaitantes permettait de maintenir leur taux respectif élevé dans le lait maternel (Weseler *et al.*, 2008, Harris *et al.*, 1984). Il n'est cependant pas exclu que l'estimation des apports maternels en AA soit moins bien estimés avec les outils utilisés dans l'étude EDEN.

Dans l'étude EDEN, aucune association consistante n'a été trouvée entre les mesures de neurodéveloppement et les taux d'AGPI-LC, AA et DHA du colostrum. Cela allait dans le sens des précédentes études épidémiologiques, réalisées sur des échantillons de populations plus restreints (Gustafsson *et al.*, 2004, Keim *et al.*, 2012, Sabel *et al.*, 2012, Guxens *et al.*, 2011). Trois de ces auteurs ont cependant montré des associations avec les rapports entre AGPI des séries n-6 et n-3. Dans l'étude INMA, une association négative entre le rapport n-6/n-3 et le neurodéveloppement à 14 mois a été montrée, mais uniquement chez les enfants les plus longuement allaités (Guxens *et al.*, 2011). Cette interaction avec la durée d'allaitement maternel n'a pas été retrouvée dans la présente étude. Deux autres auteurs ont montré que le rapport AA/DHA était négativement associé au QI à 6,5 ans (Gustafsson *et al.*, 2004) et au

développement cognitif et moteur d'enfants âgés de 6 à 18 mois nés prématurés (Sabel *et al.*, 2012), tandis que ce rapport a été associé positivement à la croissance du crâne (Xiang *et al.*, 2000). Dans l'étude EDEN, ces rapports n'ont pas montré de résultats nets et cela pourrait notamment s'expliquer par la plus courte durée d'allaitement maternel par rapport aux précédentes études citées dont la proportion de mères allaitant jusqu'à 6 mois était bien supérieure. Enfin, la tendance négative observée entre le LA et certaines mesures du neurodéveloppement allait dans le sens du principal résultat de Sabel *et al.* (2012), qui trouvent une corrélation négative avec le score mental du *Bayley's Scale of Infant Development*.

### 5.5.3 FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

Dans le contexte français d'un faible taux d'initiation à l'allaitement maternel, il est certain que la sous-population sélectionnée dans ces analyses n'était pas représentative de la population française, ni même de la population EDEN initialement incluse, ce qui constitue une limite à cette étude. En effet, pour être considérés dans cette analyse, les enfants devaient avoir été suivis jusqu'à l'âge de 2 ou 3 ans et avoir été allaités exclusivement au moins une semaine, sélectionnant de ce fait les enfants de familles les plus éduquées et les plus aisées (voir **Tableau 2.3** et **Tableau 3.1**). Ce biais de sélection a vraisemblablement causé une perte de la variabilité interindividuelle dans les compositions des échantillons de colostrum. Ainsi par exemple, il est possible que la sous-population étudiée fût celle la plus exposée au DHA en postnatal (et aussi en prénatal), et la moins exposée au LA. Cette hypothèse n'a cependant pas pu être vérifiée puisque, pour des raisons de coût, les analyses des échantillons de colostrum des mères n'ayant pas allaité ensuite n'ont pas été réalisées. Pour autant, la taille de la population d'étude constituait une force de cette analyse, puisque seule une étude s'était précédemment intéressée au lien entre composition du lait maternel et neurodéveloppement chez plus de 500 enfants. Par conséquent et dans le cas où un lien existe réellement, l'absence de résultats nets dans les associations avec le neurodéveloppement pourrait plutôt être due à un manque de variabilité des teneurs en AGPI, qu'à un nombre de sujets insuffisants.

Une seconde limite concernait le prélèvement des échantillons de colostrum qui pouvait être réalisé à n'importe quel moment de la journée, selon les disponibilités des mères et des sages-femmes. Or, il a été montré que sa composition variait au cours de la journée (Harzer *et al.*, 1983, Mitoulas *et al.*, 2002a). Cette composition varie aussi au cours de la transition du colostrum vers

le lait transitionnel, et il est envisageable que le passage de l'un à l'autre ne se fasse pas au même rythme selon les mères. Ces analyses étaient néanmoins ajustées sur le délai de recueil afin de tenir compte de ce degré de maturation. Étant donné cette maturation et la grande variabilité de la composition liée à l'alimentation et au métabolisme maternel, il est possible que le colostrum prélevé durant la première semaine ne soit pas suffisamment représentatif de la composition du lait maternel tout au long de la période d'allaitement maternel, ce qui pourrait expliquer l'absence d'associations avec les AGPI-LC notamment. La composition du colostrum mesurée dans cette étude pourrait aussi être le reflet d'une alimentation en maternité différente de l'alimentation maternelle usuelle avant ou après le séjour en maternité. Cependant, les corrélations entre les apports nutritionnels en fin de grossesse et les teneurs en AGPI du colostrum étaient relativement fortes, ce qui confortait la qualité de ces deux mesures. De plus, la prise en compte des apports nutritionnels en fin de grossesse ne faisait pas disparaître les associations trouvées entre la teneur en LA et trois des mesures de neurodéveloppement, suggérant un possible effet postnatal.

Dans ces analyses, les autres sources potentielles d'apports en AGPI de l'enfant entre la naissance et l'âge de 2 ou 3 ans n'ont pas été prises en compte. En supposant que l'action des AGPI-LC sur le développement du cerveau intervient tout au long de l'enfance, cela pourrait constituer une limite, mais l'hypothèse biologique de l'accrétion des AGPI-LC dans le cerveau était basée sur l'existence d'une fenêtre d'exposition postnatale précoce. Dans ce cas, il est très probable que la durée d'allaitement maternel dans EDEN soit le meilleur proxy disponible de la durée d'exposition postnatale aux AGPI-LC, y compris chez les enfants allaités partiellement au sein, puisqu'entre 2003 et 2006, peu de formules infantiles étaient enrichies en AGPI-LC.

La prise en compte dans ces analyses de l'exposition prénatale aux AGPI, *via* le rapport n-6/n-3 prénatal et le type de matières grasses utilisé en fin de grossesse, était un atout pour dissocier les fenêtres d'exposition pré- et postnatales. En effet, la composition du colostrum étant liée à l'alimentation maternelle, toute association postnatale observée peut potentiellement être confondue par l'alimentation maternelle avant la naissance. Cette analyse a pris en compte l'ajustement sur deux mesures prénatales de l'apport en AGPI, ce qui n'a pas modifié les associations postnatales observées avant cet ajustement.

#### 5.5.4 PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE

Les corrélations positives observées entre les apports nutritionnels en AGPI des mères en fin de grossesse et la composition du colostrum en AGPI confirmaient les résultats de nombreuses études mécanistiques en nutrition, chez l'animal ou chez l'homme. Une revue de ce type d'études a par ailleurs conclu que le meilleur moyen d'augmenter la teneur du lait maternel en un AGPI donné était de l'apporter dans l'alimentation directement et non *via* l'un de ses précurseurs métaboliques (Arterburn *et al.*, 2006), et ce malgré l'existence *in vivo* d'une voie biosynthétique des AGPI-LC à partir des précurseurs LA et ALA (Salem *et al.*, 1996). En effet, celle-ci serait peu efficace chez l'adulte, bien que les femmes semblent être avantagées métaboliquement par rapport aux hommes (Burdge et Calder, 2005).

Les résultats des analyses de cette partie ne suggéraient pas un rôle prédominant de l'exposition postnatale aux AGPI pour le développement cognitif et moteur à 2 et 3 ans des enfants de l'étude EDEN ; il ne l'excluait pas pour autant. Quelques arguments permettent d'avancer l'existence d'un rôle postnatal des AGPI-LC sur le cerveau. Des travaux en biologie évolutive des mammifères suggèrent notamment que le lait produit par chaque espèce est adapté à son propre besoin lors de la période de développement (Skibieli *et al.*, 2013). Or, l'AA et le DHA sont absents du lait de nombreuses autres espèces (Zou *et al.*, 2013) tandis qu'ils sont présents chez certaines espèces de primates non-humains, et plus encore chez l'humain (Osthoff *et al.*, 2009). Ces travaux suggèrent donc que les nouveau-nés des espèces de primates, dont l'humain, auraient un besoin en AGPI-LC accru par rapport aux autres espèces de mammifères. L'accrétion postnatale du DHA dans le cerveau de babouins est augmentée par la supplémentation en AGPI-LC (Hsieh et Brenna, 2009). Chez l'humain cette accrétion semble se poursuivre jusqu'à l'âge de 2 ans (Clandinin *et al.*, 1980a).

Du côté de la mère allaitante, il a été constaté une diminution des taux d'acides gras totaux et de DHA dans le plasma après la naissance, ce qui suggère un transfert de nutriments de la mère vers le nouveau-né *via* le lait (Rump *et al.*, 2001). En ce qui concerne les précurseurs LA et ALA du lait maternel, ils proviendraient principalement des réserves adipeuses (Martin *et al.*, 1993). Toutefois, on ne sait toujours pas si la baisse des taux en AGPI-LC dans le lait maternel au cours de la lactation est physiologique, en réponse à un moindre besoin du nouveau-né, ou si elle résulte d'un apport nutritionnel insuffisant épuisant les stocks maternels.

## 5.6 CONCLUSION

En s'intéressant à la composition lipidique du colostrum des mères allaitantes de l'étude EDEN, cette partie avait pour objectif de tester l'hypothèse d'un lien entre l'exposition postnatale aux AGPI *via* l'allaitement maternel et le neurodéveloppement à 2 et 3 ans. Le lien entre la nutrition maternelle en fin de grossesse et la composition du colostrum a été confirmé, et il était particulièrement fort pour les AGPI n-3. Après prise en compte de la durée d'allaitement, le lien entre ces compositions et le neurodéveloppement n'était pas franc, ce qui allait globalement dans le sens des précédentes études épidémiologiques et d'un certain nombre d'essais randomisés de supplémentation. Néanmoins, pour diverses mesures, une tendance se dessinait qui serait celle d'une association négative entre le taux en AGPI n-6 et particulièrement son précurseur LA, et le neurodéveloppement.

## DISCUSSION GÉNÉRALE



## SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

L'objectif de ces travaux était d'étudier le rôle des expositions précoces aux AGPI sur le neurodéveloppement des enfants à l'âge de 2 et 3 ans, à partir des données de l'étude EDEN, une cohorte mère-enfant adaptée à cette étude.

La première partie a montré que les enfants allaités bénéficiaient d'un meilleur développement cognitif et moteur que les enfants non allaités. De plus, la durée d'allaitement maternel était positivement associée à plusieurs mesures du neurodéveloppement, suggérant une relation dose-effet. La seconde partie a mis en évidence le rôle des apports nutritionnels maternels en AGPI durant le dernier trimestre de grossesse. Un rapport n-6/n-3 élevé était associé à de moindres scores dans certaines évaluations du développement cognitif et moteur chez les enfants non allaités. Ces associations semblaient plutôt dues à des tendances négatives avec les AGPI n-6, qu'à des tendances positives avec les AGPI n-3. Dans la troisième partie, des corrélations positives relativement fortes ont été mises en évidence entre les apports nutritionnels maternels en LA, EPA et DHA en fin de grossesse et leur teneur respective dans le colostrum. Chez les enfants allaités, les taux d'AGPI dans le colostrum n'étaient, dans l'ensemble, pas associés au développement cognitif et moteur des enfants. Cependant plusieurs tendances négatives ont été observées entre les teneurs en LA et AGPI n-6 totaux et certains scores de neurodéveloppement ; ces résultats restaient inchangés après prise en compte de l'exposition prénatale *via* les apports nutritionnels maternels pendant la grossesse.

En résumé, ces résultats n'apportent pas d'argument en faveur du rôle favorable pour le neurodéveloppement de l'exposition précoce aux AGPI n-3. En revanche, ils suggèrent un rôle défavorable d'une exposition à des taux élevés d'AGPI n-6, particulièrement de LA.

## FORCES ET LIMITES MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉTUDE

La principale force de ces travaux tient à la qualité et la complémentarité des données de la cohorte EDEN, spécialement conçue pour l'étude des déterminants précoces de la santé de l'enfant. Le recueil prospectif et régulier des informations concernant l'environnement des mères depuis le milieu de grossesse puis de celui de leur enfant, a permis de limiter le biais de mémoire dans la mesure des expositions prénatales et postnatales.

### *Représentativité et puissance statistique de l'étude EDEN*

Les mères ayant accepté de participer à la cohorte n'étaient pas représentatives de l'ensemble de la population française, ne permettant pas de généraliser les résultats. Cela constitue la principale limite de cette étude. En effet, comparées aux femmes enceintes de l'enquête nationale périnatale de 2003, celles de l'étude EDEN étaient plus âgées, plus éduquées plus susceptibles d'avoir un emploi en début de grossesse et d'être non fumeuses en fin de grossesse. Ces différences se sont accrues durant le suivi à 2 et 3 ans avec la sortie d'étude des femmes les moins âgées et les moins éduquées, ce qui constitue une attrition différentielle (**Tableau 2.3**). Ces biais de sélection sont des limites inhérentes aux études épidémiologiques et sont difficiles à surmonter (Galea et Tracy, 2007). Malgré la non-représentativité des populations incluses dans les cohortes, il semblerait que ces biais influencent peu les tests d'associations (Nohr *et al.*, 2006, Nilsen *et al.*, 2009). Au final, l'attrition dans les cohortes aurait pour principal inconvénient de diminuer la variabilité des expositions et la puissance statistique des études et donc de ne pas mettre en évidence des associations qui existent réellement dans la population générale. Au vu des tendances à la limite de la significativité dans certaines analyses, il est vraisemblable que la puissance statistique de l'étude EDEN soit insuffisante pour mettre en évidence certaines associations de force modérée. Un calcul *a posteriori* montre par exemple que les tendances observées dans le **Tableau 5.6** entre d'une part la teneur du colostrum en LA, et d'autre part le DM-2 ( $P = 0,06$ ), le CDI-2 ( $P = 0,16$ ) et l'ASQ-3 ( $P = 0,07$ ), auraient nécessité respectivement 1236, 2675 et 1171 couples mère-enfant pour être significatives, en se basant sur une puissance de 80 % et un risque  $\alpha$  de 5 %.

## ***Population sélectionnée***

La population sélectionnée dans ces analyses était restreinte aux enfants nés après 33 SA. Ce choix est le résultat de plusieurs constats. Tout d'abord, les grands prématurés (< 33 SA) étaient peu nombreux dans l'étude EDEN, les exclure avait donc peu d'influence sur la puissance statistique. Ensuite, le groupe de grands prématurés est exposé à des soins médicaux renforcés et reçoit une alimentation adaptée que n'ont pas les enfants nés entre 33 et 37 SA. Dans l'étude EDEN, le groupe de prématurés était constitué d'enfants en bonne santé dont le nombre était suffisamment important pour ne pas amputer les analyses statistiques d'une part de puissance nécessaire. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sans les prématurés nés entre 33 et 37 SA. Les associations initialement observées étaient remplacées par des tendances proches de la significativité, et la force des relations n'était pas sensiblement modifiée. Le choix de garder ce groupe de prématurés a été retenu, tout en ajustant sur l'âge gestationnel en quantitatif. À ce titre, dans la majorité des modèles l'âge gestationnel était associé positivement au neurodéveloppement. La linéarité de cette association a été investiguée en ajoutant dans les modèles le terme au carré de l'âge gestationnel. Ce terme était amplement non significatif, confirmant ainsi l'hypothèse nulle, c'est à dire celle d'une relation linéaire entre l'âge gestationnel et les mesures de développement psychomoteur, chez les enfants de plus de 33 SA. Ce même raisonnement s'est posé pour le poids de naissance, et les analyses complémentaires ont abouti à la même conclusion.

## ***Mesure des expositions***

L'évaluation des durées d'allaitement maternel (totale et exclusif) a permis de rendre compte de la durée d'exposition postnatale précoce au lait maternel, en tant que source préférentielle d'AGPI. L'évaluation de cette exposition était d'une grande précision, grâce aux auto-questionnaires répétés et administrés régulièrement entre la naissance et l'âge de 2 ans. Bien que rapportée par les mères elles-mêmes, la justesse des variables semblait être confortée par la cohérence des réponses entre les questionnaires. La durée totale d'allaitement maternel et celle d'allaitement maternel exclusif ont pu être dissociées pour évaluer l'impact du niveau d'exposition. La définition de l'exclusivité de l'allaitement maternel utilisée ne correspondait pas exactement à celle de l'OMS, mais elle excluait tout aliment susceptible d'apporter des lipides durant les premiers mois. L'enrichissement des substituts du lait maternel en AGPI et AGPI-LC est

une technique industrielle qui était peu utilisée entre 2003 et 2007, par conséquent les enfants de l'étude EDEN n'ont pas été exposés à des quantités importantes d'AGPI et d'AGPI-LC par une autre source alimentaire que le lait maternel.

L'évaluation des apports nutritionnels maternels en fin de grossesse comportait plusieurs limites. La précision des QFA et des guides de taille des portions alimentaires est relative et sujette au biais de déclaration. Ces outils sont cependant très pratiques dans le cadre de grandes enquêtes épidémiologiques pour évaluer les consommations alimentaires habituelles, sur une période de plusieurs mois. Dans ces travaux, l'évaluation a été réalisée à un moment clé du développement du fœtus. Le croisement avec la table de composition alimentaire a permis d'estimer les apports des principaux AGPI d'intérêt. Bien que cette table ait été construite à partir d'aliments du commerce français, il est clair que celle-ci ne pouvait pas rendre compte avec exactitude de l'ingestion réelle de nutriments par les femmes enceintes, ni de leur utilisation *in vivo*. Cette méthode avait néanmoins pour avantage de tenir compte des multiples sources alimentaires en AGPI, qu'une approche par fréquence de consommation d'un groupe d'aliments n'aurait pu réaliser avec précision.

À l'exclusion des conditions de stockage des échantillons de colostrum, la mesure biologique de leur composition lipidique était peu sujette au biais de mesure. Néanmoins, la principale limite de cette étude concernait la grande variabilité de la composition du colostrum dans le temps. Celle-ci change au cours de la tétée, de la journée et du processus de maturation vers le lait mature. Par conséquent, les taux d'AGPI mesurés n'étaient pas parfaitement représentatifs des AGPI ingérés tout au long de la période d'allaitement maternel. Il aurait cependant été trop invasif et logistiquement complexe de réaliser auprès des mères allaitantes plusieurs prélèvements espacés de plusieurs semaines.

Enfin, la dernière limite concerne évidemment les expositions aux AGPI non mesurées, notamment les aliments consommés par les enfants lors de la diversification alimentaire. Néanmoins l'objectif de ces travaux était d'étudier l'hypothèse de l'existence d'une fenêtre d'exposition précoce.

## ***Évaluation du neurodéveloppement***

Dans ces travaux, les enfants étaient évalués à 2 et 3 ans, soit à un âge où le développement cognitif et moteur évolue rapidement, mais à un rythme propre à chaque enfant. Si les mesures du neurodéveloppement durant l'enfance sont corrélées au QI à l'âge adulte (Fagan *et al.*, 2007), il est clair que plus elles sont réalisées précocement, moins bon en est le pouvoir prédictif, puisque l'influence de l'environnement s'accroît avec l'âge (Bouchard et McGue, 2003). Une des forces de nos travaux était de s'intéresser à un âge rapproché de la période d'exposition, afin de diminuer la part d'autres influences environnementales et socioculturelles.

Un second élément de discussion concerne les aspects de neurodéveloppement investigués. Bon nombre de mesures portaient sur l'évaluation de divers aspects du langage à 2 ans (CDI-2) et à 3 ans (ASQ-communication, fluence verbale, répétition de mots/pseudomots, dénomination, compréhension de consignes), d'autres évaluaient des aspects de la motricité, de l'habileté manuelle et visuo-spatiale à 2 ans (DM-2) et à 3 ans (ASQ-motricité globale, ASQ-motricité fine, PMT-5, copie de figures). Enfin, la mémoire immédiate était évaluée avec l'épreuve de répétition de phrases, et la résolution de problèmes était évaluée par un sous-score de l'ASQ-3. Bien que les résultats présentés ne le suggèrent pas, il n'est pas exclu que l'exposition précoce aux AGPI puisse avoir une influence variable sur ces différents aspects du neurodéveloppement. La littérature sur l'allaitement maternel suggère cependant une relation plus consistante avec le développement du langage qu'avec les autres aspects du neurodéveloppement (Belfort *et al.*, 2013).

Autre élément de discussion, la méthode d'évaluation du développement des enfants. Le DM-2, le CDI-2 et l'ASQ-3 étaient trois questionnaires parentaux soumis au biais déclaratif. Les évaluations déclaratives des parents pourraient de plus être influencées différemment selon leurs caractéristiques sociodémographiques. Malgré ce biais, des auteurs ont montré la bonne validité prédictive du CDI-2 sur le langage à 3 ans évalué par des examinateurs entraînés (Feldman *et al.*, 2005). La qualité des versions de l'ASQ entre 4 mois et 30 mois a été attestée par comparaison à des tests standardisés comme le test psychométrique de Brunet-Lézine (Flamant *et al.*, 2011) et le *Bayley Scales of Infant Development* (Woodward *et al.*, 2011, Schonhaut *et al.*, 2013). Le DM-2 était un score construit à partir d'items de l'échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine. Il n'a jamais été comparé à d'autres mesures du développement moteur, mais dans l'étude EDEN, son score était corrélé positivement aux autres,

notamment à l'ASQ-3 et ses deux sous-scores de motricité globale et fine. Les évaluations issues des batteries ELOLA et NEPSY étaient réalisées par des psychologues. Ces mesures étaient donc moins soumises à la variabilité inter-observateur que les questionnaires parentaux, et l'ajustement sur le centre a permis de la réduire plus encore. Il est possible que ce biais déclaratif différentiel puisse expliquer que dans l'ensemble, les questionnaires parentaux présentaient des résultats plus nets que les évaluations par les psychologues. Les parents pourraient ainsi, soit surestimer le neurodéveloppement de leur enfant, soit au contraire, mieux en rendre compte par l'observation quotidienne de leur enfant par opposition à l'évaluation par une psychologue un jour donné.

Les différences de résultats selon que l'on s'intéresse aux mesures par questionnaires parentaux ou par examen neuropsychologique pourraient aussi être causées par les différences dans les distributions statistiques des scores. En effet, le CDI-2 et dans une moindre mesure le DM-2 et l'ASQ-3, bénéficiaient d'une plus large étendue des scores qui les rendaient plus à même de détecter des différences de développement entre les enfants que les mesures par les psychologues. Certains des tests réalisés par les psychologues n'étaient peut-être pas suffisamment discriminants pour mettre en évidence de différences vis-à-vis des expositions investiguées.

Plusieurs des scores n'étaient pas distribués selon une courbe gaussienne ou bien étaient plafonnés au score maximum, ce qui peut avoir des conséquences dans l'utilisation des modèles de régression linéaire. En vertu de la loi des grands nombres et du théorème central limite, la régression linéaire reste une méthode statistique robuste lorsque la taille de l'échantillon dépasse plusieurs centaines de sujets (Li *et al.*, 2012). Il faut souligner qu'après prise en compte des facteurs d'ajustement, la distribution des résidus des modèles multivariés tendait à se rapprocher de la normalité, par rapport à la distribution brute des scores. Afin de tester la validité des modèles les plus sujets à caution, des transformations logarithmiques des données et des analyses sur les rangs ont été réalisées en complément. Les résultats étaient relativement analogues.

L'ASQ-3 est un outil initialement conçu pour évaluer le retard de développement lorsque le score est en dessous d'une valeur seuil, ce qui le conduit à être utilisé qualitativement dans des régressions logistiques et non en quantitatif dans des régressions linéaires. L'approche quantitative de l'ASQ avait été précédemment explorée dans une étude de quelques centaines

d'enfants : ses auteurs l'ont considérée envisageable dans la recherche épidémiologique en population générale (Troude *et al.*, 2011). Dans le cadre de ces travaux, des analyses supplémentaires ont été réalisées en considérant les résultats de l'ASQ-3 de façon binaire, tel que défini dans le manuel d'utilisation, dans des modèles de régression logistique. Les variables indépendantes qui ressortaient significativement associées au retard de développement étaient sensiblement les mêmes que dans les régressions linéaires présentées dans ces travaux ; en particulier la durée d'allaitement maternel était négativement et significativement associée au risque de retard de développement.

### ***Facteurs d'ajustement***

Une limite dans les analyses était l'absence d'ajustement sur le QI maternel, en tant que proxy de l'héritabilité des capacités cognitives, et d'un environnement favorable au neurodéveloppement. Malheureusement, cette mesure n'était pas disponible dans l'étude EDEN. Dans la littérature sur le lien entre allaitement maternel et neurodéveloppement de l'enfant, certaines études ont montré la disparition de l'association après la prise en compte du QI maternel, tandis que d'autres observaient une persistance de l'association. Dans la littérature sur la nutrition maternelle prénatale, le débat sur les exigences méthodologiques de ces études ne s'est pas encore porté sur la nécessité d'ajuster sur le QI maternel. Cependant si la prise en compte du QI maternel est jugée nécessaire dans les études sur le lien allaitement-neurodéveloppement, il n'y a pas de raison de penser qu'il ne le soit pas dans les études sur le lien nutrition prénatale-neurodéveloppement. Malgré l'absence de mesure du QI maternel, les modèles statistiques ont tenu compte d'autres facteurs de confusion potentiels, tels que l'éducation des deux parents, les revenus du foyer et les activités mère-enfant. Ces caractéristiques familiales sont d'une manière générale associées positivement au QI maternel. Leur prise en compte aura probablement permis de capturer une part de l'information que la mesure du QI maternel aurait apportée.

### ***Comparaisons multiples***

Les objectifs de ces travaux ont amené à réaliser un nombre important d'analyses statistiques afin de croiser l'ensemble des mesures d'exposition et du neurodéveloppement. Ces comparaisons multiples peuvent mener à interpréter des résultats significatifs potentiellement dus au hasard. Des méthodes d'ajustement permettent de tenir compte des comparaisons multiples, mais le choix

a été fait de ne pas les utiliser. D'une part, ces méthodes d'ajustement augmentent la probabilité de rejeter à tort des résultats qui ne seraient pas dus au hasard. D'autre part, l'affirmation que les comparaisons multiples sont susceptibles d'induire des associations faussement significatives, est surtout valable sous l'hypothèse nulle universelle, selon laquelle les données comparées sont aléatoires (Rothman, 1990). Ces travaux n'entraient pas dans le cadre de l'hypothèse nulle universelle puisque les comparaisons effectuées étaient basées sur l'existence d'études empiriques et d'hypothèses biologiques sous-jacentes. Il aurait donc été injustement pénalisant d'ajuster sur les comparaisons multiples. Au final, les résultats ont été interprétés au regard de la force et de la consistance des associations, ainsi que des hypothèses sous-jacentes, comme il est d'usage en épidémiologie (Greenland, 2011).

## PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE

Bien qu'il soit possible que les résultats observés soient dus à des facteurs de confusion non pris en compte, il existe un faisceau d'hypothèses sur les mécanismes biologiques qui pourraient expliquer les liens entre les expositions investiguées et le neurodéveloppement.

### *Lien mère-enfant*

Il semblerait que l'allaitement maternel soit un facteur d'amélioration de l'attachement et des activités entre la mère et l'enfant. Ce lien ne serait pas seulement psychologique, puisque des facteurs neurologique et endocrinien semblent impliqués (Uvnas-Moberg, 1996). L'allaitement contribuerait à libérer dans la circulation maternelle de l'ocytocine, une hormone qui agirait notamment sur le comportement et l'attachement. Chez l'enfant, il a été suggéré que l'allaitement maternel pouvait être un vecteur important de stimuli sensoriels, notamment tactiles, olfactifs et visuels, agissant ensuite sur le système nerveux central. Chez les enfants allaités, le taux de cortisol dans la salive est plus élevé que chez les enfants non allaités (Cao *et al.*, 2009) et dans la cohorte INMA, le taux de cortisol a été associé positivement au score mental du *Bayley Scales of Infant Development* à 14 mois (Forns *et al.*, 2013). Ainsi stimulé par l'allaitement maternel, le lien mère-enfant pourrait être un facteur intermédiaire de la relation entre l'allaitement maternel et le développement neuropsychologique.

## ***Besoins en AGPI-LC***

L'hypothèse nutritionnelle investiguée dans ces travaux était basée sur l'existence d'un besoin périnatal en AGPI-LC pour soutenir le développement du tissu cérébral et son fonctionnement. Cette hypothèse a été validée sur des modèles animaux et des observations histologiques chez l'humain. Le cerveau de nouveau-nés morts durant la première année de vie et ayant été allaités contient plus de DHA que celui des enfants nourris avec des formules infantiles, et cette teneur semble d'autant plus grande que la durée d'allaitement était longue (Makrides *et al.*, 1994). Pourtant, les essais cliniques randomisés ne parviennent pas à démontrer de manière consistante que la supplémentation en AGPI-LC est bénéfique au développement neuropsychologique, y compris chez des enfants prématurés. Les résultats des études observationnelles ne sont pas non plus suffisamment convaincants pour conclure à une relation causale. Cette discordance dans les résultats des différentes approches pourrait s'expliquer de plusieurs façons.

Premièrement, la forme de relation pourrait ne pas être linéaire et connaître un plateau. Ainsi, la supplémentation en AGPI-LC pourrait avoir des effets chez les enfants carencés. Chez les enfants aux apports proches du besoin physiologique, l'effet pourrait être nul, ou trop faible pour être mis en évidence avec la puissance des études existantes. Dans les données de l'étude EDEN, la forme de la relation entre durée d'allaitement et neurodéveloppement a été investiguée par des lissages B-splines, et aucun effet plateau n'a été observé. Des explorations ont aussi été réalisées afin d'identifier d'éventuelles relations non linéaires entre les expositions prénatales et postnatales aux AGPI-LC et le neurodéveloppement, mais celles-ci n'ont pas été concluantes. Il est possible que les niveaux d'exposition de la population de l'étude EDEN soient proches d'un éventuel plateau, expliquant de ce fait que des associations plus fortes n'aient été observées. Deuxièmement, la fenêtre d'exposition pourrait ne pas être aussi réduite, c'est-à-dire qu'un déficit précoce en AGPI-LC pourrait être compensé ultérieurement pour atteindre le besoin physiologique. L'étude des apports en AGPI-LC après la période d'allaitement permettra d'apporter des éléments à cette hypothèse. Enfin, il n'est pas exclu que des mécanismes de compensation puissent être impliqués en cas de carence, afin d'assurer un bon fonctionnement cérébral.

Les résultats des essais cliniques randomisés de supplémentation en AGPI-LC sont difficilement comparables en raison des différences de protocoles, de populations étudiées, d'âges

des enfants et des mesures neuropsychologiques. Hormis en comparant les compositions des formules enrichies à la composition moyenne du lait maternel en AGPI-LC, il est difficile de définir clairement quels AGPI, quelles doses et sous quelles formes, ces suppléments sont efficaces. Par exemple, bien que l'EPA puisse servir à la synthèse de DHA, il semblerait qu'il ne soit pas nécessaire d'apporter de l'EPA pour augmenter le statut en DHA d'enfants prématurés (Lapillonne *et al.*, 2000). Le type de lipide par lequel les acides gras sont apportés semble important puisqu'il a été montré que les suppléments en EPA+DHA sont moins efficaces que le poisson pour augmenter le taux de DHA plasmatique (Visioli *et al.*, 2003). De même, le DHA apporté par les monoglycérides est plus efficace que le DHA dérivé d'ester éthylique pour augmenter le statut sanguin de rat (Valenzuela *et al.*, 2005). Enfin, la position des AGPI au sein de la structure des triglycérides aurait aussi un impact sur leur biodisponibilité (Innis, 2011). Selon le type de supplémentation ou l'aliment d'où proviennent les AGPI, leur biodisponibilité pourrait conditionner leur utilisation pour le développement tissulaire.

### ***Interaction gène-environnement***

La synthèse endogène des AGPI-LC à partir des précurseurs LA et ALA est réalisée par plusieurs enzymes de désaturation et d'élongation. Celles-ci sont codées par les gènes FADS et ELOVL, respectivement. Depuis quelques années, une littérature croissante s'intéresse aux interactions entre les polymorphismes de ces gènes et les expositions aux AGPI (Lattka *et al.*, 2012). Ces études d'interaction gène-environnement ont l'avantage d'apporter des arguments en faveur de la causalité, puisqu'elles sont peu soumises aux biais de confusion (Lawlor *et al.*, 2008).

Une étude a fait date en montrant identiquement dans deux grandes cohortes de naissance (Dunedin et E-risk) que le lien entre l'allaitement maternel et le développement neuropsychologique n'était visible que chez les enfants porteurs du variant fréquent du polymorphisme rs174575, situé sur le gène FADS2 codant pour la  $\Delta 6$ -désaturase (Caspi *et al.*, 2007). Cette interaction gène-environnement suggérait que les enfants homozygotes du variant rare obtenaient les mêmes scores de QI qu'ils aient été allaités ou non. Une réplique de cette étude dans la cohorte ALSPAC n'est pourtant pas parvenue au même résultat, puisque les enfants homozygotes du variant rare semblaient au contraire bénéficier plus amplement de l'allaitement maternel que les enfants porteurs du variant commun (Steer *et al.*, 2010). Deux études ont conclu à l'absence d'interaction entre ce polymorphisme et l'allaitement maternel (Martin *et al.*, 2011,

Groen-Blokhuis *et al.*, 2013). D'autres polymorphismes situés sur les gènes FADS1, FADS2 et ELOVL2 et ELOVL5 ont été étudiés dans la cohorte INMA, et plusieurs d'entre eux se sont avérés être associés au développement neuropsychologique à 14 mois et interagir avec l'allaitement maternel (Morales *et al.*, 2011).

En parallèle, il est désormais clair que ces polymorphismes interviennent sur le métabolisme des AGPI, en modifiant les liens entre les apports nutritionnels et le statut en AGPI-LC, que ce soit chez la femme enceinte (Koletzko *et al.*, 2011) ou chez l'enfant (Standl *et al.*, 2012, Harslof *et al.*, 2013). La concentration du lait maternel en AA et en DHA apparaît être elle aussi modulée par ces polymorphismes génétiques maternels (Molto-Puigmarti *et al.*, 2010, Lattka *et al.*, 2011). Pendant la grossesse, les polymorphismes génétiques de la mère et de l'enfant pourraient influencer l'exposition du fœtus aux AGPI en modulant la quantité apportée au niveau du placenta et dans le sang ombilical (Lattka *et al.*, 2013). Dans l'étude ALSPAC, il a été récemment montré que plusieurs polymorphismes maternels situés sur le gène FADS sont associés au QI de l'enfant à l'âge de 8 ans (Steer *et al.*, 2013). L'ensemble de ces études sur les polymorphismes des gènes FADS et ELOVL viennent renforcer l'hypothèse d'une relation causale entre les expositions précoces aux AGPI et le neurodéveloppement.

### ***Structure cérébrale***

De nouvelles études se penchent désormais sur les structures cérébrales des enfants allaités et non allaités. Ainsi, il a été montré que les enfants allaités avaient une activité électro-encéphalique (Jing *et al.*, 2010) et un développement de la matière blanche dans les régions frontales (Deoni *et al.*, 2013) plus importants. Certaines structures cérébrales paraissent ainsi différemment développées en fonction du mode d'allaitement (Herba *et al.*, 2013). L'épaisseur corticale des lobes pariétaux, impliqués dans l'habileté visuo-spatiale, est aussi associée à l'allaitement maternel (Kafouri *et al.*, 2013). Néanmoins ces études ne démontrent aucun lien entre la structure du cerveau et les fonctions cognitives associées puisque elles sont soumises à d'éventuels biais de sélection et de confusion. Elles apportent cependant de nouvelles pistes pour expliquer les mécanismes sous-jacents aux associations observées.

## PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Le suivi des enfants de l'étude EDEN au-delà des 3 ans incluait les questionnaires parentaux ASQ aux âges de 4 et 5 ans, ainsi que l'évaluation du QI (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) par les psychologues à 5 ans. L'ensemble des analyses décrites dans cette thèse pourra être reproduit avec ces évaluations, afin de confirmer ou infirmer ces relations dans le temps. Le QI étant une mesure plus fréquemment utilisée dans la littérature, son utilisation autorisera une meilleure comparaison avec les résultats des autres études. La distribution gaussienne des scores de QI permettra aussi de s'affranchir des limites rencontrées avec les scores des évaluations à 2 et 3 ans. Enfin, grâce à ces multiples évaluations, il sera envisageable d'investiguer les trajectoires de développement cognitif et moteur entre 2 et 5 ans, en lien avec les expositions précoces aux AGPI.

L'exposition prénatale aux AGPI des mères de l'étude EDEN pourra être prochainement étudiée par les compositions lipidiques des membranes des érythrocytes issus du sang maternel et du cordon ombilical, qui sont en cours d'analyse. Cette méthode constitue le *gold standard* pour évaluer le statut lipidique maternel et ces analyses biologiques permettront d'évaluer l'exposition fœtale en fin de grossesse. Il sera tout d'abord possible de comparer ces données avec les estimations des apports nutritionnels et avec les compositions lipidiques du colostrum, puis d'étudier les associations avec les mesures du neurodéveloppement de l'enfant. Les mesures de la corpulence maternelle (IMC avant grossesse, prise de poids pendant la grossesse, plis cutanés) seront des paramètres à étudier spécifiquement, soit directement en lien avec le neurodéveloppement, soit en interaction avec des paramètres nutritionnels.

Les analyses décrites dans cette thèse ou en perspectives pourront être étudiées au regard des polymorphismes nucléotidiques situés sur les gènes FADS1, FADS2, FADS3, ELOVL2 et ELOVL5. Dans cette optique, j'ai eu l'occasion en début de doctorat de m'investir dans la rédaction d'une candidature pour un prix de recherche auprès de la Société Française de Nutrition. Cette demande de financement a été obtenue en 2011 et décernée à Barbara Heude. Elle a permis de financer le génotypage d'une quinzaine de polymorphismes nucléotidiques, concernant environ 1650 mères et 1350 enfants de l'étude EDEN. Il sera donc possible très prochainement d'étudier comment les polymorphismes maternels modulent le métabolisme des AGPI, en regardant s'ils sont associés aux compositions lipidiques du colostrum et des membranes des érythrocytes. Chez l'enfant, ces

polymorphismes pourraient aussi jouer un rôle sur son neurodéveloppement, en agissant sur l'utilisation des AGPI.

Toujours à partir des données de l'étude EDEN, d'autres approches des déterminants nutritionnels du neurodéveloppement sont envisageables. En ce qui concerne l'exposition aux AGPI, la nutrition de l'enfant à partir de la diversification alimentaire pourra être étudiée avec la même approche que celle utilisée chez la mère dans le chapitre 4. L'exploration de la fréquence de consommation de poissons de la mère pendant la grossesse et celle de l'enfant durant les premières années de vie serait également judicieuse.

Enfin, une nouvelle étude française, la cohorte nationale Elfe a recruté en 2011 plus de 18000 nouveau-nés et projette de les suivre pendant 20 ans. Elle permettra dans les années qui viennent d'élargir les connaissances des déterminants nutritionnels précoces sur le neurodéveloppement de l'enfant.

## PERSPECTIVES DE SANTÉ PUBLIQUE

Bien que ces travaux aient montré que la durée d'allaitement maternel était associée positivement au développement neuropsychologique, il est à noter que d'autres déterminants pris en compte dans ces analyses montraient des effets bien plus forts. Parmi les facteurs modifiables après la naissance, la fréquence des activités mère-enfant ou la scolarisation avant l'âge de 3 ans étaient de meilleurs prédicteurs du développement neuropsychologique que la durée d'allaitement maternel. Néanmoins, en mettant en évidence dans une population française des associations entre les expositions pré- et postnatales précoces aux AGPI et le neurodéveloppement à 2 et 3 ans, ces travaux peuvent prétendre à des applications en santé publique.

L'association positive et linéaire observée entre la durée d'allaitement maternel et les mesures du neurodéveloppement appelle à promouvoir et soutenir l'allaitement maternel. Même si la force de cette association est faible, de nombreux autres bénéfices de l'allaitement maternel ont été décrits en lien avec la santé de l'enfant (maladies infectieuses, allergies, obésité) et de la mère (dépression postpartum, cancer du sein, perte de poids). Le taux d'initiation à la maternité et la durée d'allaitement maternel semblent avoir augmenté ces dernières décennies, mais à un rythme

très inférieur aux autres pays européens. Pour promouvoir l'allaitement maternel, il conviendrait d'agir à la fois sur les motivations des mères à allaiter et sur les freins à sa pratique, et ce tout le long de la période d'allaitement. Les bénéfices de l'allaitement maternel étant désormais bien documentés, il est important de porter son attention sur la manière dont ces connaissances sont communiquées. L'action des professionnels de santé est essentielle pour inciter les mères à allaiter, sans les décourager ou les culpabiliser si elles ne le souhaitent pas. Pour favoriser l'initiation en maternité, la durée d'allaitement exclusif puis la poursuite de l'allaitement mixte, il est essentiel de ne pas négliger les difficultés rencontrées. Parmi elles, la reprise du travail à la fin du congé maternité était la première raison du sevrage dans l'étude EDEN (Bonet *et al.*, 2013). Des actions en faveur de l'allaitement sur le lieu de travail et l'allongement de la durée du congé maternité pourraient être étudiées. Un autre déterminant de l'arrêt de l'allaitement durant les trois premiers mois repose sur la croyance que le lait serait insuffisant pour satisfaire les besoins du nourrisson. Les mères percevraient cette insuffisance par une prise de poids ralentie et par une modification de la fréquence et de la durée des tétées. Des travaux suggèrent que cette insuffisance nutritionnelle serait faussement perçue, en raison de l'évolution physiologique de la composition du lait maternel entre 1 et 3 mois (Kent *et al.*, 2013). Enfin, il paraît nécessaire de ne pas porter le message uniquement auprès des femmes en âge de procréer, mais de s'adresser à l'ensemble de la société, puisque le soutien du père et de la famille jouent un rôle prépondérant dans l'intention et le succès de l'allaitement maternel (Arora *et al.*, 2000).

Au vu des autres résultats mis en évidence, la promotion d'apports nutritionnels équilibrés en AGPI n-6 et n-3 pendant la grossesse pourrait être réaffirmée, particulièrement chez les mères ayant l'intention de ne pas allaiter. Chez celles qui allaitent, l'alimentation durant la période postnatale pourrait aussi être une cible, afin d'équilibrer les apports du nourrisson. Bien qu'aucune association consistante n'ait été montrée entre les apports en AGPI-LC n-3 et le neurodéveloppement à 2 et 3 ans, les apports nutritionnels des femmes enceintes de l'étude EDEN étaient en deçà des recommandations nutritionnelles nationales. Le poisson fait partie des aliments dont la consommation pendant la grossesse est promue par le Plan National Nutrition Santé, mais il se pourrait que comme en Amérique du Nord, le message soit brouillé par la perspective que le poisson soit contaminé par le MeHg et les PCB (Oken *et al.*, 2012). Cependant, des études bénéfices-risques existent (Mahaffey *et al.*, 2011), et de par les espèces de poissons les plus consommées en France et leur niveau d'imprégnation en polluants environnementaux, la

consommation de poisson devrait être encouragée pendant la grossesse (Guldner *et al.*, 2007). Nos résultats suggèrent cependant une autre voie d'amélioration de l'alimentation maternelle par la limitation des apports en AGPI n-6, notamment en LA, un acide gras que l'on trouve abondamment dans l'alimentation moderne, particulièrement dans certaines huiles végétales couramment utilisées dans l'industrie agro-alimentaire pour la fabrication d'aliments transformés. Cette limitation permettrait d'abaisser le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation, qui était relativement élevé dans l'étude EDEN, et probablement plus encore chez les femmes enceintes de la population générale.



## BIBLIOGRAPHIE



- AFSSA 2003. Rapport sur les acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire: intérêt nutritionnel et allégations. : .
- AGOSTONI, C., TROJAN, S., BELLU, R., RIVA, E. & GIOVANNINI, M. 1995. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res*, 38, 262-266.
- AGOSTONI, C., TROJAN, S., BELLU, R., RIVA, E., BRUZZESE, M. G. & GIOVANNINI, M. 1997. Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow up study. *Arch Dis Child*, 76, 421-424.
- AGOSTONI, C., MARANGONI, F., LAMMARDO, A. M., GIOVANNINI, M., RIVA, E. & GALLI, C. 2001. Breastfeeding duration, milk fat composition and developmental indices at 1 year of life among breastfed infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 64, 105-109.
- ANDERSON, J. W., JOHNSTONE, B. M. & REMLEY, D. T. 1999. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 70, 525-535.
- ANDRES, A., CLEVES, M. A., BELLANDO, J. B., PIVIK, R. T., CASEY, P. H. & BADGER, T. M. 2012. Developmental status of 1-year-old infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula. *Pediatrics*, 129, 1134-1140.
- ANGELSEN, N. K., VIK, T., JACOBSEN, G. & BAKKETEIG, L. S. 2001. Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arch Dis Child*, 85, 183-188.
- ANNETT, M. 1976. A coordination of hand preference and skill replicated. *Br J Psychol*, 67, 587-592.
- ANSES 2011. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras - Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- ANTONAKOU, A., SKENDERI, K. P., CHIOU, A., ANASTASIOU, C. A., BAKOULA, C. & MATALAS, A. L. 2013. Breast milk fat concentration and fatty acid pattern during the first six months in exclusively breastfeeding Greek women. *Eur J Nutr*, 52, 963-973.
- ARORA, S., MCJUNKIN, C., WEHRER, J. & KUHN, P. 2000. Major factors influencing breastfeeding rates: Mother's perception of father's attitude and milk supply. *Pediatrics*, 106, E67.
- ARTERBURN, L. M., HALL, E. B. & OKEN, H. 2006. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*, 83, 1467S-1476S.
- AUESTAD, N., HALTER, R., HALL, R. T., BLATTER, M., BOGLE, M. L., BURKS, W., ERICKSON, J. R., FITZGERALD, K. M., DOBSON, V., INNIS, S. M., SINGER, L. T., MONTALTO, M. B., JACOBS, J. R., QIU, W. & BORNSTEIN, M. H. 2001. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics*, 108, 372-381.
- AUESTAD, N., SCOTT, D. T., JANOWSKY, J. S., JACOBSEN, C., CARROLL, R. E., MONTALTO, M. B., HALTER, R., QIU, W., JACOBS, J. R., CONNOR, W. E., CONNOR, S. L., TAYLOR, J. A., NEURINGER, M., FITZGERALD, K. M. & HALL, R. T. 2003. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*, 112, e177-183.

- BAKKER, E. C., GHYS, A. J., KESTER, A. D., VLES, J. S., DUBAS, J. S., BLANCO, C. E. & HORNSTRA, G. 2003. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr*, 57, 89-95.
- BAKKER, E. C., HORNSTRA, G., BLANCO, C. E. & VLES, J. S. 2009. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *Eur J Clin Nutr*, 63, 499-504.
- BANG, H. O., DYERBERG, J. & NIELSEN, A. B. 1971. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet*, 1, 1143-1145.
- BARKER, D. J., OSMOND, C., GOLDING, J., KUH, D. & WADSWORTH, M. E. 1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298, 564-567.
- BARKER, D. J. 2007. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, 261, 412-417.
- BARROS, F. C., VICTORA, C. G., MORRIS, S. S., HALPERN, R., HORTA, B. L. & TOMASI, E. 1997. Breast feeding, pacifier use and infant development at 12 months of age: a birth cohort study in Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 11, 441-450.
- BARTELS, M., VAN BEIJSTERVELDT, C. E. & BOOMSMA, D. I. 2009. Breastfeeding, maternal education and cognitive function: a prospective study in twins. *Behav Genet*, 39, 616-622.
- BASATEMUR, E., GARDINER, J., WILLIAMS, C., MELHUISH, E., BARNES, J. & SUTCLIFFE, A. 2013. Maternal prepregnancy BMI and child cognition: a longitudinal cohort study. *Pediatrics*, 131, 56-63.
- BAUER, G., EWALD, L. S., HOFFMAN, J. & DUBANOSKI, R. 1991. Breastfeeding and cognitive development of three-year-old children. *Psychol Rep*, 68, 1218.
- BELFORT, M. B., RIFAS-SHIMAN, S. L., KLEINMAN, K. P., GUTHRIE, L. B., BELLINGER, D. C., TAVERAS, E. M., GILLMAN, M. W. & OKEN, E. 2013. Infant Feeding and Childhood Cognition at Ages 3 and 7 Years: Effects of Breastfeeding Duration and Exclusivity. *JAMA pediatrics*.
- BERENHAUSER, A. C., PINHEIRO DO PRADO, A. C., DA SILVA, R. C., GIOIELLI, L. A. & BLOCK, J. M. 2012. Fatty acid composition in preterm and term breast milk. *Int J Food Sci Nutr*, 63, 318-325.
- BEYERLEIN, A., HADDERS-ALGRA, M., KENNEDY, K., FEWTRELL, M., SINGHAL, A., ROSENFELD, E., LUCAS, A., BOUWSTRA, H., KOLETZKO, B. & VON KRIES, R. 2010. Infant formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids has no effect on Bayley developmental scores at 18 months of age--IPD meta-analysis of 4 large clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 50, 79-84.
- BIRCH, E. E., GARFIELD, S., HOFFMAN, D. R., UAUY, R. & BIRCH, D. G. 2000. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol*, 42, 174-181.
- BITMAN, J., WOOD, L., HAMOSH, M., HAMOSH, P. & MEHTA, N. R. 1983. Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr*, 38, 300-312.
- BJERMO, H., IGGMAN, D., KULLBERG, J., DAHLMAN, I., JOHANSSON, L., PERSSON, L., BERGLUND, J., PULKKI, K., BASU, S., UUSITUPA, M., RUDLING, M., ARNER, P., CEDERHOLM, T., AHLSTROM, H. & RISERUS, U. 2012. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 95, 1003-1012.

- BLONDEL, B., LELONG, N., KERMARREC, M., GOFFINET, F. & COORDINATION NATIONALE DES ENQUETES NATIONALES, P. 2012. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 41, 151-166.
- BOKOR, S., KOLETZKO, B. & DECSI, T. 2007. Systematic review of fatty acid composition of human milk from mothers of preterm compared to full-term infants. *Ann Nutr Metab*, 51, 550-556.
- BONET, M., BLONDEL, B. & KHOSHNOOD, B. 2010. Evaluating regional differences in breast-feeding in French maternity units: a multi-level approach. *Public Health Nutr*, 13, 1946-1954.
- BONET, M., MARCHAND, L., KAMINSKI, M., FOHRAN, A., BETOKO, A., CHARLES, M. A., BLONDEL, B. & GROUP, E. M.-C. C. S. 2013. Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French 'EDEN mother-child' cohort. *Matern Child Health J*, 17, 714-722.
- BOUCHARD, T. J., Jr. & MCGUE, M. 1981. Familial studies of intelligence: a review. *Science*, 212, 1055-1059.
- BOUCHARD, T. J., Jr. & MCGUE, M. 2003. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *Journal of neurobiology*, 54, 4-45.
- BOURRE, J. M. 2004. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging*, 8, 163-174.
- BOUTWELL, B. B., BEAVER, K. M. & BARNES, J. C. 2012. Role of breastfeeding in childhood cognitive development: a propensity score matching analysis. *J Paediatr Child Health*, 48, 840-845.
- BOUWSTRA, H., DIJCK-BROUWER, D., BOEHM, G., BOERSMA, E., MUSKIET, F. & HADDERS-ALGRA, M. 2005. Long-chain polyunsaturated fatty acids and neurological developmental outcome at 18 months in healthy term infants. *Acta Pædiatrica*, 94, 26-32.
- BOYD, C. A., QUIGLEY, M. A. & BROCKLEHURST, P. 2007. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92, F169-175.
- BRENNA, J. T., VARAMINI, B., JENSEN, R. G., DIERSEN-SCHADE, D. A., BOETTCHER, J. A. & ARTERBURN, L. M. 2007. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*, 85, 1457-1464.
- BRION, M. J., LAWLOR, D. A., MATIJASEVICH, A., HORTA, B., ANSELMINI, L., ARAUJO, C. L., MENEZES, A. M., VICTORA, C. G. & SMITH, G. D. 2011. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int J Epidemiol*, 40, 670-680.
- BROAD, F. E. 1972. The effects of infant feeding on speech quality. *N Z Med J*, 76, 28-31.
- BROAD, F. E. 1975. Further studies on the effects of infant feeding on speech quality. *N Z Med J*, 82, 373-376.
- BROWNAWELL, A. M., BERENT, S., BRENT, R. L., BRUCKNER, J. V., DOULL, J., GERSHWIN, E. M., HOOD, R. D., MATANOSKI, G. M., RUBIN, R., WEISS, B. & KAROL, M. H. 2005. The potential adverse health effects of dental amalgam. *Toxicol Rev*, 24, 1-10.
- BURDGE, G. C. & CALDER, P. C. 2005. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*, 45, 581-597.

- BUSSY, G. & DES PORTES, V. 2008. Définition du retard mental, épidémiologie, évaluation clinique. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 11, 196-201.
- CALDER, P. C. 2007. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc*, 61, 345-358.
- CAMPOY, C., ESCOLANO-MARGARIT, M. V., RAMOS, R., PARRILLA-ROURE, M., CSABI, G., BEYER, J., RAMIREZ-TORTOSA, M. C., MOLLOY, A. M., DECSI, T. & KOLETZKO, B. V. 2011. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr*, 94, 1880S-1888S.
- CAMPOY, C., ESCOLANO-MARGARIT, M. V., ANJOS, T., SZAJEWSKA, H. & UAUY, R. 2012. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr*, 107 Suppl 2, S85-106.
- CAO, Y., RAO, S. D., PHILLIPS, T. M., UMBACH, D. M., BERNBAUM, J. C., ARCHER, J. I. & ROGAN, W. J. 2009. Are breast-fed infants more resilient? Feeding method and cortisol in infants. *J Pediatr*, 154, 452-454.
- CARLSON, S. E. 2009. Early determinants of development: a lipid perspective. *Am J Clin Nutr*, 89, 1523S-1529S.
- CASAS, M., CHATZI, L., CARSIN, A. E., AMIANO, P., GUXENS, M., KOGEVINAS, M., KOUTRA, K., LERTXUNDI, N., MURCIA, M., REBAGLIATO, M., RIANO, I., RODRIGUEZ-BERNAL, C. L., ROUMELIOTAKI, T., SUNYER, J., MENDEZ, M. & VRIJHEID, M. 2013. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity, and child neuropsychological development: two Southern European birth cohort studies. *Int J Epidemiol*, 42, 506-517.
- CASPI, A., WILLIAMS, B., KIM-COHEN, J., CRAIG, I. W., MILNE, B. J., POULTON, R., SCHALKWYK, L. C., TAYLOR, A., WERTS, H. & MOFFITT, T. E. 2007. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 18860-18865.
- CATTANEO, A., BURMAZ, T., ARENDT, M., NILSSON, I., MIKIEL-KOSTYRA, K., KONDRATE, I., COMMUNAL, M. J., MASSART, C., CHAPIN, E., FALLON, M. & PROMOTION OF BREASTFEEDING IN EUROPE: PILOT TESTING THE BLUEPRINT FOR ACTION, P. 2010. Protection, promotion and support of breast-feeding in Europe: progress from 2002 to 2007. *Public Health Nutr*, 13, 751-759.
- CHAMPOUX, M., HIBBELN, J. R., SHANNON, C., MAJCHRZAK, S., SUOMI, S. J., SALEM, N., Jr. & HIGLEY, J. D. 2002. Fatty acid formula supplementation and neuromotor development in rhesus monkey neonates. *Pediatr Res*, 51, 273-281.
- CHELLY, J., KHELFAOUI, M., FRANCIS, F., CHERIF, B. & BIENVENU, T. 2006. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet*, 14, 701-713.
- CHIU, W. C., LIAO, H. F., CHANG, P. J., CHEN, P. C. & CHEN, Y. C. 2011. Duration of breast feeding and risk of developmental delay in Taiwanese children: a nationwide birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25, 519-527.
- CLANDININ, M. T., CHAPPELL, J. E., LEONG, S., HEIM, T., SWYER, P. R. & CHANCE, G. W. 1980a. Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev*, 4, 131-138.
- CLANDININ, M. T., CHAPPELL, J. E., LEONG, S., HEIM, T., SWYER, P. R. & CHANCE, G. W. 1980b. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev*, 4, 121-129.

- CLARK, K. M., CASTILLO, M., CALATRONI, A., WALTER, T., CAYAZZO, M., PINO, P. & LOZOFF, B. 2006. Breast-feeding and mental and motor development at 5 1/2 years. *Ambul Pediatr*, 6, 65-71.
- COHEN, J. T., BELLINGER, D. C., CONNOR, W. E. & SHAYWITZ, B. A. 2005. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med*, 29, 366-374.
- COLOMBO, J., CARLSON, S. E., CHEATHAM, C. L., SHADDY, D. J., KERLING, E. H., THODOSOFF, J. M., GUSTAFSON, K. M. & BREZ, C. 2013. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr*, 98, 403-412.
- CORDIER, S., GAREL, M., MANDEREAU, L., MORCEL, H., DOINEAU, P., GOSME-SEGURET, S., JOSSE, D., WHITE, R. & AMIEL-TISON, C. 2002. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environ Res*, 89, 1-11.
- DALLAIRE, R., MUCKLE, G., ROUGET, F., KADHEL, P., BATAILLE, H., GULDNER, L., SEURIN, S., CHAJES, V., MONFORT, C., BOUCHER, O., THOME, J. P., JACOBSON, S. W., MULTIGNER, L. & CORDIER, S. 2012. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res*, 118, 79-85.
- DANIELS, J. L., LONGNECKER, M. P., ROWLAND, A. S., GOLDING, J. & HEALTH, A. S. T. U. o. B. I. o. C. 2004. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology*, 15, 394-402.
- DANIELS, M. C. & ADAIR, L. S. 2005. Breast-feeding influences cognitive development in Filipino children. *J Nutr*, 135, 2589-2595.
- DAVIDSON, P. W., MYERS, G. J., COX, C., AXTELL, C., SHAMLAYE, C., SLOANE-REEVES, J., CERNICHIARI, E., NEEDHAM, L., CHOI, A., WANG, Y., BERLIN, M. & CLARKSON, T. W. 1998. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA*, 280, 701-707.
- DAVIDSON, P. W., MYERS, G. J., WEISS, B., SHAMLAYE, C. F. & COX, C. 2006. Prenatal methyl mercury exposure from fish consumption and child development: a review of evidence and perspectives from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 27, 1106-1109.
- DE AGOSTINI, M. & DELLATOLAS, G. 1988. Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l'enfant à partir de 3 ans. *Enfance*, 41, 139-147.
- DE AGOSTINI, M., METZ-LUTZ, M.-N., VAN HOUT, A., CHAVANCE, M., DELOCHE, G., PAVAO-MARTINS, I. & DELLATOLAS, G. 1998. Batterie d'évaluation du langage oral de l'enfant aphasique (ELOLA) : standardisation française (4-12 ans). *Revue de Neuropsychologie*, 8, 319-367.
- DE JONG, C., KIKKERT, H. K., FIDLER, V. & HADDERS-ALGRA, M. 2012. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant formula on cognition and behaviour at 9 years of age. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54, 1102-1108.
- DE LAUZON, B., ROMON, M., DESCHAMPS, V., LAFAY, L., BORYS, J. M., KARLSSON, J., DUCIMETIERE, P., CHARLES, M. A. & FLEURBAIX LAVENTIE VILLE SANTE STUDY, G. 2004. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *J Nutr*, 134, 2372-2380.

## Bibliographie

- DE LORGERIL, M., RENAUD, S., MAMELLE, N., SALEN, P., MARTIN, J. L., MONJAUD, I., GUIDOLLET, J., TOUBOUL, P. & DELAYE, J. 1994. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343, 1454-1459.
- DE QUERVAIN, D. J., HENKE, K., AERNI, A., COLUCCIA, D., WOLLMER, M. A., HOCK, C., NITSCH, R. M. & PAPASSOTIROPOULOS, A. 2003. A functional genetic variation of the 5-HT<sub>2a</sub> receptor affects human memory. *Nat Neurosci*, 6, 1141-1142.
- DEE, D. L., LI, R., LEE, L. C. & GRUMMER-STRAWN, L. M. 2007. Associations between breastfeeding practices and young children's language and motor skill development. *Pediatrics*, 119 Suppl 1, S92-98.
- DELGADO-NOGUERA, M. F., CALVACHE, J. A. & BONFILL COSP, X. 2010. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD007901.
- DEONI, S. C., DEAN, D. C., 3rd, PIRYATINSKY, I., O'MUIRCHEARTAIGH, J., WASKIEWICZ, N., LEHMAN, K., HAN, M. & DIRKS, H. 2013. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. *Neuroimage*, 82, 77-86.
- DER, G., BATTY, G. D. & DEARY, I. J. 2006. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ*, 333, 945.
- DESCHAMPS, V., DE LAUZON-GUILLAIN, B., LAFAY, L., BORYS, J. M., CHARLES, M. A. & ROMON, M. 2009. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur J Clin Nutr*, 63, 282-291.
- DEWEY, K. G., COHEN, R. J., BROWN, K. H. & RIVERA, L. L. 2001. Effects of exclusive breastfeeding for four versus six months on maternal nutritional status and infant motor development: results of two randomized trials in Honduras. *J Nutr*, 131, 262-267.
- DIFRANZA, J. R., ALIGNE, C. A. & WEITZMAN, M. 2004. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*, 113, 1007-1015.
- DJEMLI-SHIPKOLYE, A., RACCAH, D., PIERONI, G., VAGUE, P., COSTE, T. & GERBI, A. 2003. Differential effect of w3 PUFA supplementations on Na, K-ATPase and Mg-ATPase activities: Possible role of the membrane w6/w3 Ratio. *The Journal of membrane biology*, 191, 37-47.
- DORNER, G. & GRYCHTOLIK, H. 1978. Long-lasting ill-effects of neonatal qualitative and/or quantitative dysnutrition in the human. *Endokrinologie*, 71, 81-88.
- DOYLE, L. W., RICKARDS, A. L., KELLY, E. A., FORD, G. W. & CALLANAN, C. 1992. Breastfeeding and intelligence. *Lancet*, 339, 744-745.
- DROVER, J., HOFFMAN, D. R., CASTANEDA, Y. S., MORALE, S. E. & BIRCH, E. E. 2009. Three randomized controlled trials of early long-chain polyunsaturated Fatty Acid supplementation on means-end problem solving in 9-month-olds. *Child Dev*, 80, 1376-1384.
- DUNSTAN, J. A., SIMMER, K., DIXON, G. & PRESCOTT, S. L. 2008. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93, F45-50.
- DUYME, M., DUMARET, A. C. & TOMKIEWICZ, S. 1999. How can we boost IQs of "dull children"?: A late adoption study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 8790-8794.

- EICKMANN, S. H., DE LIRA, P. I., LIMA MDE, C., COUTINHO, S. B., TEIXEIRA MDE, L. & ASHWORTH, A. 2007. Breast feeding and mental and motor development at 12 months in a low-income population in northeast Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 21, 129-137.
- EKINO, S., SUSU, M., NINOMIYA, T., IMAMURA, K. & KITAMURA, T. 2007. Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J Neurol Sci*, 262, 131-144.
- ELWOOD, P. C., PICKERING, J., GALLACHER, J. E., HUGHES, J. & DAVIES, D. 2005. Long term effect of breast feeding: cognitive function in the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health*, 59, 130-133.
- EVENHOUSE, E. & REILLY, S. 2005. Improved estimates of the benefits of breastfeeding using sibling comparisons to reduce selection bias. *Health Serv Res*, 40, 1781-1802.
- FAGAN, J. F., HOLLAND, C. R. & WHEELER, K. 2007. The prediction, from infancy, of adult IQ and achievement. *Intelligence*, 35, 225-231.
- FAO, W. 2012. The State of Food Insecurity in the World 2012: Economic growth is necessary but not sufficient to accelerate reduction of hunger and malnutrition. *FAO, Rome*.
- FEART, C., SAMIERI, C., RONDEAU, V., AMIEVA, H., PORTET, F., DARTIGUES, J. F., SCARMEAS, N. & BARBERGER-GATEAU, P. 2009. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*, 302, 638-648.
- FELDMAN, H. M., DALE, P. S., CAMPBELL, T. F., COLBORN, D. K., KURS-LASKY, M., ROCKETTE, H. E. & PARADISE, J. L. 2005. Concurrent and predictive validity of parent reports of child language at ages 2 and 3 years. *Child Dev*, 76, 856-868.
- FENSON, L., DALE, P. S., REZNICK, J. S., THAL, D., BATES, E., HARTUNG, J. P., PETHICK, S. & REILLY, J. S. 1993. *The MacArthur Communicative Development Inventories: User's Guide and Technical Manual*, Baltimore, Maryland, Paul H. Brookes Publishing Co Inc.
- FERGUSON, D. M., BEAUTRAIS, A. L. & SILVA, P. A. 1982. Breast-feeding and cognitive development in the first seven years of life. *Soc Sci Med*, 16, 1705-1708.
- FIDLER, N. & KOLETZKO, B. 2000. The fatty acid composition of human colostrum. *Eur J Nutr*, 39, 31-37.
- FLAK, A. L., SU, S., BERTRAND, J., DENNY, C. H., KESMODEL, U. S. & COGSWELL, M. E. 2013. The Association of Mild, Moderate, and Binge Prenatal Alcohol Exposure and Child Neuropsychological Outcomes: A Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res*.
- FLAMANT, C., BRANGER, B., NGUYEN THE TICH, S., DE LA ROCHEBROCHARD, E., SAVAGNER, C., BERLIE, I. & ROZE, J. C. 2011. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One*, 6, e20004.
- FLOREY, C. D., LEECH, A. M. & BLACKHALL, A. 1995. Infant feeding and mental and motor development at 18 months of age in first born singletons. *Int J Epidemiol*, 24 Suppl 1, S21-26.
- FORNS, J., VEGAS, O., JULVEZ, J., GARCIA-ESTEBAN, R., RIVERA, M., LERTXUNDI, N., GUXENS, M., FANO, E., FERRER, M. & GRELLIER, J. 2013. Association between Child Cortisol Levels in Saliva and Neuropsychological Development during the Second Year of Life. *Stress and Health*.

## Bibliographie

- FOROUSHANI, A. R., MOHAMMAD, K., MAHMOODI, M. & SIASSI, F. 2010. Effect of breastfeeding on cognitive performance in a British birth cohort. *East Mediterr Health J*, 16, 202-208.
- FREIRE, C., RAMOS, R., LOPEZ-ESPINOSA, M. J., DIEZ, S., VIOQUE, J., BALLESTER, F. & FERNANDEZ, M. F. 2010. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environ Res*, 110, 96-104.
- FRITSCHKE, K. L. 2008. Too much linoleic acid promotes inflammation-doesn't it? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 79, 173-175.
- GALE, C. R. & MARTYN, C. N. 1996. Breastfeeding, dummy use, and adult intelligence. *Lancet*, 347, 1072-1075.
- GALE, C. R., MARRIOTT, L. D., MARTYN, C. N., LIMOND, J., INSKIP, H. M., GODFREY, K. M., LAW, C. M., COOPER, C., WEST, C., ROBINSON, S. M. & GROUP FOR SOUTHAMPTON WOMEN'S SURVEY, S. 2010. Breastfeeding, the use of docosahexaenoic acid-fortified formulas in infancy and neuropsychological function in childhood. *Arch Dis Child*, 95, 174-179.
- GALEA, S. & TRACY, M. 2007. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol*, 17, 643-653.
- GARCIA, C., MILLET, V., COSTE, T. C., MIMOUN, M., RIDET, A., ANTONA, C., SIMEONI, U. & ARMAND, M. 2011. French mothers' milk deficient in DHA contains phospholipid species of potential interest for infant development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 53, 206-212.
- GEORGIEFF, M. K. 2007. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*, 85, 614S-620S.
- GERMAN, J. B. 2011. Dietary lipids from an evolutionary perspective: sources, structures and functions. *Matern Child Nutr*, 7 Suppl 2, 2-16.
- GHYS, A., BAKKER, E., HORNSTRA, G. & VAN DEN HOUT, M. 2002. Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev*, 69, 83-90.
- GIBSON-DAVIS, C. M. & BROOKS-GUNN, J. 2006. Breastfeeding and verbal ability of 3-year-olds in a multicity sample. *Pediatrics*, 118, e1444-1451.
- GIL-SANCHEZ, A., KOLETZKO, B. & LARQUE, E. 2012. Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 15, 265-272.
- GOMEZ-SANCHIZ, M., CANETE, R., RODERO, I., BAEZA, J. E. & AVILA, O. 2003. Influence of breast-feeding on mental and psychomotor development. *Clin Pediatr (Phila)*, 42, 35-42.
- GOULD, J. F., SMITHERS, L. G. & MAKRIDES, M. 2013. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 97, 531-544.
- GOYER, R. A. 1993. Lead toxicity: current concerns. *Environ Health Perspect*, 100, 177-187.
- GRANDJEAN, P., WEIHE, P., WHITE, R. F., DEBES, F., ARAKI, S., YOKOYAMA, K., MURATA, K., SORENSEN, N., DAHL, R. & JORGENSEN, P. J. 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 19, 417-428.

- GRANTHAM-MCGREGOR, S., CHEUNG, Y. B., CUETO, S., GLEWWE, P., RICHTER, L., STRUPP, B. & INTERNATIONAL CHILD DEVELOPMENT STEERING, G. 2007. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*, 369, 60-70.
- GREENE, L. C., LUCAS, A., LIVINGSTONE, M. B., HARLAND, P. S. & BAKER, B. A. 1995. Relationship between early diet and subsequent cognitive performance during adolescence. *Biochem Soc Trans*, 23, 376S.
- GREENLAND, S. 2011. Null misinterpretation in statistical testing and its impact on health risk assessment. *Prev Med*, 53, 225-228.
- GROEN-BLOKHUIS, M. M., FRANIC, S., VAN BEIJSTERVELDT, C. E., DE GEUS, E., BARTELS, M., DAVIES, G. E., EHLLI, E. A., XIAO, X., SCHEET, P. A., ALTHOFF, R., HUDZIAK, J. J., MIDDELDORP, C. M. & BOOMSMA, D. I. 2013. A prospective study of the effects of breastfeeding and FADS2 polymorphisms on cognition and hyperactivity/attention problems. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 162B, 457-465.
- GRYNBERG, A. 2005. Hypertension prevention: from nutrients to (fortified) foods to dietary patterns. Focus on fatty acids. *J Hum Hypertens*, 19 Suppl 3, S25-33.
- GUESNET, P., ANTOINE, J. M., ROCHETTE DE LEMPDES, J. B., GALENT, A. & DURAND, G. 1993. Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr*, 47, 700-710.
- GULDNER, L., MONFORT, C., ROUGET, F., GARLANTEZEC, R. & CORDIER, S. 2007. Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health*, 6, 33.
- GUSTAFSSON, P. A., DUCHEN, K., BIRBERG, U. & KARLSSON, T. 2004. Breastfeeding, very long polyunsaturated fatty acids (PUFA) and IQ at 6 1/2 years of age. *Acta Paediatr*, 93, 1280-1287.
- GUXENS, M., MENDEZ, M. A., MOLTO-PUIGMARTI, C., JULVEZ, J., GARCIA-ESTEBAN, R., FORNS, J., FERRER, M., VRIJHEID, M., LOPEZ-SABATER, M. C. & SUNYER, J. 2011. Breastfeeding, long-chain polyunsaturated fatty acids in colostrum, and infant mental development. *Pediatrics*, 128, e880-889.
- HACKMAN, D. A. & FARAH, M. J. 2009. Socioeconomic status and the developing brain. *Trends Cogn Sci*, 13, 65-73.
- HAGGARTY, P. 2010. Fatty acid supply to the human fetus. *Annu Rev Nutr*, 30, 237-255.
- HANSCOMBE, K. B., TRZASKOWSKI, M., HAWORTH, C. M., DAVIS, O. S., DALE, P. S. & PLOMIN, R. 2012. Socioeconomic status (SES) and children's intelligence (IQ): in a UK-representative sample SES moderates the environmental, not genetic, effect on IQ. *PLoS One*, 7, e30320.
- HARRIS, W. S., CONNOR, W. E. & LINDSEY, S. 1984. Will dietary omega-3 fatty acids change the composition of human milk? *Am J Clin Nutr*, 40, 780-785.
- HARSLOF, L. B., LARSEN, L. H., RITZ, C., HELLGREN, L. I., MICHAELSEN, K. F., VOGEL, U. & LAURITZEN, L. 2013. FADS genotype and diet are important determinants of DHA status: a cross-sectional study in Danish infants. *Am J Clin Nutr*, 97, 1403-1410.

- HART, S., BOYLAN, L. M., CARROLL, S., MUSICK, Y. A. & LAMPE, R. M. 2003. Brief report: breast-fed one-week-olds demonstrate superior neurobehavioral organization. *J Pediatr Psychol*, 28, 529-534.
- HARZER, G., HAUG, M., DIETERICH, I. & GENTNER, P. R. 1983. Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day. *Am J Clin Nutr*, 37, 612-621.
- HELLAND, I. B., SAUGSTAD, O. D., SMITH, L., SAAREM, K., SOLVOLL, K., GANES, T. & DREVON, C. A. 2001. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*, 108, E82.
- HELLAND, I. B., SMITH, L., SAAREM, K., SAUGSTAD, O. D. & DREVON, C. A. 2003. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111, e39-44.
- HELLAND, I. B., SMITH, L., BLOMEN, B., SAAREM, K., SAUGSTAD, O. D. & DREVON, C. A. 2008. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics*, 122, e472-479.
- HERBA, C. M., ROZA, S., GOVAERT, P., HOFMAN, A., JADDOE, V., VERHULST, F. C. & TIEMEIER, H. 2013. Breastfeeding and early brain development: the Generation R study. *Matern Child Nutr*, 9, 332-349.
- HERCBERG, S., CHAT-YUNG, S. & CHAULIA, M. 2008. The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health*, 53, 68-77.
- HEUDE, B., DUCIMETIERE, P., BERR, C. & STUDY, E. V. A. 2003. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr*, 77, 803-808.
- HIBBELN, J. R., DAVIS, J. M., STEER, C., EMMETT, P., ROGERS, I., WILLIAMS, C. & GOLDING, J. 2007. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*, 369, 578-585.
- HILL, A. B. 1965. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*, 58, 295-300.
- HOEFER, C. & HARDY, M. C. 1929. Later Development of Breastfed and Artificially Fed Infants: Comparison of Physical and Mental Growth. *J Am Med Assoc*, 92, 615-620.
- HOLME, A., MACARTHUR, C. & LANCASHIRE, R. 2010. The effects of breastfeeding on cognitive and neurological development of children at 9 years. *Child Care Health Dev*, 36, 583-590.
- HORNSTRA, G. 2000. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 1262s-1269s.
- HORTA, B. L., BAS, A., BHARGAVA, S. K., FALL, C. H., FERANIL, A., DE KADT, J., MARTORELL, R., RICHTER, L. M., STEIN, A. D., VICTORA, C. G. & GROUP, C. 2013. Infant feeding and school attainment in five cohorts from low- and middle-income countries. *PLoS One*, 8, e71548.
- HORWOOD, L. J. & FERGUSON, D. M. 1998. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics*, 101, E9.
- HORWOOD, L. J., DARLOW, B. A. & MOGRIDGE, N. 2001. Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 84, F23-27.

- HSIEH, A. T. & BRENNAN, J. T. 2009. Dietary docosahexaenoic acid but not arachidonic acid influences central nervous system fatty acid status in baboon neonates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81, 105-110.
- HUANG, C., MARTORELL, R., REN, A. & LI, Z. 2013. Cognition and behavioural development in early childhood: the role of birth weight and postnatal growth. *Int J Epidemiol*, 42, 160-171.
- INNIS, S. M., NELSON, C. M., LWANGA, D., RIOUX, F. M. & WASLEN, P. 1996. Feeding formula without arachidonic acid and docosahexaenoic acid has no effect on preferential looking acuity or recognition memory in healthy full-term infants at 9 mo of age. *Am J Clin Nutr*, 64, 40-46.
- INNIS, S. M. 2000. Essential fatty acids in infant nutrition: lessons and limitations from animal studies in relation to studies on infant fatty acid requirements. *Am J Clin Nutr*, 71, 238S-244S.
- INNIS, S. M. 2011. Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition. *Adv Nutr*, 2, 275-283.
- ISAACS, E. B., FISCHL, B. R., QUINN, B. T., CHONG, W. K., GADIAN, D. G. & LUCAS, A. 2010. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res*, 67, 357-362.
- ISAACS, E. B., ROSS, S., KENNEDY, K., WEAVER, L. T., LUCAS, A. & FEWTRELL, M. S. 2011. 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics*, 128, e890-898.
- JACOBSON, J. L. & JACOBSON, S. W. 1996. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*, 335, 783-789.
- JACOBSON, S. W. & JACOBSON, J. L. 1992. Breastfeeding and intelligence. *Lancet*, 339, 926.
- JACOBSON, S. W., CHIODO, L. M. & JACOBSON, J. L. 1999. Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year-old children. *Pediatrics*, 103, e71.
- JAIN, A., CONCATO, J. & LEVENTHAL, J. M. 2002. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics*, 109, 1044-1053.
- JEDRYCHOWSKI, W., PERERA, F., JANKOWSKI, J., BUTSCHER, M., MROZ, E., FLAK, E., KAIM, I., LISOWSKA-MISZCZYK, I., SKARUPA, A. & SOWA, A. 2012. Effect of exclusive breastfeeding on the development of children's cognitive function in the Krakow prospective birth cohort study. *Eur J Pediatr*, 171, 151-158.
- JIANG, M., FOSTER, E. M. & GIBSON-DAVIS, C. M. 2011. Breastfeeding and the child cognitive outcomes: a propensity score matching approach. *Matern Child Health J*, 15, 1296-1307.
- JING, H., GILCHRIST, J. M., BADGER, T. M. & PIVIK, R. T. 2010. A longitudinal study of differences in electroencephalographic activity among breastfed, milk formula-fed, and soy formula-fed infants during the first year of life. *Early Hum Dev*, 86, 119-125.
- JOHNSON, D. L., SWANK, P. R., HOWIE, V. M., BALDWIN, C. D. & OWEN, M. 1996. Breast feeding and children's intelligence. *Psychol Rep*, 79, 1179-1185.
- JOSSE, D. 1997. *Brunet-Lézine Révisé: Echelle de développement psychomoteur de la première enfance*, Éd. et applications psychologiques.

- JULVEZ, J., GUXENS, M., CARLIN, A. E., FORNS, J., MENDEZ, M., TURNER, M. C. & SUNYER, J. 2013. A cohort study on full breastfeeding and child neuropsychological development: the role of maternal social, psychological, and nutritional factors. *Dev Med Child Neurol*.
- KAFOURI, S., KRAMER, M., LEONARD, G., PERRON, M., PIKE, B., RICHER, L., TORO, R., VEILLETTE, S., PAUSOVA, Z. & PAUS, T. 2013. Breastfeeding and brain structure in adolescence. *Int J Epidemiol*, 42, 150-159.
- KEIM, S. A., DANIELS, J. L., SIEGA-RIZ, A. M., HERRING, A. H., DOLE, N. & SCHEIDT, P. C. 2012. Breastfeeding and long-chain polyunsaturated fatty acid intake in the first 4 post-natal months and infant cognitive development: an observational study. *Matern Child Nutr*, 8, 471-482.
- KENT, J. C., HEPWORTH, A. R., SHERRIFF, J. L., COX, D. B., MITOULAS, L. R. & HARTMANN, P. E. 2013. Longitudinal changes in breastfeeding patterns from 1 to 6 months of lactation. *Breastfeed Med*, 8, 401-407.
- KERN, S. 2003. *Le compte-rendu parental au service de l'évaluation de la production lexicale des enfants français entre 16 et 30 mois*, Paris, France, Union nationale pour le développement de la recherche et de l'information en orthophonie.
- KERN, S., LANGUE, J., ZESIGER, P. & BOVET, F. 2010. Adaptations françaises des versions courtes des inventaires du développement communicatif de MacArthur-Bates. *ANAE. Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant*, 22, 217-228.
- KOLETZKO, B., BAKER, S., CLEGHORN, G., NETO, U. F., GOPALAN, S., HERNELL, O., HOCK, Q. S., JIRAPINYO, P., LONNERDAL, B., PENCHARZ, P., PZYREMBEL, H., RAMIREZ-MAYANS, J., SHAMIR, R., TURCK, D., YAMASHIRO, Y. & ZONG-YI, D. 2005. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41, 584-599.
- KOLETZKO, B., LATTKA, E., ZEILINGER, S., ILLIG, T. & STEER, C. 2011. Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster predict amounts of red blood cell docosahexaenoic and other polyunsaturated fatty acids in pregnant women: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Am J Clin Nutr*, 93, 211-219.
- KORKMAN, M., KIRK, U. & KEMP, S. 1998. *NEPSY: A developmental neuropsychological assessment*, Psychological Corporation.
- KORKMAN, M., KIRK, U. & KEMP, S. L. 2003. NEPSY, bilan neuropsychologique de l'enfant. *Adaptation française*. Paris: ECPA.
- KRAMER, M. S., CHALMERS, B., HODNETT, E. D., SEVKOVSKAYA, Z., DZIKOVICH, I., SHAPIRO, S., COLLET, J. P., VANILOVICH, I., MEZEN, I., DUCRUET, T., SHISHKO, G., ZUBOVICH, V., MKNUIK, D., GLUCHANINA, E., DOMBROVSKIY, V., USTINOVITCH, A., KOT, T., BOGDANOVICH, N., OVCHINIKOVA, L., HELSING, E. & GROUP, P. S. 2001. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*, 285, 413-420.
- KRAMER, M. S., ABOUD, F., MIRONOVA, E., VANILOVICH, I., PLATT, R. W., MATUSH, L., IGUMNOV, S., FOMBONNE, E., BOGDANOVICH, N., DUCRUET, T., COLLET, J. P., CHALMERS, B., HODNETT, E., DAVIDOVSKY, S., SKUGAREVSKY, O., TROFIMOVICH, O., KOZLOVA, L., SHAPIRO, S. & PROMOTION OF BREASTFEEDING INTERVENTION TRIAL STUDY, G. 2008. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 578-584.

- KRIS-ETHERTON, P. M., INNIS, S., ASSOCIATION, A. D. & CANADA, D. o. 2007. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc*, 107, 1599-1611.
- KUIPERS, R. S., LUXWOLDA, M. F., DIJCK-BROUWER, D. A. & MUSKIET, F. A. 2012a. Fatty acid compositions of preterm and term colostrum, transitional and mature milks in a sub-Saharan population with high fish intakes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 86, 201-207.
- KUIPERS, R. S., LUXWOLDA, M. F., OFFRINGA, P. J., BOERSMA, E. R., DIJCK-BROUWER, D. A. & MUSKIET, F. A. 2012b. Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 86, 13-20.
- LAPILLONNE, A., PICAUD, J. C., CHIROUZE, V., GOUDABLE, J., REYGROBELLET, B., CLARIS, O. & SALLE, B. 2000. The Use of Low-EPA Fish Oil for Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation of Preterm Infants. *Pediatr Res*, 48, 835-841.
- LARROQUE, B., KAMINSKI, M., DEHAENE, P., SUBTIL, D. & QUERLEU, D. 2000. Prenatal alcohol exposure and signs of minor neurological dysfunction at preschool age. *Dev Med Child Neurol*, 42, 508-514.
- LARROQUE, B., ANCEL, P. Y., MARRET, S., MARCHAND, L., ANDRE, M., ARNAUD, C., PIERRAT, V., ROZE, J. C., MESSER, J., THIRIEZ, G., BURGUET, A., PICAUD, J. C., BREART, G. & KAMINSKI, M. 2008. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*, 371, 813-820.
- LASSEK, W. D. & GAULIN, S. J. 2013. Maternal milk DHA content predicts cognitive performance in a sample of 28 nations. *Matern Child Nutr*.
- LATTKA, E., RZEHAK, P., SZABO, E., JAKOBIK, V., WECK, M., WEYERMANN, M., GRALLERT, H., ROTHENBACHER, D., HEINRICH, J., BRENNER, H., DECSI, T., ILLIG, T. & KOLETZKO, B. 2011. 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*, 93, 382-391.
- LATTKA, E., KLOPP, N., DEMMELMAIR, H., KLINGLER, M., HEINRICH, J. & KOLETZKO, B. 2012. Genetic variations in polyunsaturated fatty acid metabolism--implications for child health? *Ann Nutr Metab*, 60 Suppl 3, 8-17.
- LATTKA, E., KOLETZKO, B., ZEILINGER, S., HIBBELN, J. R., KLOPP, N., RING, S. M. & STEER, C. D. 2013. Umbilical cord PUFA are determined by maternal and child fatty acid desaturase (FADS) genetic variants in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Br J Nutr*, 109, 1196-1210.
- LAWLOR, D. A., NAJMAN, J. M., BATTY, G. D., O'CALLAGHAN, M. J., WILLIAMS, G. M. & BOR, W. 2006. Early life predictors of childhood intelligence: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 20, 148-162.
- LAWLOR, D. A., HARBORD, R. M., STERNE, J. A., TIMPSON, N. & DAVEY SMITH, G. 2008. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med*, 27, 1133-1163.
- LEBLANC, J. C., SIROT, V., VOLATIER, J. L. & BEMRAH-AOUACHRIA, N. 2006. CALIPSO - Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces,

- polluants et oméga 3. *Rapport d'étude Afssa, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, INRA*, 106.
- LI, X., WONG, W., LAMOUREUX, E. L. & WONG, T. Y. 2012. Are linear regression techniques appropriate for analysis when the dependent (outcome) variable is not normally distributed? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53, 3082-3083.
- LUCAS, A., MORLEY, R., COLE, T. J., GORE, S. M., DAVIS, J. A., BAMFORD, M. F. & DOSSETOR, J. F. 1989. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. *Arch Dis Child*, 64, 1570-1578.
- LUCAS, A., MORLEY, R., COLE, T. J., LISTER, G. & LEESON-PAYNE, C. 1992. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*, 339, 261-264.
- LUCAS, A., MORLEY, R., COLE, T. J. & GORE, S. M. 1994. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 70, F141-146.
- LUCAS, A., MORLEY, R. & COLE, T. J. 1998. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*, 317, 1481-1487.
- LUCAS, A., STAFFORD, M., MORLEY, R., ABBOTT, R., STEPHENSON, T., MACFADYEN, U., ELIAS-JONES, A. & CLEMENTS, H. 1999. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomised trial. *Lancet*, 354, 1948-1954.
- MAHAFFEY, K. R., SUNDERLAND, E. M., CHAN, H. M., CHOI, A. L., GRANDJEAN, P., MARIEN, K., OKEN, E., SAKAMOTO, M., SCHOENY, R., WEIHE, P., YAN, C. H. & YASUTAKE, A. 2011. Balancing the benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids and the risks of methylmercury exposure from fish consumption. *Nutr Rev*, 69, 493-508.
- MAKRIDES, M., NEUMANN, M. A., BYARD, R. W., SIMMER, K. & GIBSON, R. A. 1994. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr*, 60, 189-194.
- MAKRIDES, M., NEUMANN, M., SIMMER, K., PATER, J. & GIBSON, R. 1995. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet*, 345, 1463-1468.
- MAKRIDES, M., GIBSON, R. A., MCPHEE, A. J., YELLAND, L., QUINLIVAN, J., RYAN, P. & TEAM, D. O. I. 2010. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304, 1675-1683.
- MALLOY, M. H. & BERENDES, H. 1998. Does breast-feeding influence intelligence quotients at 9 and 10 years of age? *Early Hum Dev*, 50, 209-217.
- MARSH, D. O., CLARKSON, T. W., COX, C., MYERS, G. J., AMIN-ZAKI, L. & AL-TIKRITI, S. a. 1987. Fetal methylmercury poisoning: relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Archives of neurology*, 44, 1017.
- MARTIN, J. C., NIYONGABO, T., MOREAU, L., ANTOINE, J. M., LANSON, M., BERGER, C., LAMISSE, F., BOUGNOUX, P. & COUET, C. 1991. Essential fatty acid composition of human colostrum triglycerides: its relationship with adipose tissue composition. *Am J Clin Nutr*, 54, 829-835.
- MARTIN, J. C., BOUGNOUX, P., FIGNON, A., THERET, V., ANTOINE, J. M., LAMISSE, F. & COUET, C. 1993. Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr*, 58, 653-659.

- MARTIN, N. W., BENYAMIN, B., HANSELL, N. K., MONTGOMERY, G. W., MARTIN, N. G., WRIGHT, M. J. & BATES, T. C. 2011. Cognitive Function in Adolescence: Testing for Interactions Between Breast-Feeding and FADS2 Polymorphisms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50, 55-62.
- MCCRORY, C. & LAYTE, R. 2011. The effect of breastfeeding on children's educational test scores at nine years of age: results of an Irish cohort study. *Soc Sci Med*, 72, 1515-1521.
- MCCRORY, C. & MURRAY, A. 2012. The Effect of Breastfeeding on Neuro-Development in Infancy. *Matern Child Health J*.
- MCNAUGHTON, S. A., HUGHES, M. C. & MARKS, G. C. 2007. Validation of a FFQ to estimate the intake of PUFA using plasma phospholipid fatty acids and weighed foods records. *Br J Nutr*, 97, 561-568.
- MENDEZ, M. A., TORRENT, M., JULVEZ, J., RIBAS-FITO, N., KOGEVINAS, M. & SUNYER, J. 2009. Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutr*, 12, 1702-1710.
- MITOULAS, L. R., KENT, J. C., COX, D. B., OWENS, R. A., SHERRIFF, J. L. & HARTMANN, P. E. 2002a. Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24h and throughout the first year of lactation. *British Journal of Nutrition*, 88, 29-37.
- MITOULAS, L. R., KENT, J. C., COX, D. B., OWENS, R. A., SHERRIFF, J. L. & HARTMANN, P. E. 2002b. Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24h and throughout the first year of lactation. *British Journal of Nutrition*, 88, 29.
- MOLTO-PUIGMARTI, C., PLAT, J., MENSINK, R. P., MULLER, A., JANSEN, E., ZEEGERS, M. P. & THIJS, C. 2010. FADS1 FADS2 gene variants modify the association between fish intake and the docosahexaenoic acid proportions in human milk. *Am J Clin Nutr*, 91, 1368-1376.
- MOLTÓ-PUIGMARTÍ, C., CASTELLOTE, A. I., CARBONELL-ESTRANY, X. & LÓPEZ-SABATER, M. C. 2011. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clin Nutr*, 30, 116-123.
- MORALES, E., BUSTAMANTE, M., GONZALEZ, J. R., GUXENS, M., TORRENT, M., MENDEZ, M., GARCIA-ESTEBAN, R., JULVEZ, J., FORNS, J., VRIJHEID, M., MOLTO-PUIGMARTI, C., LOPEZ-SABATER, C., ESTIVILL, X. & SUNYER, J. 2011. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One*, 6, e17181.
- MORLEY, R., COLE, T. J., POWELL, R. & LUCAS, A. 1988. Mother's choice to provide breast milk and developmental outcome. *Arch Dis Child*, 63, 1382-1385.
- MORROW-TLUCAK, M., HAUDE, R. H. & ERNHART, C. B. 1988. Breastfeeding and cognitive development in the first 2 years of life. *Soc Sci Med*, 26, 635-639.
- MORTENSEN, E. L., MICHAELSEN, K. F., SANDERS, S. A. & REINISCH, J. M. 2002. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA*, 287, 2365-2371.
- MUKHERJEE, P. K., MARCHESELLI, V. L., SERHAN, C. N. & BAZAN, N. G. 2004. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 8491-8496.
- MYERS, G. J., DAVIDSON, P. W., COX, C., SHAMLAYE, C. F., PALUMBO, D., CERNICHIARI, E., SLOANE-REEVES, J., WILDING, G. E., KOST, J., HUANG, L. S. & CLARKSON, T. W. 2003. Prenatal methylmercury

- exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet*, 361, 1686-1692.
- NEURINGER, M., CONNOR, W. E., LIN, D. S., BARSTAD, L. & LUCK, S. 1986. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 4021-4025.
- NEURINGER, M. & CONNOR, W. E. 1986. n-3 fatty acids in the brain and retina: evidence for their essentiality. *Nutr Rev*, 44, 285-294.
- NIEMELA, A. & JARVENPAA, A. L. 1996. Is breastfeeding beneficial and maternal smoking harmful to the cognitive development of children? *Acta Paediatr*, 85, 1202-1206.
- NILSEN, R. M., VOLLSET, S. E., GJESSING, H. K., SKJAERVEN, R., MELVE, K. K., SCHREUDER, P., ALSAKER, E. R., HAUG, K., DALTVEIT, A. K. & MAGNUS, P. 2009. Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23, 597-608.
- NOHR, E. A., FRYDENBERG, M., HENRIKSEN, T. B. & OLSEN, J. 2006. Does low participation in cohort studies induce bias? *Epidemiology*, 17, 413-418.
- NOVAK, E. M., DYER, R. A. & INNIS, S. M. 2008. High dietary omega-6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. *Brain Res*, 1237, 136-145.
- NUNES, G., BRAGA, L. W., ROSSI, L., LAWISCH, V. L., NUNES, L. G. & DELLATOLAS, G. 2008. Hand skill assessment with a reduced version of the Peg Moving Task (PMT-5) in children: normative data and application in children with cerebral palsy. *Arch Clin Neuropsychol*, 23, 87-101.
- ODDY, W. H., KENDALL, G. E., BLAIR, E., DE KLERK, N. H., STANLEY, F. J., LANDAU, L. I., SILBURN, S. & ZUBRICK, S. 2003. Breast feeding and cognitive development in childhood: a prospective birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 17, 81-90.
- ODDY, W. H., LI, J., WHITEHOUSE, A. J., ZUBRICK, S. R. & MALACOVA, E. 2011a. Breastfeeding duration and academic achievement at 10 years. *Pediatrics*, 127, e137-145.
- ODDY, W. H., ROBINSON, M., KENDALL, G. E., LI, J., ZUBRICK, S. R. & STANLEY, F. J. 2011b. Breastfeeding and early child development: a prospective cohort study. *Acta Paediatr*, 100, 992-999.
- OKEN, E. & BELLINGER, D. C. 2008. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20, 178-183.
- OKEN, E., RADESKY, J. S., WRIGHT, R. O., BELLINGER, D. C., AMARASIRIWARDENA, C. J., KLEINMAN, K. P., HU, H. & GILLMAN, M. W. 2008a. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol*, 167, 1171-1181.
- OKEN, E., OSTERDAL, M. L., GILLMAN, M. W., KNUDSEN, V. K., HALLDORSSON, T. I., STROM, M., BELLINGER, D. C., HADDERS-ALGRA, M., MICHAELSEN, K. F. & OLSEN, S. F. 2008b. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*, 88, 789-796.
- OKEN, E., CHOI, A. L., KARAGAS, M. R., MARIEN, K., RHEINBERGER, C. M., SCHOENY, R., SUNDERLAND, E. & KORRICK, S. 2012. Which fish should I eat? Perspectives influencing fish consumption choices. *Environ Health Perspect*, 120, 790-798.

- OMRAN, A. R. 1971. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*, 49, 509-538.
- OSTHOFF, G., HUGO, A., DE WIT, M., NGUYEN, T. P. & SEIER, J. 2009. Milk composition of captive vervet monkey (*Chlorocebus pygerythrus*) and rhesus macaque (*Macaca mulatta*) with observations on gorilla (*Gorilla gorilla gorilla*) and white handed gibbon (*Hylobates lar*). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 152, 332-338.
- OTTO, S. J., HOUWELINGEN, A. C., ANTAL, M., MANNINEN, A., GODFREY, K., LOPEZ-JARAMILLO, P. & HORNSTRA, G. 1997. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr*, 51, 232-242.
- OUNSTED, M., MOAR, V. A., COCKBURN, J. & REDMAN, C. W. 1984. Factors associated with the intellectual ability of children born to women with high risk pregnancies. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288, 1038-1041.
- PAINE, B. J., MAKRIDES, M. & GIBSON, R. A. 1999. Duration of breast-feeding and Bayley's Mental Developmental Index at 1 year of age. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 35, 82-85.
- PATEL, R., OKEN, E., BOGDANOVICH, N., MATUSH, L., SEVKOVSKAYA, Z., CHALMERS, B., HODNETT, E. D., VILCHUCK, K., KRAMER, M. S. & MARTIN, R. M. 2013. Cohort Profile: The Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT). *Int J Epidemiol*.
- PATTERSON, E., WALL, R., FITZGERALD, G. F., ROSS, R. P. & STANTON, C. 2012. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *Journal of nutrition and metabolism*, 2012, 539426.
- PLOMIN, R., OWEN, M. J. & MCGUFFIN, P. 1994. The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264, 1733-1739.
- POLLOCK, J. I. 1989. Mother's choice to provide breast milk and developmental outcome. *Arch Dis Child*, 64, 763-764.
- POLLOCK, J. I. 1994. Long-term associations with infant feeding in a clinically advantaged population of babies. *Dev Med Child Neurol*, 36, 429-440.
- POPKIN, B. M. 2004. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr Rev*, 62, S140-143.
- QAWASMI, A., LANDEROS-WEISENBERGER, A. & BLOCH, M. H. 2013. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics*, 131, e262-272.
- QUIGLEY, M. A., HOCKLEY, C., CARSON, C., KELLY, Y., RENFREW, M. J. & SACKER, A. 2012a. Breastfeeding is associated with improved child cognitive development: a population-based cohort study. *J Pediatr*, 160, 25-32.
- QUIGLEY, M. A., POULSEN, G., BOYLE, E., WOLKE, D., FIELD, D., ALFIREVIC, Z. & KURINCZUK, J. J. 2012b. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97, F167-173.
- QUINN, P. J., O'CALLAGHAN, M., WILLIAMS, G. M., NAJMAN, J. M., ANDERSEN, M. J. & BOR, W. 2001. The effect of breastfeeding on child development at 5 years: a cohort study. *J Paediatr Child Health*, 37, 465-469.

## Bibliographie

- RAMSDEN, S., RICHARDSON, F. M., JOSSE, G., THOMAS, M. S., ELLIS, C., SHAKESHAFT, C., SEGHER, M. L. & PRICE, C. J. 2011. Verbal and non-verbal intelligence changes in the teenage brain. *Nature*, 479, 113-116.
- RAMUS, F. & FISHER, S. E. 2009. Genetics of language. *The cognitive neurosciences IV*, 855-872.
- RAO, M. R., HEDIGER, M. L., LEVINE, R. J., NAFICY, A. B. & VIK, T. 2002. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*, 91, 267-274.
- RICHARDS, M., WADSWORTH, M., RAHIMI-FOROUSHANI, A., HARDY, R., KUH, D. & PAUL, A. 1998. Infant nutrition and cognitive development in the first offspring of a national UK birth cohort. *Dev Med Child Neurol*, 40, 163-167.
- ROCQUELIN, G., TAPSOBA, S., DOP, M. C., MBEMBA, F., TRAISSAC, P. & MARTIN-PREVEL, Y. 1998. Lipid content and essential fatty acid (EFA) composition of mature Congolese breast milk are influenced by mothers' nutritional status: impact on infants' EFA supply. *Eur J Clin Nutr*, 52, 164-171.
- RODGERS, B. 1978. Feeding in infancy and later ability and attainment: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol*, 20, 421-426.
- ROGAN, W. J. & GLADEN, B. C. 1993. Breast-feeding and cognitive development. *Early Hum Dev*, 31, 181-193.
- ROTHMAN, K. J. 1990. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1, 43-46.
- ROZÉ, J. C., DARMAUN, D., BOQUIEN, C. Y., FLAMANT, C., PICAUD, J. C., SAVAGNER, C., CLARIS, O., LAPILLONNE, A., MITANCHEZ, D., BRANGER, B., SIMEONI, U., KAMINSKI, M. & ANCEL, P. Y. 2012. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*, 2, e000834.
- RUAN, C., LIU, X., MAN, H., MA, X., LU, G., DUAN, G., DEFRANCESCO, C. A. & CONNOR, W. E. 1995. Milk composition in women from five different regions of China: the great diversity of milk fatty acids. *J Nutr*, 125, 2993-2998.
- RUMP, P., OTTO, S. J. & HORNSTRA, G. 2001. Leptin and phospholipid-esterified docosahexaenoic acid concentrations in plasma of women: observations during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Nutr*, 55, 244-251.
- SABEL, K. G., STRANDVIK, B., PETZOLD, M. & LUNDQVIST-PERSSON, C. 2012. Motor, mental and behavioral developments in infancy are associated with fatty acid pattern in breast milk and plasma of premature infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 86, 183-188.
- SACHS, J. D. & MCARTHUR, J. W. 2005. The Millennium Project: a plan for meeting the Millennium Development Goals. *Lancet*, 365, 347-353.
- SACKER, A., QUIGLEY, M. A. & KELLY, Y. J. 2006. Breastfeeding and developmental delay: findings from the millennium cohort study. *Pediatrics*, 118, e682-689.
- SALA-VILA, A., CASTELLOTE, A. I., RODRIGUEZ-PALMERO, M., CAMPOY, C. & LOPEZ-SABATER, M. C. 2005. Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): changes during lactation. *Nutrition*, 21, 467-473.

- SALANAVE, B., DE LAUNAY, C., GUERRISI, C. & CASTETBON, K. 2012. Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant. Résultats de l'étude Épifane. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 34.
- SALEM, N., WEGHER, B., MENA, P. & UAUY, R. 1996. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 49-54.
- SALEM, N., Jr., LITMAN, B., KIM, H. Y. & GAWRISCH, K. 2001. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids*, 36, 945-959.
- SCHONHAUT, L., ARMIJO, I., SCHONSTEDT, M., ALVAREZ, J. & CORDERO, M. 2013. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics*, 131, e1468-1474.
- SCHULZ, L. C. 2010. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 16757-16758.
- SCHULZKE, S. M., PATOLE, S. K. & SIMMER, K. 2011. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000375.
- SCOPESE, F., CIANGHEROTTI, S., LANTIERI, P. B., RISSO, D., BERTINI, I., CAMPONE, F., PEDROTTI, A., BONACCI, W. & SERRA, G. 2001. Maternal dietary PUFAs intake and human milk content relationships during the first month of lactation. *Clin Nutr*, 20, 393-397.
- SILVA, A. A., MEHTA, Z. & O'CALLAGHAN, F. J. 2006. Duration of breast feeding and cognitive function: Population based cohort study. *Eur J Epidemiol*, 21, 435-441.
- SILVA, P. A., BUCKFIELD, P. & SPEARS, G. F. 1978. Some maternal and child developmental characteristics associated with breast feeding: a report from the Dunedin Multidisciplinary Child Development Study. *Aust Paediatr J*, 14, 265-268.
- SIMMER, K., PATOLE, S. K. & RAO, S. C. 2011. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000376.
- SIMOPOULOS, A. P. 1999. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 70, 560S-569S.
- SIMOPOULOS, A. P. 2008. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*, 233, 674-688.
- SIMOPOULOS, A. P. 2011a. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet*, 102, 10-21.
- SIMOPOULOS, A. P. 2011b. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol*, 44, 203-215.
- SKIBIEL, A. L., DOWNING, L. M., ORR, T. J. & HOOD, W. R. 2013. The evolution of the nutrient composition of mammalian milks. *The Journal of animal ecology*.
- SQUIRES, J., BRICKER, D. & POTTER, L. 1997. Revision of a parent-completed development screening tool: Ages and Stages Questionnaires. *J Pediatr Psychol*, 22, 313-328.
- SQUIRES, J., POTTER, L. & BRICKER, D. 1999. *The ASQ user's guide for the Ages and Stages Questionnaires: A Parent-Completed Child-Monitoring System*, Baltimore, Maryland, Paul H. Brookes Publishing Co Inc.

## Bibliographie

- STANDL, M., LATTKA, E., STACH, B., KOLETZKO, S., BAUER, C. P., VON BERG, A., BERDEL, D., KRAMER, U., SCHAAF, B., RODER, S., HERBARTH, O., BUYKEN, A., DROGIES, T., THIERY, J., KOLETZKO, B., HEINRICH, J., GINIPLUS STUDY GROUP & LISAPLUS STUDY GROUP 2012. FADS1 FADS2 gene cluster, PUFA intake and blood lipids in children: results from the GINIplus and LISApplus studies. *PLoS One*, 7, e37780.
- STANLEY, J. C., ELSOM, R. L., CALDER, P. C., GRIFFIN, B. A., HARRIS, W. S., JEBB, S. A., LOVEGROVE, J. A., MOORE, C. S., RIEMERSMA, R. A. & SANDERS, T. A. 2007. UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *Br J Nutr*, 98, 1305-1310.
- STARK, K. D. & PATTERSON, A. C. 2012. EPA and DHA-protein, not fat is "where it's at"? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 87, 49-51.
- STEER, C. D., DAVEY SMITH, G., EMMETT, P. M., HIBBELN, J. R. & GOLDING, J. 2010. FADS2 polymorphisms modify the effect of breastfeeding on child IQ. *PLoS One*, 5, e11570.
- STEER, C. D., LATTKA, E., KOLETZKO, B., GOLDING, J. & HIBBELN, J. R. 2013. Maternal fatty acids in pregnancy, FADS polymorphisms, and child intelligence quotient at 8 y of age. *Am J Clin Nutr*.
- STOKES-RINER, A., THURSTON, S. W., MYERS, G. J., DUFFY, E. M., WALLACE, J., BONHAM, M., ROBSON, P., SHAMLAYE, C. F., STRAIN, J. J., WATSON, G. & DAVIDSON, P. W. 2011. A longitudinal analysis of prenatal exposure to methylmercury and fatty acids in the Seychelles. *Neurotoxicol Teratol*, 33, 325-328.
- STRAIN, J. J., DAVIDSON, P. W., BONHAM, M. P., DUFFY, E. M., STOKES-RINER, A., THURSTON, S. W., WALLACE, J. M., ROBSON, P. J., SHAMLAYE, C. F., GEORGER, L. A., SLOANE-REEVES, J., CERNICHIARI, E., CANFIELD, R. L., COX, C., HUANG, L. S., JANCURAS, J., MYERS, G. J. & CLARKSON, T. W. 2008. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology*, 29, 776-782.
- SU.VI.MAX 2002. *Portions alimentaires ; manuel photos pour l'estimation des quantités (Food Servings; Photographs for Portion Estimation)*, Paris, Economica.
- SU.VI.MAX 2006. *Table de composition des aliments (Food Composition Tables)*, Paris, Inserm/Economica.
- TAYLOR, B. & WADSWORTH, J. 1984. Breast feeding and child development at five years. *Dev Med Child Neurol*, 26, 73-80.
- TEMBOURY, M. C., OTERO, A., POLANCO, I. & ARRIBAS, E. 1994. Influence of breast-feeding on the infant's intellectual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 18, 32-36.
- THIEBAUT, A., KESSE, E., COM-NOUGUE, C., CLAVEL-CHAPELON, F. & BENICHO, J. 2004. [Adjustment for energy intake in the assessment of dietary risk factors]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 52, 539-557.
- THORSDDOTTIR, I., GUNNARSDOTTIR, I., KVARAN, M. A. & GRETARSSON, S. J. 2005. Maternal body mass index, duration of exclusive breastfeeding and children's developmental status at the age of 6 years. *Eur J Clin Nutr*, 59, 426-431.
- TORCHE, F. & ECHEVARRIA, G. 2011. The effect of birthweight on childhood cognitive development in a middle-income country. *Int J Epidemiol*, 40, 1008-1018.

- TOZZI, A. E., BISIACCHI, P., TARANTINO, V., CHIAROTTI, F., D'ELIA, L., DE MEI, B., ROMANO, M., GESUALDO, F. & SALMASO, S. 2012. Effect of duration of breastfeeding on neuropsychological development at 10 to 12 years of age in a cohort of healthy children. *Dev Med Child Neurol*, 54, 843-848.
- TROUDE, P., SQUIRES, J., L'HELIAS, L. F., BOUYER, J. & DE LA ROCHEBROCHARD, E. 2011. Ages and Stages Questionnaires: feasibility of postal surveys for child follow-up. *Early Hum Dev*, 87, 671-676.
- TU, W. C., COOK-JOHNSON, R. J., JAMES, M. J., MUHLHAUSLER, B. S. & GIBSON, R. A. 2010. Omega-3 long chain fatty acid synthesis is regulated more by substrate levels than gene expression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 83, 61-68.
- UAUY, R., HOFFMAN, D. R., MENA, P., LLANOS, A. & BIRCH, E. E. 2003. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr*, 143, S17-25.
- UAUY, R. & DANGOUR, A. D. 2006. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev*, 64, S24-33; discussion S72-91.
- UVNAS-MOBERG, K. 1996. Neuroendocrinology of the mother-child interaction. *Trends Endocrinol Metab*, 7, 126-131.
- VALENT, F., MARIUZ, M., BIN, M., LITTLE, D., MAZEJ, D., TOGNIN, V., TRATNIK, J., MCAFEE, A. J., MULHERN, M. S., PARPINEL, M., CARROZZI, M., HORVAT, M., TAMBURLINI, G. & BARBONE, F. 2013. Associations of prenatal mercury exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated Fatty acids with child neurodevelopment: a prospective cohort study in Italy. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*, 23, 360-370.
- VALENZUELA, A., VALENZUELA, V., SANHUEZA, J. & NIETO, S. 2005. Effect of supplementation with docosahexaenoic acid ethyl ester and sn-2 docosahexaenyl monoacylglyceride on plasma and erythrocyte fatty acids in rats. *Ann Nutr Metab*, 49, 49-53.
- VAN DEN BERGH, B. R. 2011. Developmental programming of early brain and behaviour development and mental health: a conceptual framework. *Dev Med Child Neurol*, 53 Suppl 4, 19-23.
- VEENA, S. R., KRISHNAVENI, G. V., SRINIVASAN, K., WILLS, A. K., HILL, J. C., KURPAD, A. V., MUTHAYYA, S., KARAT, S. C., NALINAKSHI, M. & FALL, C. H. 2010. Infant feeding practice and childhood cognitive performance in South India. *Arch Dis Child*, 95, 347-354.
- VICTORA, C. G., ADAIR, L., FALL, C., HALLAL, P. C., MARTORELL, R., RICHTER, L., SACHDEV, H. S., MATERNAL & CHILD UNDERNUTRITION STUDY, G. 2008. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*, 371, 340-357.
- VISIOLI, F., RISE, P., BARASSI, M. C., MARANGONI, F. & GALLI, C. 2003. Dietary intake of fish vs. formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. *Lipids*, 38, 415-418.
- VOLATIER, J., MAFFRE, J. & COUVREUR, A. 2000. Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA). *T. e. D. AFSSA*.
- WALFISCH, A., SERMER, C., CRESSMAN, A. & KOREN, G. 2013. Breast milk and cognitive development--the role of confounders: a systematic review. *BMJ Open*, 3, e003259.
- WANG, Y. S. & WU, S. Y. 1996. The effect of exclusive breastfeeding on development and incidence of infection in infants. *J Hum Lact*, 12, 27-30.

- WEISS, B. & LANDRIGAN, P. J. 2000. The developing brain and the environment: an introduction. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3, 373-374.
- WEISS, B. 2000. Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3, 375-381.
- WELCH, A. A., LUND, E., AMIANO, P., DORRONSORO, M., BRUSTAD, M., KUMLE, M., RODRIGUEZ, M., LASHERAS, C., JANZON, L., JANSSON, J., LUBEN, R., SPENCER, E. A., OVERVAD, K., TJONNELAND, A., CLAVEL-CHAPELON, F., LINSEISEN, J., KLIPSTEIN-GROBUSCH, K., BENETOU, V., ZAVITSANOS, X., TUMINO, R., GALASSO, R., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., OCKE, M. C., CHARRONDIERE, U. R. & SLIMANI, N. 2002. Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr*, 5, 1273-1285.
- WESELER, A. R., DIRIX, C. E., BRUINS, M. J. & HORNSTRA, G. 2008. Dietary arachidonic acid dose-dependently increases the arachidonic acid concentration in human milk. *J Nutr*, 138, 2190-2197.
- WHITEHOUSE, A. J., ROBINSON, M., LI, J. & ODDY, W. H. 2011. Duration of breast feeding and language ability in middle childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25, 44-52.
- WIGG, N. R., TONG, S., MCMICHAEL, A. J., BAGHURST, P. A., VIMPANI, G. & ROBERTS, R. 1998. Does breastfeeding at six months predict cognitive development? *Aust N Z J Public Health*, 22, 232-236.
- WILLATTS, P., FORSYTH, J. S., DIMODUGNO, M. K., VARMA, S. & COLVIN, M. 1998. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet*, 352, 688-691.
- WILLATTS, P., FORSYTH, S., AGOSTONI, C., CASAER, P., RIVA, E. & BOEHM, G. 2013. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr*, 98, 536S-542S.
- WILLETT, W. C., HOWE, G. R. & KUSHI, L. H. 1997. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*, 65, 1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.
- WOODWARD, B. J., PAPILE, L. A., LOWE, J. R., LAADT, V. L., SHAFFER, M. L., MONTMAN, R. & WATTERBERG, K. L. 2011. Use of the Ages and Stages Questionnaire and Bayley Scales of Infant Development-II in neurodevelopmental follow-up of extremely low birth weight infants. *J Perinatol*, 31, 641-646.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2003. *Global strategy for infant and young child feeding*, World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION & UNICEF 2009. *Baby-Friendly Hospital Initiative: revised, updated and expanded for integrated care*. Geneva: World Health Organization.
- XIANG, M., ALFVEN, G., BLENNOW, M., TRYGG, M. & ZETTERSTROM, R. 2000. Long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk and brain growth during early infancy. *Acta Paediatr*, 89, 142-147.
- XIANG, M., HARBIGE, L. S. & ZETTERSTROM, R. 2005. Long-chain polyunsaturated fatty acids in Chinese and Swedish mothers: diet, breast milk and infant growth. *Acta Paediatr*, 94, 1543-1549.
- YUHAS, R., PRAMUK, K. & LIEN, E. L. 2006. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids*, 41, 851-858.

- ZHOU, S. J., BAGHURST, P., GIBSON, R. A. & MAKRIDES, M. 2007. Home environment, not duration of breast-feeding, predicts intelligence quotient of children at four years. *Nutrition*, 23, 236-241.
- ZOU, X., HUANG, J., JIN, Q., GUO, Z., LIU, Y., CHEONG, L., XU, X. & WANG, X. 2013. Lipid Composition Analysis of Milk Fats from Different Mammalian Species: Potential for Use as Human Milk Fat Substitutes. *J Agric Food Chem*, 61, 7070-7080.



## ANNEXES



## A- EXTRAITS DE QUESTIONNAIRES DE L'ÉTUDE EDEN



# Questionnaires EDEN

Visite spécifique de  
24-28 SA

Questionnaire posé par l'enquêtrice



### III. Situation familiale

Quel est votre situation familiale, d'un point de vue légal ?

- 1. mariée
- 2. célibataire
- 3. divorcée
- 4. séparée
- 5. veuve

Vivez-vous avec le père de l'enfant ?

- 0. non 1. oui
- si non, 1. vous vivez seule
- 2. vous vivez avec un autre compagnon
- 3. vous vivez chez vos parents
- 4. autres

Est-ce que votre partenaire (la personne avec qui vous vivez) a un emploi ?

- 1. oui
- 2. non, il est à la recherche d'un emploi
- 3. non, il est étudiant
- 4. non, il est inactif pour une autre raison : retraite, invalidité, etc.

Quelle est sa profession actuelle ou la dernière profession exercée ? *décrire de façon précise le métier et le secteur d'activité*

.....  
.....  
.....

Quel est son statut d'emploi ?

- 1. salarié en contrat à durée indéterminée
- 2. salarié en contrat à durée déterminée ou en emploi précaire
- 3. intérimaire
- 4. travailleur indépendant
- 5. employeur
- 6. apprenti ou stagiaire
- 7. aide-familiale
- 8. autre, précisez .....

Quel est le diplôme de niveau le plus élevé qu'il a obtenu ?

- 1. aucun diplôme
- 2. certificat d'études primaires
- 3. certificat d'aptitude professionnelle, CAP
- 4. brevet d'enseignement professionnel, BEP
- 5. bac professionnel
- 6. bac technologique
- 7. bac général
- 8. diplôme bac + 2 (DUT, BTS, DEUG)

9. diplôme d'enseignement supérieur (2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> cycle, grande école)

10. autre, *précisez* .....

Combien d'enfants y-a-t'il dans votre foyer? *ne pas compter l'enfant à naître*

#### IV. Revenus et difficultés financières

Quel est le montant des revenus mensuels de votre ménage (en incluant toutes les sources de revenus : salaires, allocations, pensions, etc.) ?

- 1. moins de 450 euros par mois (moins de 3 000 F)
- 2. de 451 à 800 euros par mois (de 3 000 à 5 000 F)
- 3. de 801 à 1 500 euros par mois (de 5 000 à 10 000 F)
- 4. de 1 501 à 2 300 euros par mois (de 10 000 à 15 000 F)
- 5. de 2 301 à 3 000 euros par mois (de 15 000 à 20 000 F)
- 6. de 3 001 à 3 800 euros par mois (de 20 000 à 25 000 F)
- 7. de 3 801 à 4 500 euros par mois (de 25 000 à 30 000 F)
- 8. plus de 4 500 euros par mois (plus de 30 000 F)

Avez-vous des difficultés financières pour nourrir votre famille ? 0. non 1. oui

Avez-vous des difficultés financières pour les besoins en vêtements de votre famille ?

- 0. non 1. oui

Avez-vous des difficultés financières pour payer le loyer, les frais de chauffage ou électricité de votre logement ?

- 0. non 1. oui

Au cours des 12 derniers mois, est-il arrivé que votre compte bancaire ou postal soit à découvert ?

- 0. non
- 1. oui de façon exceptionnelle
- 2. oui c'est arrivé plusieurs fois
- 3. oui c'est arrivé fréquemment

Avez-vous une mutuelle complémentaire ?

- 0. non 1. oui

Bénéficiez-vous de la couverture médicale universelle (CMU) ? 0. non 1. oui

Combien de pièces y a-t-il dans votre logement ?     
(ne pas compter la cuisine comme une pièce, ni les WC, ni la salle de bain)

Combien de personnes vivent dans ce logement régulièrement (ne pas compter le futur bébé) ?

Etes-vous : 1. propriétaire de votre logement  
2. locataire  
3. hébergée par de la famille ou des amis  
4. en foyer ou assimilé

Quand vous avez besoin d'être aidée (course, garde d'enfant, ...) pouvez-vous compter sur :  
votre conjoint ou votre partenaire : 0. non 1. oui  
quelqu'un d'autre de votre entourage : 0. non 1. oui

Quand vous avez des soucis, pouvez-vous en parler avec :

## MODE DE VIE

### I. Tabagisme

Avez-vous fumé dans les 3 mois précédant votre grossesse : 0. non 1. oui  
si oui, combien de cigarettes par jour fumiez-vous ?

Fumiez-vous au début du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ? 0. non 1. oui  
si oui, combien de cigarettes fumiez-vous par jour ?

Actuellement, fumez-vous ? 0. non 1. oui  
si oui, combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

### II. Consommation d'eau et d'alcool au 1<sup>er</sup> trimestre

#### II. A. L'eau

Au cours du premier trimestre de la grossesse, quelle quantité d'eau du robinet avez-vous bue en moyenne par jour ? (\*comptez environ 7 verres dans une bouteille de 1,5 l et 3 tasses dans un bol)

	à votre domicile	en dehors de votre domicile
Dans votre thé *	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour
Dans le café *	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour
En infusion *	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour
En verres d'eau*	<input type="text"/> <input type="text"/> verres/jour	<input type="text"/> <input type="text"/> verres/jour
Apéritif anisé	<input type="text"/> <input type="text"/> verres/jour	<input type="text"/> <input type="text"/> verres/jour
Ne boit pas d'eau du robinet	<input type="text"/> <input type="text"/>	

Quelle quantité d'eau minérale avez-vous bue en moyenne par jour ?

Dans votre thé *	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour	Marque d'eau : <input type="text"/> <input type="text"/>
Dans le café *	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour	Marque d'eau : <input type="text"/> <input type="text"/>
En infusion *	<input type="text"/> <input type="text"/> tasses/jour	Marque d'eau : <input type="text"/> <input type="text"/>
En verres d'eau*	<input type="text"/> <input type="text"/> verres/jour	Marque d'eau : <input type="text"/> <input type="text"/>
Apéritif anisé	<input type="text"/> <input type="text"/> verres/jour	Marque d'eau : <input type="text"/> <input type="text"/>
Ne boit pas d'eau minérale	<input type="text"/> <input type="text"/>	

#### II. B. L'alcool (si la femme ne boit pas d'alcool passer immédiatement à la section III : exposition à la pollution aérienne au 1<sup>er</sup> trimestre)

Consommiez-vous de l'alcool avant votre grossesse, ne serait-ce qu'un verre de temps en temps ? 0. non 1. oui

Si vous consommiez de l'alcool avant votre grossesse, avez-vous modifié votre consommation quand vous avez **décidé** d'être enceinte ? 0. non 1. oui 2. grossesse non décidée

- si oui,    1. augmentation  
2. diminution  
3. autre, précisez .....

**Boissons alcoolisées :** Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de votre grossesse, combien avez-vous consommé de verres en moyenne ?

**1) en semaine, du lundi ou vendredi (indiquez le nombre de verres par jour)**  
*(si < 1 verre/jour coder S pour au moins 1/semaine ; coder M pour au moins 1/mois)*

- |  |  |
|--|--|
| 1. de cidre  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 2. de vin blanc                                      | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 3. de vin rouge ou rosé                              | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 4. de bière  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 5. d'apéritifs (pastis, cherry, porto, martini, ...) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 6. de champagne                                      | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 7. d'alcools forts (whisky, gin, vodka, ...)         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |

**2) le week-end, du vendredi soir au dimanche soir**  
**(Indiquez le nombre de verres au total pendant le W-E)**  
*(si < 1 verre/week-end : coder E épisodiquement)*

- |  |  |
|--|--|
| 1. de cidre  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 2. de vin blanc                                      | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 3. de vin rouge ou rosé                              | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 4. de bière  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 5. d'apéritifs (pastis, cherry, porto, martini, ...) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 6. de champagne                                      | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 7. d'alcools forts (whisky, gin, vodka, ...)         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de votre grossesse, à quelle fréquence avez-vous bu au moins 4 verres à une même occasion (fête, réunion familiales ou amicales, repas...) :

1. 3 fois ou plus par semaine  
2. 1 à 2 fois par semaine  
3. 2 à 3 fois par mois  
4. une fois par mois  
5. très rarement  
6. jamais

**Pour les femmes qui ont bu de l'alcool au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse**

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de votre grossesse :

A partir de combien de verres ressentiez-vous les effets de l'alcool ?

Avez-vous déjà senti le besoin de diminuer votre consommation d'alcool ?

0. non 1 oui



# Questionnaire EDEN

## Auto-questionnaire mère après la naissance



13. des plats cuisinés "allégés"

13

D. Poisson : au cours des 3 derniers mois DE VOTRE GROSSESSE,  
avec quelle fréquence avez-vous consommé...?

	1	2	3	4	5	6	7
	Jamais	Moins d'une fois par mois	Entre 1 et 3 fois par mois	Une fois par semaine	Entre 2 et 5 fois par semaine	Une fois par jour ou presque	Plusieurs fois par jour
1. du poisson (cabillaud, lieu, merlan, sole, truite, ...) frais ou congelé (sauf poisson pané)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. du poisson à l'huile (thon, sardines, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. du poisson fumé ou salé (saumon, hareng, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. du poisson pané	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. des plats cuisinés à base de poisson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. des coquillages et des crustacés (moules, huîtres, crevettes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si vous avez consommé du poisson plus d'une fois par mois, précisez s'il s'agissait de :

	1	2	3	4
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
1. Thon frais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Thon en boîte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sardines fraîches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Sardines en boîte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Maquereau frais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Maquereau en boîte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Saumon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 8. Hareng ou sprats
- 9. Requin ou espadon
- 10. Bar, brochet, flétan ou perche
- 11. Cabillaud ou colin

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**F. Corps gras crus et sauces : au cours des 3 derniers mois DE VOTRE GROSSESSE, avec quelle fréquence avez-vous ajouté dans votre assiette ou consommé directement (sur du pain par exemple)...**

	1	2	3	4	5	6	7
	Jamais	Moins d'une fois par mois	Entre 1 et 3 fois par mois	Une fois par semaine	Entre 2 et 5 fois par semaine	Une fois par jour ou presque	Plusieurs fois par jour
1. du beurre non allégé (en ajout sur du pain, des biscottes, sur les pâtes, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. du beurre allégé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. de la margarine non allégée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. de la margarine allégée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. de la mayonnaise non allégée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. de la mayonnaise allégée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. de la sauce vinaigrette non allégée (avec crudités, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. de la vinaigrette allégée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. du ketchup	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. de la crème fraîche non allégée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. de la crème fraîche allégée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Choisissez la lettre correspondant à la portion que vous avez consommée

Portion  
A

Portion  
B

Portion  
C



1



2



3

N. Boissons alcoolisées : au cours des 3 derniers mois DE VOTRE GROSSESSE, combien avez-vous consommé de verres en moyenne...?

1) en semaine, du lundi au vendredi

(Indiquez le nombre de verres par jour)

- |  |     |
|--|-----|
| 1. de cidre  | _ _ |
| 2. de vin blanc                                      | _ _ |
| 3. de vin rouge ou rosé                              | _ _ |
| 4. de bière  | _ _ |
| 5. d'apéritifs (pastis, cherry, porto, martini, ...) | _ _ |
| 6. de champagne                                      | _ _ |
| 7. d'alcools forts (whisky, gin, vodka, ...)         | _ _ |

2) le week-end, du vendredi soir au dimanche soir

(Indiquez le nombre de verres au total pendant le W-E)

- |  |     |   |     |      |
|--|-----|---|-----|------|
| 1. de cidre  | _ _ | 1 | _ _ | sem  |
|  |     | 1 | _ _ | w.e. |
| 2. de vin blanc                                      | _ _ | 2 | _ _ | sem  |
|  |     | 2 | _ _ | w.e. |
| 3. de vin rouge ou rosé                              | _ _ | 3 | _ _ | sem  |
|  |     | 3 | _ _ | w.e. |
| 4. de bière  | _ _ | 4 | _ _ | sem  |
|  |     | 4 | _ _ | w.e. |
| 5. d'apéritifs (pastis, cherry, porto, martini, ...) | _ _ | 5 | _ _ | sem  |
|  |     | 5 | _ _ | w.e. |
| 6. de champagne                                      | _ _ | 6 | _ _ | sem  |
|  |     | 6 | _ _ | w.e. |
| 7. d'alcools forts (whisky, gin, vodka, ...)         | _ _ | 7 | _ _ | sem  |
|  |     | 7 | _ _ | w.e. |





Etude des Déterminants pré et post natals  
**EDEN**  
du développement et de la santé de l'ENfant

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



## Auto-questionnaire EDEN Votre bébé à 4 mois



## L'alimentation de votre enfant

Précisez comment votre bébé a été nourri depuis sa naissance :

Pour chacun des aliments ou boissons considérés, mettez une croix dans la colonne correspondante si votre bébé a été nourri avec cet aliment ou cette boisson pendant la période considérée.

	1	2	3	4	5	6	7
1. Liquides :	Lait maternel	Lait pour bébé en poudre	Lait de vache	Jus de fruits	Eau minérale	Eau du robinet	Autres
1 <sup>er</sup> jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 <sup>ème</sup> – 7 <sup>ème</sup> jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 <sup>ème</sup> – 4 <sup>ème</sup> semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 <sup>ème</sup> mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 <sup>ème</sup> mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 <sup>ème</sup> mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si autre, précisez : .....							
2. Farinés et mixés :	1	2	3	4	5	6	
	Farine	Viandes	Poissons	Pommes de terre	Légumes	Fruits	
1 <sup>er</sup> jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 <sup>ème</sup> – 7 <sup>ème</sup> jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 <sup>ème</sup> – 4 <sup>ème</sup> semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 <sup>ème</sup> mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 <sup>ème</sup> mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 <sup>ème</sup> mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1 2 3 4 5 6 7

1 2 3 4 5 6

3. Si votre enfant a bu ou boit du lait en poudre pour bébé, indiquer le plus précisément possible le **nom** de chaque lait. Précisez pendant **combien de temps** approximativement ce lait a été utilisé :

Lait 1 : .....	Durée :	<input type="text"/>  1. moins d'1 semaine <input type="text"/>  2. entre 1 semaine et 1 mois <input type="text"/>  3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois <input type="text"/>  4. depuis sa naissance sans interruption	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>	nom durée
Lait 2 : .....	Durée :	<input type="text"/>  1. moins d'1 semaine <input type="text"/>  2. entre 1 semaine et 1 mois <input type="text"/>  3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois <input type="text"/>  4. depuis sa naissance sans interruption	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>	nom durée
Lait 3 : .....	Durée :	<input type="text"/>  1. moins d'1 semaine <input type="text"/>  2. entre 1 semaine et 1 mois <input type="text"/>  3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois <input type="text"/>  4. depuis sa naissance sans interruption	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>	nom durée
Lait 4 : .....	Durée :	<input type="text"/>  1. moins d'1 semaine <input type="text"/>  2. entre 1 semaine et 1 mois <input type="text"/>  3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois <input type="text"/>  4. depuis sa naissance sans interruption	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>	nom durée
Lait 5 : .....	Durée :	<input type="text"/>  1. moins d'1 semaine <input type="text"/>  2. entre 1 semaine et 1 mois <input type="text"/>  3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois <input type="text"/>  4. depuis sa naissance sans interruption	<input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>	nom durée

Continuez-vous à allaiter actuellement ?

si non, à quelle date avez-vous arrêté définitivement (jj/mm/aa) :

pour quelle(s) raison(s) avez-vous arrêté :

- douleur, infection au niveau du sein
- problème de santé du bébé
- reprise du travail ou d'autres activités
- quantité de lait insuffisante
- je n'en avais plus envie
- manque de temps, de disponibilité
- autre, précisez : .....

5. Actuellement, combien de repas par jour votre bébé prend-il en moyenne ?

6. Prend-il toujours régulièrement un ou plusieurs repas la nuit (entre 23h et 6h du matin) ?

si oui, combien de repas :

7. Actuellement, en dehors de la nuit, pour donner à manger à votre bébé :

- \_\_\_|1. vous ne lui donnez à manger que lorsqu'il réclame
- \_\_\_|2. vous le sollicitez à heures régulières mais uniquement s'il est réveillé
- \_\_\_|3. vous le sollicitez à heures régulières même s'il dort
- \_\_\_|4. autre :

si autre, précisez : .....

8. D'une façon générale, diriez-vous qu'actuellement votre bébé :

- \_\_\_|1. a toujours faim, réclame toujours
- \_\_\_|2. réclame normalement pour un bébé de son âge
- \_\_\_|3. doit être stimulé pour manger

---

	___	23
	___	24
	___ 0. non ___ 1. oui	25
	___ 0. non ___ 1. oui	26
	___ 0. non ___ 1. oui	27
	___ 0. non ___ 1. oui	28
	___ 0. non ___ 1. oui	29
	___ 0. non ___ 1. oui	30
	___	31
	___	32
	___ 0. non ___ 1. oui	33
	___	34
	___	35
	___	36



Etude des D<sup>terminants</sup> pr <sup>et</sup> post natalis  
**EDEN**  
du d<sup>veloppement</sup> et de la sant <sup>de</sup> l<sup>IO</sup>ENfant

**Inserm**

Institut national  
de la sant <sup>et</sup> de la recherche m<sup>d</sup>icale



# Auto-questionnaire EDEN

## Votre enfant à 2 ans



## Les activités de votre enfant

Voici une liste d'activités qui apparaissent à des âges variables selon les enfants : il y a des activités que votre enfant fait déjà et d'autres qu'il n'a pas commencé à faire.

Mettez « oui » si votre enfant a fait déjà au moins une fois cette activité et « non » s'il ne l'a jamais fait.

- |     |   |                           |    |     |
|-----|---|---------------------------|----|-----|
| 1.  | Il/elle marche tout seul(e)   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 1  | _   |
|     | si oui, depuis quel âge :   | _ _  mois                 | 2  | _ _ |
| 2.  | Il/elle court   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 3  | _   |
| 3.  | Il/elle donne un coup de pied dans un ballon  | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 4  | _   |
| 4.  | Il/elle monte et descend seul(e) un escalier (même sans alterner les pieds)   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 5  | _   |
| 5.  | Il/elle monte les escaliers seul(e) en alternant les pieds  | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 6  | _   |
| 6.  | Il/elle pédale sur un tricycle ou un vélo avec des roulettes  | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 7  | _   |
| 7.  | Il/elle tiend sur un pied au moins une seconde sans aide  | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 8  | _   |
| 8.  | Il/elle saute sur place   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 9  | _   |
| 9.  | Il/elle saisit un petit objet comme une pièce entre le pouce et l'index   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 10 | _   |
| 10. | Il/elle tourne les pages d'un livre   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 11 | _   |
| 11. | Il/elle gribouille sur une feuille avec un crayon ou un stylo, après que vous lui ayez montré comment faire (s'il/elle gribouille déjà seul(e), cochez « oui ») | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 12 | _   |
| 12. | Il/elle gribouille sur une feuille sans que vous lui montriez comment faire   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 13 | _   |
| 13. | Il/elle utilise sa main pour maintenir le papier quand on lui demande de gribouiller sur une feuille  | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 14 | _   |
| 14. | Il/elle imite un trait avec un crayon quand vous lui montrez  | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 15 | _   |
| 15. | Il/elle copie un rond   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 16 | _   |
| 16. | Il/elle boit seul(e) au verre ou a la tasse   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 17 | _   |
| 17. | Il/elle mange seul(e) a la cuillère   | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 18 | _   |
| 18. | Il/elle se lave les mains et essaie de les essuyer  | _ 0. pas encore  _ 1. oui | 19 | _   |

19.	Il/elle s'habille avec de l'aide ou participe à son habillage	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	20	<input type="checkbox"/>
20.	Il/elle enfille ses vêtements sans aide	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	21	<input type="checkbox"/>
21.	Il/elle sait boutonner un vêtement	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	22	<input type="checkbox"/>
22.	Il/elle enfille seul(e) ses chaussons ou ses chaussettes	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	23	<input type="checkbox"/>
23.	Il/elle essaie d'imiter les adultes (par exemple « répondre au téléphone, essuyer la poussière, lire le journal »)	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	24	<input type="checkbox"/>
24.	Il/elle utilise son prénom quand il/elle parle de lui-même ou d'un objet qui lui appartient	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	25	<input type="checkbox"/>
25.	Il/elle fait des phrases de 3 mots	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	26	<input type="checkbox"/>
26.	Il/elle dit son nom et son prénom quand on le lui demande	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	27	<input type="checkbox"/>
27.	Il/elle utilise un des pronoms « je, tu, il, elle »	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	28	<input type="checkbox"/>
28.	Il/elle sait dire :			
	<input type="checkbox"/> 1 zéro à deux mots			
	<input type="checkbox"/> 2 trois ou quatre mots différents			
	<input type="checkbox"/> 3 cinq à 14 mots différents			
	<input type="checkbox"/> 4 15 mots différents ou plus		29	<input type="checkbox"/>
29.	Il/elle montre son nez, ses yeux ou sa bouche quand vous lui demandez	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	30	<input type="checkbox"/>
30.	Quand vous lui montrez des images dans un livre, il/elle sait nommer :			
	<input type="checkbox"/> 1 une image			
	<input type="checkbox"/> 2 deux à cinq images			
	<input type="checkbox"/> 3 six images différentes ou plus			
	<input type="checkbox"/> 4 aucune image		31	<input type="checkbox"/>
31.	Il/elle comprend un ordre simple comme « viens ici », « donne le moi », « remets-le à sa place » sans que vous utilisiez de gestes	<input type="checkbox"/> 0. pas encore <input type="checkbox"/> 1. oui	32	<input type="checkbox"/>
32.	Quelle(s) langue(s) son(t) parlée(s) à la maison ?			
	.....			
	.....		33	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33.	A quelle(s) langue(s) votre enfant est-il/elle le plus exposé ?			
	.....			
	.....		34	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

35. Cochez les mots que votre enfant produit actuellement de manière spontanée (hors imitation). Si sa prononciation est différente de celle des adultes, cochez tout de même le mot.

<input type="checkbox"/>  1 aïe	<input type="checkbox"/>  2 allô	<input type="checkbox"/>  3 assiette	36 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  4 attention	<input type="checkbox"/>  5 au revoir	<input type="checkbox"/>  6 a/avoir peur	37 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  7 ballon	<input type="checkbox"/>  8 bateau	<input type="checkbox"/>  9 beau/belle	38 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  10 bébé	<input type="checkbox"/>  11 bête bête	<input type="checkbox"/>  12 biberon/bibi	39 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  13 bois/boire	<input type="checkbox"/>  14 bon/ne	<input type="checkbox"/>  15 bonbons	40 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  16 bonjour	<input type="checkbox"/>  17 bottes	<input type="checkbox"/>  18 bouche	41 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  19 bras	<input type="checkbox"/>  20 ça	<input type="checkbox"/>  21 cache/r	42 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  22 cadeau	<input type="checkbox"/>  23 caillou	<input type="checkbox"/>  24 canard	43 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  25 casse/r	<input type="checkbox"/>  26 chaise	<input type="checkbox"/>  27 chat	44 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  28 chaud/e	<input type="checkbox"/>  29 chaussure/soulier	<input type="checkbox"/>  30 cheval	45 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  31 cheveux	<input type="checkbox"/>  32 chien/toutou	<input type="checkbox"/>  33 chocolat	46 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  34 chut	<input type="checkbox"/>  35 cochon	<input type="checkbox"/>  36 coin-coin	47 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  37 compote	<input type="checkbox"/>  38 couche/linge	<input type="checkbox"/>  39 coucou	48 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  40 cuillère	<input type="checkbox"/>  41 dame	<input type="checkbox"/>  42 dehors	49 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  43 eau	<input type="checkbox"/>  44 école/crèche	<input type="checkbox"/>  45 écris/écrire	50 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  46 éléphant	<input type="checkbox"/>  47 encore	<input type="checkbox"/>  48 fais/faire un bisou	51 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  49 ferme/r	<input type="checkbox"/>  50 fleur	<input type="checkbox"/>  51 froid/e	52 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  52 fromage	<input type="checkbox"/>  53 ici	<input type="checkbox"/>  54 là	53 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  55 lait	<input type="checkbox"/>  56 lapin	<input type="checkbox"/>  57 lit	54 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  58 livre	<input type="checkbox"/>  59 lumière	<input type="checkbox"/>  60 lune	55 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  61 main	<input type="checkbox"/>  62 maison	<input type="checkbox"/>  63 maman	56 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  64 mange/r	<input type="checkbox"/>  65 merci	<input type="checkbox"/>  66 meuh	57 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  67 miaou	<input type="checkbox"/>  68 moi	<input type="checkbox"/>  69 monsieur	58 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  70 moto	<input type="checkbox"/>  71 musique	<input type="checkbox"/>  72 nez	59 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  73 nom de l'enfant	<input type="checkbox"/>  74 oreille	<input type="checkbox"/>  75 où	60 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  76 ouaf-ouaf	<input type="checkbox"/>  77 pain	<input type="checkbox"/>  78 pantalon	61 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  79 papa	<input type="checkbox"/>  80 pars/partir/parti	<input type="checkbox"/>  81 pas	62 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  82 pâtes	<input type="checkbox"/>  83 pleure/r	<input type="checkbox"/>  84 pluie	63 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  85 poisson	<input type="checkbox"/>  86 pomme	<input type="checkbox"/>  87 porte	64 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  88 pot	<input type="checkbox"/>  89 poubelle	<input type="checkbox"/>  90 pyjama	65 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  91 quoi	<input type="checkbox"/>  92 sale	<input type="checkbox"/>  93 s'il te plaît	66 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  94 télé	<input type="checkbox"/>  95 tombe/r	<input type="checkbox"/>  96 verre	67 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  97 voiture/auto	<input type="checkbox"/>  98 vroum	<input type="checkbox"/>  99 yaourt/yogourt	68 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>  100 yeux			69 <input type="checkbox"/>



Etude des D'terminants pr et post natals  
du d'velopp **EDEN** IÖENfant

**Inserm**

Institut national  
de la sant et de la recherche m'dicale



# Auto-questionnaire EDEN "2 ans"

## Questions pour la maman,



## Mode de garde

1. Votre enfant va-t-il à l'école ?  
0. non  
1. oui, à temps partiel  
2. oui, à temps plein 1
2. Quel est, en dehors de l'école, **le principal mode de garde** de votre enfant pendant vos heures de travail ? (*répondre uniquement si vous avez actuellement un emploi, sinon passez à la question 3 »*)  
1. crèche collective  
2. crèche familiale  
3. assistante maternelle  
4. voisine, nourrice non agréée  
5. membre de votre famille (mère, belle-mère, sœur)  
6. employée, baby-sitter qui vient à votre domicile  
7. votre partenaire  
8. vous-même 2
3. Depuis que votre enfant a eu un an, avez-vous changé de mode de garde ?  
0. non 1. oui 3   
si oui, . combien de fois  4
- . ce changement (ou l'un d'entre eux) est-il dû à votre mécontentement ou insatisfaction vis-à-vis du mode de garde précédent ?  
0. non 1. oui 5
4. Depuis sa naissance, votre enfant a-t-il été gardé pendant au moins 6 mois chez une nourrice ?  
0. non 1. oui 7   
si oui, combien d'enfants y avait-il en même temps chez la nourrice la plupart du temps ?  8
5. Combien de personnes vivent actuellement avec l'enfant au domicile familial ?  
. adultes d'au moins 18 ans  9   
. enfants de moins 18 ans  10
6. Combien de personnes partagent actuellement la chambre à coucher de l'enfant ?  
. adultes d'au moins 18 ans  11   
. enfants de moins 18 ans  12

## Jeux et soins de l'enfant

1. Avec quelle fréquence, vous la maman, faites-vous ces activités avec votre enfant ?
- |   | 1 -----                  | 2 -----                  | 3 -----                  | 4 -----                  | 5                        |   |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|
|   | chaque                   | 3-5 fois                 | 1 à 2 fois               | moins d'1                | jamais ou                |   |                          |
|   | jour ou                  | par                      | par                      | fois par                 | presque                  |   |                          |
|   | presque                  | semaine                  | semaine                  | semaine                  | jamais                   |   |                          |
| le laver  | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> |
| lui donner le repas                                   | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> |
| le coucher  | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> |
| chanter avec lui                                      | <input type="checkbox"/> | 4 | <input type="checkbox"/> |
| lire une histoire ou montrer des images dans un livre | <input type="checkbox"/> | 5 | <input type="checkbox"/> |
| jouer avec des jeux à la maison                       | <input type="checkbox"/> | 6 | <input type="checkbox"/> |
| l'emmener se promener                                 | <input type="checkbox"/> | 7 | <input type="checkbox"/> |
| jeux physiques (ballon...)                            | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> |
2. Souhaiteriez-vous que le père de votre enfant s'occupe davantage de votre enfant ? 0. non 1. oui 9
3. Est-ce que le partage des tâches liées à votre enfant représente une source de tension ou de dispute avec le père ? 0. non 1. oui 10
4. Avez-vous un siège auto pour votre enfant dans votre voiture ?  
0. non 1. oui 2. vous n'avez pas de voiture 11
- si oui, vous arrive-t-il, pour un trajet court, de ne pas mettre votre enfant dedans ?  
0. non 1. oui 12
5. Votre enfant fréquente-t-il ou a-t-il fréquenté une piscine de façon régulière ? 0. non 1. oui 13
6. Avec quelle fréquence votre enfant voit-il vos parents, ou au moins l'un d'entre eux ?
1. il est gardé par eux ou vit avec eux
2. au moins 1 fois par semaine
3. 2 à 4 fois par mois
4. plus rarement
5. seulement au moment des vacances
6. jamais ou presque 14
- si jamais ou presque
1. vos parents sont décédés
2. vos parents habitent très loin



Etude des Déterminants pré et post natals  
**EDEN**  
du développement et de la santé de l'ENfant

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

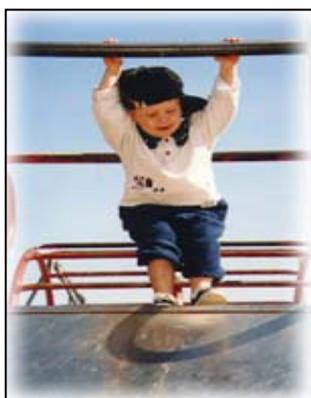


Maternité de Nancy



# Auto-questionnaire EDEN

## Votre enfant à 3 ans



# Questionnaire sur les étapes du développement : Evaluation de l'enfant par les parents\*.

Deuxième édition par Diane Bricker et Jane Squires avec la collaboration de Linda Mounts, LaWanda Potter, Robert Nickel, Elizabeth Twonbly et Jane Farrell.

Traduction et adaptation par Marthe Bonin, Philippe Robaey, Sylvie Vandaele, Georges L. Bastin et Véronique Lacroix,

Avec le soutien de la Fondation Invest in Kids.

Copyright © 2000 par Paul H. Brookes Publishing Co.

Vous trouverez dans les pages suivantes des questions portant sur les activités des enfants provenant d'un questionnaire standard.

Votre petite fille ou votre petit garçon est en mesure d'en exécuter un certain nombre ; par contre, il y en a d'autres que votre enfant n'a pas encore réalisées. A chaque question, veuillez cocher la case appropriée, selon que votre enfant fait l'activité souvent, parfois ou pas encore.

## *Voici quelques points importants à retenir :*

Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant avant de cocher la case appropriée.

Essayez de faire du questionnaire un jeu amusant pour vous et pour votre enfant.

Assurez-vous que votre enfant est reposé, nourri et prêt à jouer.

Merci de répondre à toutes les questions.

**OUI    PARFOIS    PAS ENCORE**

### **COMMUNICATION**    *Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.*

- |  |                          |                          |                          |                             |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1. Quand vous demandez à votre enfant de montrer le nez, les yeux, les cheveux, les pieds, les oreilles et ainsi de suite, le fait-il/elle correctement pour au moins <i>sept</i> parties du corps (le sien, le vôtre ou celui d'une poupée) ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. <input type="checkbox"/> |
| 2. Votre enfant fait-il/elle des phrases de trois ou quatre mots ? Veuillez donner un exemple :  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. <input type="checkbox"/> |
|  |                          |                          |                          |                             |
| 3. Sans que vous l'aidiez en montrant du doigt ou en faisant des gestes, demandez à votre enfant, « Mets le livre <i>sur</i> la table » et « Mets la chaussure <i>sous</i> la chaise ». Suit-il/elle ces directives correctement ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. <input type="checkbox"/> |
| 4. Lorsqu'il/elle regarde un livre d'images, votre enfant vous explique-t-il/elle l'action ou l'événement qui est illustré par l'image ? (Par exemple, « japper », « courir », « manger », « pleurer »). Vous pouvez lui demander, « Que fait le chien (ou l'enfant) ? ».  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. <input type="checkbox"/> |
| 5. Montrez à votre enfant comment fonctionne une fermeture éclair et dites-lui, « Regarde, ça monte et ça descend ! ». Placez la fermeture éclair à mi-hauteur et demandez à votre enfant de la <i>descendre</i> . Replacez-la à mi-hauteur et demandez-lui de la <i>monter</i> . Répétez cela plusieurs fois. Votre enfant réussit-il/elle à monter ou descendre la fermeture éclair quand vous lui dites de la monter ou de la descendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. <input type="checkbox"/> |
| 6. Lorsque vous demandez à votre enfant, « Comment t'appelles-tu ? », répond-il/elle en disant son prénom et son nom de famille ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. <input type="checkbox"/> |

\*Translated from the English : Ages & Stages Questionnaires : A parent-Completed Child-Monitoring System, Second Editions, Bricker et al. Copyright © 1999 Paul H. Brookes Publishing Co.

OUI PARFOIS PAS ENCORE

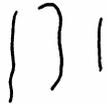
- |  |   |                          |                          |                          |                                     |
|--|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| <p>1. Sans recourir à aucun soutien, votre enfant donne-t-il/elle un coup de pied dans un ballon en lançant la jambe vers l'avant ?</p>  |    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>7. <input type="checkbox"/></p>  |
| <p>2. Votre enfant saute-t-il/elle à pieds joints (en levant les deux pieds en même temps) ?</p>   |    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>8. <input type="checkbox"/></p>  |
| <p>3. Votre enfant monte-t-il/elle des escaliers en posant un pied sur chaque marche, c'est-à-dire le pied gauche sur une marche et le pied droit sur la suivante ? Il/elle peut se tenir à la rampe ou au mur. (Vous pouvez essayer cette activité dans un magasin, au terrain de jeux ou à la maison).</p> |    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>9. <input type="checkbox"/></p>  |
| <p>4. Votre enfant se tient-il/elle sur un seul pied pendant environ 1 seconde sans se tenir à aucun support ?</p>   |  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>10. <input type="checkbox"/></p> |
| <p>5. En se tenant debout, votre enfant lance-t-il/elle une balle en levant le bras ? (Laisser tomber la balle ou la lancer sans lever le bras ne compte pas).</p>   |  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>11. <input type="checkbox"/></p> |
| <p>6. Votre enfant saute-t-il/elle vers l'avant sur une distance d'au moins 15 cm, les deux pieds quittant le sol en même temps ?</p>  |  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <p>12. <input type="checkbox"/></p> |

**MOTRICITÉ FINE** Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

OUI PARFOIS PAS ENCORE

1. Une fois que votre enfant vous a vu tracer une ligne de haut en bas sur une feuille de papier avec un crayon, demandez-lui de faire la même chose. Ne le laissez pas tracer sa ligne par-dessus la vôtre. Votre enfant vous imite-t-il/elle et dessine-t-il/elle une ligne verticale ?

13.



Cochez « oui »



Cochez « pas encore »

2. Votre enfant enfle-t-il/elle une perle ou passe-t-il/elle un lacet dans l'œillet d'un soulier ?



14.

3. Une fois que votre enfant vous a vu tracer un cercle, demandez-lui de faire la même chose. Ne le laissez pas dessiner son cercle par-dessus le vôtre. Votre enfant vous imite-t-il/elle et trace-t-il/elle un cercle ?

15.



Cochez « pas encore »



Cochez « oui »

4. Une fois que votre enfant vous a vu tracer une ligne horizontale d'un bord à l'autre d'une feuille de papier avec un crayon, demandez-lui de faire la même chose. Ne le laissez pas tracer sa ligne par-dessus la vôtre. Votre enfant vous imite-t-il/elle et dessine-t-il/elle une ligne horizontale ?



Cochez « oui »



Cochez « pas encore »

16.

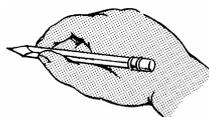
5. Votre enfant essaie-t-il/elle de couper du papier avec des ciseaux pour enfants ? Il n'est pas nécessaire qu'il/elle arrive à couper le papier, mais il/elle doit pouvoir ouvrir et fermer les ciseaux tout en tenant le papier avec l'autre main. (Vous pouvez lui montrer comment utiliser les ciseaux).

17.



6. Lorsque votre enfant dessine, tient-il/elle son crayon entre le pouce et les autres doigts comme le fait un adulte ?

18.

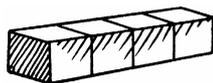


Questionnaire sur les étapes du développement, 2<sup>e</sup> édition, Bricker et coll.

Copyright © 2000 par Paul H. Brookes Publishing Co.

**RÉSOLUTION DE PROBLÈMES** Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Sous les yeux de votre enfant, alignez et mettez côte à côte quatre objets (cubes ou petites voitures). Votre enfant vous imite-t-il/elle et fait-il/elle la même chose avec au moins *quatre* objets identiques ? (Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou d'autres jouets).

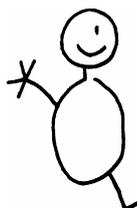


19.

2. Si votre enfant veut quelque chose qu'il/elle ne peut pas atteindre, va-t-il/elle chercher une chaise ou une boîte et monter dessus pour attraper ce qu'il/elle désire ?

20.

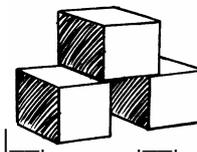
3. Lorsque vous lui montrez le dessin d'un personnage et que vous lui demandez, «Qu'est-ce que c'est ?», votre enfant répond-il/elle avec un mot qui désigne une personne ? Des réponses comme «bonhomme de neige», «garçon», «homme», «fille» et «papa» sont correctes. Veuillez écrire la réponse de votre enfant ci-dessous.



4. Lorsque vous dites, «Dis: sept, trois !», votre enfant répète-t-il/elle ces deux *seuls* chiffres dans le bon ordre ? *Ne répétez pas les chiffres.* Si nécessaire, essayez avec deux autres chiffres et dites, par exemple, «Dis: huit, deux !». Il suffit qu'il/elle répète correctement une seule série de deux chiffres pour que vous répondiez «oui» à la question.

22.

5. Montrez à votre enfant comment construire un pont avec des cubes, des boîtes de conserve comme le montre l'exemple ci-contre. Votre enfant vous imite-t-il/elle en faisant un pont semblable au vôtre ?



23.

6. Lorsque vous dites, «Dis: cinq, huit, trois!», votre enfant répète-t-il/elle ces trois *seuls* chiffres dans le bon ordre ? *Ne répétez pas les chiffres.* Si nécessaire, essayez avec une autre succession de chiffres et dites, par exemple, « Dis : six, neuf, deux ! ». Il suffit qu'il/elle répète correctement une seule série de trois chiffres pour que vous répondiez « oui » à la question.

24.

### APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES

Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant

1. Votre enfant mange-t-il/elle avec une cuillère sans trop renverser de nourriture ?

25.

2. Votre enfant pousse-t-il/elle une poussette ou une voiturette ou un petit chariot de supermarché, contourne-t-il/elle les obstacles rencontrés et recule-t-il/elle avec la poussette s'il/elle ne peut pas tourner dans un coin ?

26.

Questionnaire sur les étapes du développement, 2<sup>e</sup> édition, Bricker et coll.

Copyright © 2000 par Paul H. Brookes Publishing Co.

APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES (suite)

OUI      PARFOIS      PAS ENCORE

- |  |                          |                          |                          |                              |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 3. Lorsque votre enfant se regarde dans un miroir et que vous lui demandez, «Qui est dans le miroir?», répond-il/elle en disant « moi » ou en prononçant son nom ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. <input type="checkbox"/> |
| 4. Votre enfant met-il/elle tout seul un manteau, une veste ou une chemise ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. <input type="checkbox"/> |
| 5. Si vous demandez à votre enfant dans les termes suivants « Est-ce que tu es une fille ou un garçon ? », vous répond-il/elle correctement ?                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 29. <input type="checkbox"/> |
| 6. Au cours d'une activité où chacun doit attendre son tour, votre enfant attend-il/elle qu'un autre enfant ou qu'un adulte ait terminé ?                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 30. <input type="checkbox"/> |

Questionnaire sur les étapes du développement, 2<sup>e</sup> édition, Bricker et coll.  
Copyright © 2000 par Paul H. Brookes Publishing Co.



## Examen psychomoteur à 3 ans

N° d'identification :

Prénom de l'enfant: \_\_\_\_\_

Prénom du père : \_\_\_\_\_

Prénom de la mère: \_\_\_\_\_

Heure début de l'examen

heure  minutes

### COAT

(1= bonne réponse ; 0= mauvaise réponse ou absence de réponse)

1. Je m'appelle «prénom», tu peux répéter ?

\_\_\_\_\_  (1 prénom ou 0)

2. Comment t'appelles-tu ?

\_\_\_\_\_  prénom (1 ou 0)  nom (1 ou 0)

3. Comment s'appelle ta maman ? et ton papa ?

\_\_\_\_\_  maman (1 ou 0)  papa (1 ou 0)

4. Est-ce qu'on est le jour ou la nuit ?

\_\_\_\_\_  (1 ou 0)

5. Combien j'ai de doigts ?    2 doigts \_\_\_\_\_  (1 ou 0)

3 doigts \_\_\_\_\_  (1 ou 0)

10 doigts \_\_\_\_\_  (1 ou 0)

## EPREUVE DE PREFERENCE MANUELLE

(1=main droite ; 2=les deux mains ; 3=main gauche)

- |  |                |         |
|--|----------------|---------|
| 1. Peux-tu me dessiner un petit trait?         | Crayon         | _____ _ |
| 2. Gomme-le maintenant                         | Gomme          | _____ _ |
| 3. Montre-moi comment on coupe du papier       | Ciseaux        | _____ _ |
| 4. Montre-moi comment on mange la soupe        | Cuillère       | _____ _ |
| 5. Montre-moi comment on coupe avec un couteau | Couteau        | _____ _ |
| 6. Montre-moi comment on se brosse les dents   | Brosse à dents | _____ _ |
| 7. Montre-moi comment on se peigne             | Peigne         | _____ _ |
| 8. Montre-moi comment on tape avec un marteau  | Marteau        | _____ _ |

### ***Pied/Oeil***

9. Montre-moi comment tu donne un coup de pied dans cette balle  
Pied \_\_\_\_\_|\_| (1 droit ; 2 les deux ; 3 gauche)

10. Tu vois l'interrupteur à côté de la porte. Je le regarde à travers ce trou et je rapproche petit à petit le carton de mon visage en continuant à regarder l'interrupteur. A toi maintenant.

Oeil \_\_\_\_\_|\_| (1 droit ; 2 les deux ; 3 gauche)

### **Observations**

Sait ouvrir et fermer les ciseaux en tenant le papier de l'autre main \_\_\_\_\_|\_| (1=oui ; 0=non)

Coup de pied dans le ballon sans recourir à aucun soutien \_\_\_\_\_|\_| (1=oui ; 0=non)

-----  
-----

## EPREUVE D'HABILETE MANUELLE-Petit pegboard (PP)

### **CHRONOMETRE**

*Consigne : On va jouer/tu dois déplacer ces petits bâtons, comme je vais te montrer. Maintenant tu fais la même chose et tu déplaces les petits bâtons de cette rangée à celle-là, le plus vite que tu peux mais bien dans l'ordre*

*(Commencer par la main préférée à l'épreuve précédente)*

1. Main Préférée \_\_\_\_\_|\_| (1=droite ; 2=gauche)

Temps en secondes: \_\_\_\_\_|\_|

2. Autre Main \_\_\_\_\_ |\_\_| (1=droite ; 2=gauche)  
(Non-Préférée)

Temps en secondes : \_\_\_\_\_ |\_\_\_\_\_|

3. Autre Main \_\_\_\_\_ |\_\_| (1=droite ; 2=gauche)  
(Non-Préférée)

Temps en secondes: \_\_\_\_\_ |\_\_\_\_\_|

4. Main Préférée \_\_\_\_\_ |\_\_| (1=droite ; 2=gauche)

Temps en secondes : \_\_\_\_\_ |\_\_\_\_\_|

**Saisie :**

pince fine \_\_\_\_\_ |\_\_| (1=oui ; 0=non)

digitale \_\_\_\_\_ |\_\_| (1=oui ; 0=non)

palmaire \_\_\_\_\_ |\_\_| (1=oui ; 0=non)

**Erreurs :**

réinitialisations \_\_\_\_\_ |\_\_| (nombre)

pegs tombés \_\_\_\_\_ |\_\_| (nombre)

Respect de l'ordre de saisie ou d'insertion des pegs \_\_\_\_\_ |\_\_| (1=oui ; 0=non)

**EPREUVE DE FLUENCE SEMANTIQUE (ELOLA)**

**CHRONOMETRE/ENREGISTRER**

**1- Animaux**

Consigne : Dans ce jeu, il faut aller vite. Peux-tu me dire les noms d'animaux que tu connais ? Par exemple, on peut commencer par chat. A toi maintenant

0 – 15'' : Total : |\_\_\_\_\_|

16'' – 30'' : Total : |\_\_\_\_\_|

31'' – 45'' : Total : |\_\_\_\_\_|

46'' – 60'' : Total : |\_\_\_\_\_|

61'' – 75'' : Total : |\_\_\_\_\_|

76'' – 90'' : Total : |\_\_\_\_\_|

## 2- Objets

Consigne : Peux-tu me dire le nom d'objets, des choses qu'il y a dans ta maison ? Par exemple, on peut commencer par table. A toi maintenant.

0 – 15'' : Total : |\_\_\_\_\_|

16'' – 30'' : Total : |\_\_\_\_\_|

31'' – 45'' : Total : |\_\_\_\_\_|

46'' – 60'' : Total : |\_\_\_\_\_|

61'' – 75'' : Total : |\_\_\_\_\_|

76'' – 90'' : Total : |\_\_\_\_\_|

## EPREUVE DE REPETITION ELOLA)

### ENREGISTRER

#### Mots

Consigne : Maintenant je vais te dire des mots, un par un, répète-les.

(2=bonne réponse au 1<sup>er</sup> essai ; 1= bonne réponse au 2<sup>ème</sup> essai ; 0= échec)

	1 <sup>ère</sup> répétition	2 <sup>ème</sup> répétition	
1. flaque	-----	-----	_
2. niche	-----	-----	_
3. second	-----	-----	_
4. visage	-----	-----	_
5. canif	-----	-----	_
6. bicyclette	-----	-----	_

## Pseudomots

Consigne : Maintenant je vais te dire des mots qui n'existent pas, répète ce que tu entends même si cela ne veut rien dire.

(2=bonne réponse au 1<sup>er</sup> essai ; 1= bonne réponse au 2<sup>ème</sup> essai ; 0= échec)

	1 <sup>ère</sup> répétition	2 <sup>ème</sup> répétition	
7. narde	-----	-----	<input type="checkbox"/>
8. chugue	-----	-----	<input type="checkbox"/>
9. loman	-----	-----	<input type="checkbox"/>
10. bozin	-----	-----	<input type="checkbox"/>
11. janouteau	-----	-----	<input type="checkbox"/>
12. indarone	-----	-----	<input type="checkbox"/>

Trouble articulatoire systématique \_\_\_\_\_  (1=oui ; 0=non) ;

Observations: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## COMPREHENSION DE CONSIGNES (NEPSY)

### REPETITION DE PHRASES (NEPSY)

### ATTENTION VISUELLE (Nounours)

#### **CHRONOMETRE**

Consigne : Maintenant il faut faire un trait sur tous les nounours que tu vois sur cette feuille, sans en oublier. Je te montre (-). A toi maintenant et dis-moi quand tu as fini.

Bonnes réponses /15  Fausses alarmes

Temps : minutes  secondes

Scores : START-S (de -3 à 3)  LO-S

**DENOMINATION (ELOLA)**

**CRONOMETRE**

Consigne : Je vais te montrer des images. A chaque fois, tu me dis juste un mot, ce que c'est.

Par exemple, ça c'est...a) chien b) nez

(1=succès ; 0=échec)

- 1. banane ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 2. lit ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 3. bol ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 4. camion ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 5. bouche ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 6. bouteille ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 7. girafe ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 8. manteau ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 9. pied ----- |\_\_| (0 ou 1)
- 10. tomate ----- |\_\_| (0 ou 1)

Temps dénomination |\_\_\_\_| minutes |\_\_\_\_| secondes

Observations: -----  
-----

**COPIE DE FIGURES (NEPSY)**

**AUTRES**

Comment je m'appelle ? Tu t'en souviens ? ----- |\_\_| (1=prénom ;0=échec)

Heure fin de l'examen |\_\_| |\_\_| heure |\_\_| |\_\_| minutes

**OBSERVATIONS**

Phrases spontanée ----- (2=<3 mots; 3= 3 mots ; 4=4 mots ou plus) |\_\_|

Remarques: -----  
-----  
-----  
-----



B- REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA RELATION ENTRE  
ALLAITEMENT MATERNEL ET NEURODÉVELOPPEMENT

Revue bibliographique sur la relation entre allaitement maternel et neurodéveloppement

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Hoefler et Hardy (1929)	États-Unis	383	Cohorte	Prospectif	FF / BF FF / 0-3 / 4-9 / 10-20	SB	7-13 ans	+
Broad (1972), Broad (1975)	Nouvelle-Zélande	319	Transversale	Rétrospectif	NBF / BF	Lecture / articulation	5-6 ans	+
Dorner et Grychtolik (1978)	Allemagne	134		Rétrospectif	FF / ABF / EBF	Résultats scolaires	16 ans	+
Rodgers (1978)	Royaume-Uni	1398	Cohorte	Prospectif (0 et 2 ans)	FF / BF	Tests non verbaux	8 et 15 ans	+
Silva <i>et al.</i> (1978)	Nouvelle-Zélande	1037	Prospective			PPVT	3 ans	=
Fergusson <i>et al.</i> (1982)	Nouvelle-Zélande	954	Cohorte	Prospectif	FF / 0-4 / ≥ 4	WISC-R	3, 5 et 7 ans	=
Ounsted <i>et al.</i> (1984)	Royaume-Uni	242	Cohorte	Prospectif	FF / BF	HFDT	5 ans	+
Taylor et Wadsworth (1984)	Royaume-Uni	11024	Prospective	Rétrospectif	NBF / 0-1 / 1-3 / > 3	EPVT	5 ans	+
Morley <i>et al.</i> (1988)	Royaume-Uni	746 PPN	Essai intervention	Prospectif	NBF / BF	BSID (MDI)	18 mois	+
Morrow-Tlucak <i>et al.</i> (1988)	États-Unis	229	Cohorte	Prospectif	FF / 0-4 / > 4	BSID (MDI)	0,5-2 ans	+
Lucas <i>et al.</i> (1989)	Royaume-Uni	502 prématurés	Essai intervention	Prospectif	FF / LM / BF+FF / BF+LM	K-DSI	9 mois	=
Pollock (1989)	Royaume-Uni	8146 PPN	Cohorte	Prospectif	NBF / EBF ≥ 1 sem	BAS (reasoning)	7,5 ans	=
Bauer <i>et al.</i> (1991)	États-Unis	50	Cohorte	Prospectif	Durée (unité non renseignée)	MSCA	3 ans	+

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Doyle <i>et al.</i> (1992)	Australie	201 PPN	Cohorte	Rétrospectif (2 ans)	NBF / LM / BF	WISC-R	8 ans	=
Jacobson et Jacobson (1992)	États-Unis	323	Cohorte sur l'exposition aux PCB	Prospectif Rétrospectif (4 ans)	5 classes d'intensité : de FF à EBF Durée BF (semaine)	MSCA	4 ans	=
Lucas <i>et al.</i> (1992)	Royaume-Uni	300 PPN	Essai intervention	Prospectif	FF / LM	WISC-R (version courte)	7-8 ans	+
Rogan et Gladen (1993)	États-Unis	636-788	Cohorte	Prospectif	FF / 0-9 sem / 9-19 / 19-49 / ≥ 50	MSCA	0.5-5 ans	+
Lucas <i>et al.</i> (1994)	Royaume-Uni	502 prématurés	Essai intervention	Prospectif	FF / LM / BF+FF / BF+LM	BSID	18 mois	+
Pollock (1994)	Royaume-Uni	3838	Cohorte	Prospectif	NBF / EBF ≥ 3	BAS Tests de langage, mathématiques, lecture, orthographe	10 ans	+
Temboury <i>et al.</i> (1994)	Espagne	229	Cohorte	Prospectif	NBF+BF 0-1 / BF ≥ 3	BSID (MDI et PDI)	18-29 mois	+
Agostoni <i>et al.</i> (1995)	Italie	86	Essai intervention	Prospectif	FF / FF enrichie / BF	BLDT	4 mois	+
Florey <i>et al.</i> (1995)	Royaume-Uni	592	Cohorte	Prospectif (registres médicaux)	FF / BF	BSID (MDI et PDI)	18 mois	+
Greene <i>et al.</i> (1995)	Royaume-Uni	432	Cohorte	Prospectif	NBF / BF 0-12 sem / > 12 sem	RPM PMA	11 à 16 ans	+
Gale et Martyn (1996)	Royaume-Uni	994	Cohorte	Prospectif (registres médicaux)	FF / FF+BF / BF	AH4 (extraits)	Adultes	=
Innis <i>et al.</i> (1996)	Canada	433	Cohorte	Prospectif	NBF / 0-1 / 1-3 / 4-6 / 7-8 / ≥ 9 FF+BF	FTII	9 mois	=
Johnson <i>et al.</i> (1996)	États-Unis	204	Cohorte	Prospectif	NBF / BF Durée BF (unité non renseignée) Durée EBF (unité non renseignée)	SB4 PPVT-R	3 ans	+

## Revue bibliographique sur la relation entre allaitement maternel et neurodéveloppement

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Niemela et Jarvenpaa (1996)	Finlande	726	Cohorte	Prospectif	BF : 0-5 / $\geq 5$	CMMS BEERY VMI Dénomination d'images	4-5 ans	+
Wang et Wu (1996)	Chine	145	Cohorte	Prospectif	ABF 4 / EBF 4	DDST	1 an	+
Agostoni <i>et al.</i> (1997)	Italie	90	Essai intervention	Prospectif	FF / FF enrichie / BF	BLDT	2 ans	=
Barros <i>et al.</i> (1997)	Brésil	1363	Cohorte	Prospectif	BF : 0-1 / 1-3 / 4-8 / $\geq 9$	DDST-II	1, 3, 6 et 12 mois	+
Horwood et Fergusson (1998)	Nouvelle-Zélande	799	Cohorte	Prospectif	NBF / ABF 0-3 / 4-7 / $\geq 8$ NBF / EBF 0-3 / 4-7 / $\geq 8$	WISC-R Tests scolaires (compréhension écrite, mathématiques) Résultats scolaires (diplôme)	8-9 ans 10-13 ans 18 ans	+
Lucas <i>et al.</i> (1998)	Royaume-Uni	424 prématurés	Essai intervention	Prospectif	FF / LM / BF+FF / BF+LM	WISC-II	7,5-8 ans	+
Malloy et Berendes (1998)	États-Unis	518	Cohorte	Rétrospectif (9 ans)	NBF / BF EBF < 1 / 1-2 / $\geq 2$	WISC-R	9-10 ans	=
Richards <i>et al.</i> (1998)	Royaume-Uni	511	Cohorte générationnelle	Rétrospectif	NBF / BF	Langage (finition de phrases, lecture, vocabulaire)	8 ans	=
Wigg <i>et al.</i> (1998)	Australie	375	Cohorte	Prospectif	FF / FF+BF / BF	BSID MSCA WISC-R	2 ans 4 ans 7 ans	=
Anderson <i>et al.</i> (1999)	-	20 études	Méta-analyse	-	-	-	0.5 à 15 ans	+
Jacobson <i>et al.</i> (1999)	États-Unis	323	Cohorte sur l'exposition aux PCB	Prospectif et Rétrospectif	5 classes d'intensité : de FF à EBF Durée BF (semaine)	MSCA PPVT-R WISC	4 ans 4 ans 11 ans	=
Lucas <i>et al.</i> (1999)	Royaume-Uni	447	Essai intervention	Prospectif	FF / FF enrichie / BF	K-DSI BSID-II	9 mois 18 mois	=
Paine <i>et al.</i> (1999)	Australie	96	Cohorte	Rétrospectif	Durée EBF (semaine)	BSID (MDI et PDI)	1 an	=

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Agostoni <i>et al.</i> (2001)	Italie	44	Essai intervention	Prospectif	EBF : 0-3 / 3-6 / 6-9 / 9-12	BSID (MDI et PDI)	1 an	+
Angelsen <i>et al.</i> (2001)	Norvège et Suède	345	Cohorte	Prospectif	BF : 0-3 / 3-6 / ≥ 6	BSID WPPSI-R PDMS	1 an 5 ans 5 ans	+
Dewey <i>et al.</i> (2001)	Honduras	141 + 119 PPN	Deux cohortes puis Essai clinique à 4 mois	Prospectif	EBF 4 puis jusqu'à 6 : BF+solides / EBF+solides / EBF	10 items sur des étapes du développement moteur	1 an	+
Horwood <i>et al.</i> (2001)	Nouvelle-Zélande	280 PPN	Cohorte	Prospectif	NBF / < 4 / 4-7 / ≥ 8	WISC-R	7-8 ans	+
Quinn <i>et al.</i> (2001)	Australie	3880	Cohorte	Prospectif	NBF / ABF < 3 sem / 3-7 sem / 7 sem - 4 m / 4-6 / > 6	PPVT-R	5 ans	+
Ghys <i>et al.</i> (2002)	Pays-Bas	128	Cohorte	Prospectif	Durée BF (mois)	Variable composite : KABC + GOS + MSCA (motor)	4 ans	+
Mortensen <i>et al.</i> (2002)	Danemark	3253	Cohorte	Rétrospectif (1 an)	ABF < 1 / 2-3 / 4-6 / 7-9 / > 9	WAIS BPP	Adultes	+
Rao <i>et al.</i> (2002)	Norvège et Suède	299 + 220 PPN	Cohorte	Prospectif	Durée EBF (semaines) EBF ≤ 12 sem / > 12 sem	BSID WPPSI-R	13 mois 5 ans	+
Gomez-Sanchiz <i>et al.</i> (2003)	Espagne	249 238	Cohorte	Prospectif	FF / BF ≤ 4 / > 4	BSID	18 mois 24 mois	+
Hart <i>et al.</i> (2003)	États-Unis	83	Cohorte	Prospectif	FF / BF	BNBAS	9 jours	+
Oddy <i>et al.</i> (2003)	Australie	1450 1375	Cohorte	Prospectif	NBF / ABF < 4 / ABF 4-6 / EBF > 6	PPVT-R WISC III (Block design)	6 ans 8 ans	+
Gustafsson <i>et al.</i> (2004)	Suède	73	Cohorte	Prospectif	Durée ABF (semaine)	WISC-III	6,5 ans	+
Daniels et Adair (2005)	Philippines	1790 + 189 PPN	Cohorte	Prospectif	ABF 0-6 / 6-12 / 12-18 / 18-24 PBF 0-6 / 6-12 / 12-18 / 18-24	Philippines nonverbal intelligence test (CMMS)	8.5 et 11.5 ans	+

Revue bibliographique sur la relation entre allaitement maternel et neurodéveloppement

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Elwood <i>et al.</i> (2005)	Royaume-Uni	779	Cohorte	Rétrospectif	FF / BF 0-3 / BF > 3	AH4 NART CRT	60-74 ans	+
Evenhouse et Reilly (2005)	États-Unis	2734	Cohorte	Rétrospectif	NBF / ABF 0-3 / 3-6 / 6-9 / 9-12 / 12-24 / > 24	PPVT	Adolescents	+
Thorsdottir <i>et al.</i> (2005)	Islande	85	Cohorte	Prospectif	Durée EBF (mois)	Iceland Development Inventory	6 ans	+
Clark <i>et al.</i> (2006)	Chili	784	Cohorte	Prospective	Durée EBF (en jour) EBF < 2 / 2-8 / 8-12	WPPSI-R	5,5 ans	+ / -
Der <i>et al.</i> (2006)	États-Unis	5475	Cohorte	Prospectif	NBF / BF Durée BF (en mois) 1-5 sem / 6-12 / 13-28 / ≥ 29	PIAT	5-14 ans	=
Der <i>et al.</i> (2006)	-	9 études	Méta-analyse	-	-	-	-	=
Gibson-Davis et Brooks-Gunn (2006)	États-Unis	1645	Cohorte	Rétrospectif (1 an)	NBF+BF 0-1 / BF > 1	PPVT-TE	3 ans	+
Lawlor <i>et al.</i> (2006)	Australie	3794	Cohorte	Prospectif	NBF / 0-4 / ≥ 4	PPVT RPM WRAT3	5 ans 14 ans 14 ans	+
Sacker <i>et al.</i> (2006)	Royaume-Uni	14660	Cohorte	Prospectif	NBF / 0-2 / 2-4 / > 4 / EBF > 4	DDST	9 mois	+
Silva <i>et al.</i> (2006)	Royaume-Uni	9367	Cohorte	Rétrospectif (5 ans)	NBF / 0-1 / 1-2 / ≥ 3	BAS Shortened Edinburgh Reading Test Friendly Math Test Pictorial Language Comprehension Test	10 ans	+
Dee <i>et al.</i> (2007)	États-Unis	22399	Cohorte	Prospectif	NBF / 0-1 / 1-3 / 3-6 / 6-9 / ≥ 9	4 items avec réponse échelonnée de 1 à 3	10-71 mois	+
Eickmann <i>et al.</i> (2007)	Brésil	191	Cohorte	Prospectif	NBF / ABF / EBF à 1 mois BF 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6	BSID-II	1 an	+
Zhou <i>et al.</i> (2007)	Australie	302	Cohorte	Prospectif	Durée ABF (semaine) < 6 / ≥ 6	SB	4 ans	=

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Kramer <i>et al.</i> (2008)	Biélorussie	13889	Essai randomisée par grappes	Prospectif	Maternités avec/sans promotion	WASI	6.5 ans	+
Bartels <i>et al.</i> (2009)	Pays-Bas	6569	Cohorte	Rétrospectif (2 ans)	NBF / 0-2 sem / 2-6 / 6 sem - 3 m / 3-6 / > 6	CITO test	≥ 12 ans	+
Foroushani <i>et al.</i> (2010)	Royaume-Uni	5362	Cohorte	Rétrospectif (2 ans)	NBF / 1-3 / > 4	Lecture, vocabulaire, langage	8, 11, 15, 26, 43 et 65-75 ans	+ / =
Gale <i>et al.</i> (2010)	Royaume-Uni	241	Cohorte	Prospectif	BF / FF / FF enrichie	WPPSI-III	4 ans	=
Holme <i>et al.</i> (2010)	Royaume-Uni	1218	Essai intervention sur le tabagisme pendant la grossesse	Rétrospectif (9 ans)	NBF / BF Durée BF (semaine)	BAS QNST	9 ans	=
Isaacs <i>et al.</i> (2010)	Royaume-Uni	50 prématurés	Essai intervention	Prospectif	% d'apport en LM (lactarium)	WISC-III WAIS-III	Adolescents	+
Jing <i>et al.</i> (2010)	États-Unis	120	Essai intervention	Prospectif	FF / FF (soja) / BF	EEG	3, 6, 9 et 12 mois	
Steer <i>et al.</i> (2010)	Royaume-Uni	9656	Cohorte	Prospectif	NBF / BF	WISC-R	8 ans	+
Veena <i>et al.</i> (2010)	Inde	514	Cohorte	Rétrospectif (1, 2, 3 ans)	BF : 0-3 / 3-5 / 6-8 / 9-11 / 12-17 / ≥ 18	KABC-II Kohs Block Design WISC-III (coding)	9-10 ans	=
Brion <i>et al.</i> (2011)	Royaume-Uni Brésil	4891 506	Cohorte Cohorte	Prospectif Prospectif	BF 0-1 / 1-3 / 3-6 / ≥ 6	WISC-III WPPSI	4 ans	+
Chiu <i>et al.</i> (2011)	Taiwan	14621	Cohorte	Rétrospectif (18 mois)	NBF / 0-1 / 1-3 / 3-6 / ≥ 6	DDST	15-18 mois	+
Guxens <i>et al.</i> (2011)	Espagne	504	Cohorte	Prospectif (6 et 14 mois)	NEBF / EBF 0-4 / EBF 4-6 / EBF > 6 Intensité cumulée de l'allaitement	BSID	14 mois	+

Revue bibliographique sur la relation entre allaitement maternel et neurodéveloppement

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Jiang <i>et al.</i> (2011)	États-Unis	3271	Cohorte	Score de propension	NBF / BF NBF / 0-6 / 7-12 / > 12	WJ-R WISC-R	4-15 ans	+
McCrary et Layte (2011)	Irlande	8226	Cohorte	Rétrospectif (9 ans)	NBF / BF 0-5 sem / 6-15 / 16-25 / ≥ 26	DPRT-R DPMT-R	9 ans	+
Oddy <i>et al.</i> (2011a)	Australie	980	Cohorte	Rétrospectif (1, 2, 3 ans)	ABF 0-4 / ≥ 4 ABF 0-6 / ≥ 6	Résultats scolaires : mathématiques, orthographe, lecture, écriture	10 ans	+
Oddy <i>et al.</i> (2011b)	Australie	2868	Cohorte	Rétrospectif (1, 2, 3 ans)	ABF 0-4 / ≥ 4	ICMQ	1, 2 et 3 ans	+
Whitehouse <i>et al.</i> (2011)	Australie	1195	Cohorte	Rétrospectif (1, 2, 3 ans)	ABF / 0-4 / 4-6 / > 6	PPVT-R	5 et 10 ans	+
Andres <i>et al.</i> (2012)	États-Unis	391	Essai intervention	Prospectif	FF / FF (soja) / BF	BSID PLS-3 WASI	3, 6, 9 et 12 mois	+
Boutwell <i>et al.</i> (2012)	États-Unis	3700	Cohorte	Score de propension	NBF / BF	BSF-R	2 ans	+
Jedrychowski <i>et al.</i> (2012)	Pologne	468	Cohorte	Prospectif	ABF / EBF 0-3 / 3-6 / > 6	BSID-II WISC-R	1, 2 et 3 ans 6 et 7 ans	+
McCrary et Murray (2012)	Irlande	11134	Cohorte	Prospectif (9 mois)	NBF / BF BF : 0-1 sem / 2-1 m / 1-3 / 3-6 / ≥ 6 EBF : 0-1 sem / 2-1 m / 1-3 / 3-5 / 6 / > 6	ASQ	9 mois	+
Quigley <i>et al.</i> (2012a)	Royaume-Uni	11101 + 778 prématurés	Cohorte	Rétrospectif (9 mois, 3 ans)	NBF / 0-2 / 2-4 / 4-6 / 6-12 / ≥ 12	BAS	5 ans	+
Rozé <i>et al.</i> (2012)	France	2925 prématurés	Cohorte	Prospectif	NBF / BF 0-2 / BF ≥ 2	ASQ KABC	2 ans 5 ans	+
Tozzi <i>et al.</i> (2012)	Italie	1403	Essai intervention sur la vaccination	Prospectif	Durée EBF	WISC-R (extrait)	10-12 ans	+

Auteurs (année)	Lieu	Nombre de sujets	Type d'étude	Données d'allaitement	Variable d'allaitement maternel	Mesures du neurodéveloppement	Âge	Sens de l'association
Belfort <i>et al.</i> (2013)	États-Unis	1312	Cohorte	Prospectif	Durée ABF / Durée EBF	PPVT-3 WRAVMA KBIT-II WRAML	3 ans 7 ans	+
Horta <i>et al.</i> (2013)	Brésil Inde Guatemala Philippines Afrique du Sud	3847 730 1448 2059 1998	Cohortes	Prospectif	Durée ABF : 0-1 / 1-3 / 3-6 / 6-12 / 12-18 / 18-24 / > 24	Niveau scolaire atteint	-	+ / =
Julvez <i>et al.</i> (2013)	Espagne	434	Cohorte	Prospectif	NEBF / EBF 0-4 / EBF 4-6 / EBF > 6,	MSCA	4 ans	+

#### Allaitement :

ABF : Allaités en mixte ; BF : Allaités ; EBF : Allaités exclusivement ; FF : Nourris par formules infantiles ; LM : Lait maternel (provenant de lactarium) ; NBF : Jamais allaités.

Les durées d'allaitement sont exprimées en mois, sauf mention contraire.

#### Évaluations du neurodéveloppement :

AH4 : AH4 Group Test for General Intelligence ; ASQ : Ages and Stages Questionnaire ; BSF-R : Bayley Short Form-Research Edition) ; BSID (MDI et PDI) : Bayley Scale of Infant Development (Mental Development Index and Psychomotor Development Index) ; BSID-II : Bayley Scale of Infant Development - Second Edition ; BPP : Børge Priens Prøve ; BAS : British Ability Scales ; BLDT : Brunet-Lézine's Developmental Test ; BNBAS : Brazelton Neonatal Behavioral Assessment ; CMMS : Columbia Mental Maturity Scale ; CRT : Choice Reaction Time ; DDST : Denver Development Screening Test ; DDST-II : Denver Development Screening Test - II ; DPMT-R : Drumcondra Primary Mathematics Test - Revised ; DPRT-R : Drumcondra Primary Reading Test - Revised ; EPVT : English Picture Vocabulary Test ; FTII : Fagan Test of Infant Intelligence ; GOS : Groningse OntwikkelingsSchaal ; HFDT : Human Figure Drawing Test ; ICMQ : Infant/Child Monitoring Questionnaire ; KABC : Kaufman Assessment Battery for Children ; KABC-II : Kaufman Assessment Battery for Children - Second Edition ; KBIT-II : Kaufman Brief Intelligence Test-Second Edition ; K-DSI : Knobloch's Developmental Screening Inventory ; MSCA : McCarthy Scales of Children Abilities ; NART : National Adult Reading Test ; PDMS : Peabody Developmental Motor Scales ; PIAT : Peabody Individual Achievement Test ; PLS-3 : Preschool Language Scale-3 ; PPVT : Peabody Picture Vocabulary Test ; PPVT-R : Peabody Picture Vocabulary Test - Revised ; PPVT-3 : Peabody Picture Vocabulary Test - Third Edition ; PMA : Primary Mental Abilities ; QNST : Quick Neurological Screening Test ; RPM : Raven's Progressive Matrices ; SB : Stanford-Binet Intelligence Scale ; SB4 : Stanford-Binet Intelligence Scale - Fourth Edition ; BEERY VMI : Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration ; WASI : Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence ; WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale ; WISC-R : Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised ; WISC-III : Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition ; WPPSI : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence ; WPPSI-R : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence -Revised ; WRAML : Wide Range Assessment of Memory and Learning ; WRAT3 : Wide Range Achievement Test 3 ; WAVMA : Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities ; WJ-R : Woodcock Johnson Psycho-Educational Battery – Revised.

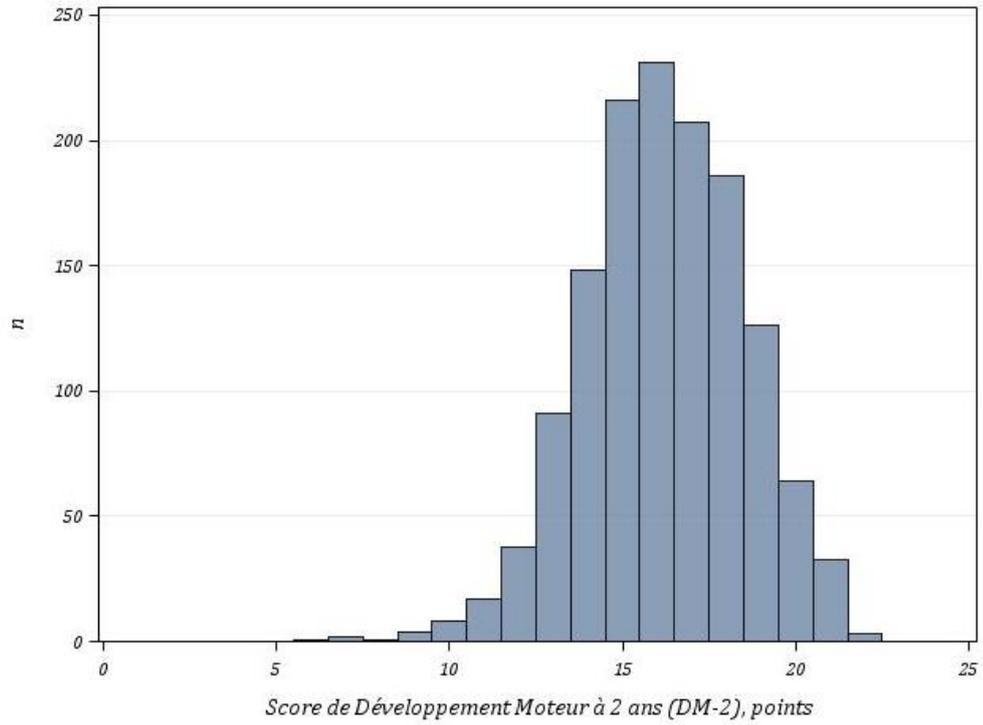


## C- RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

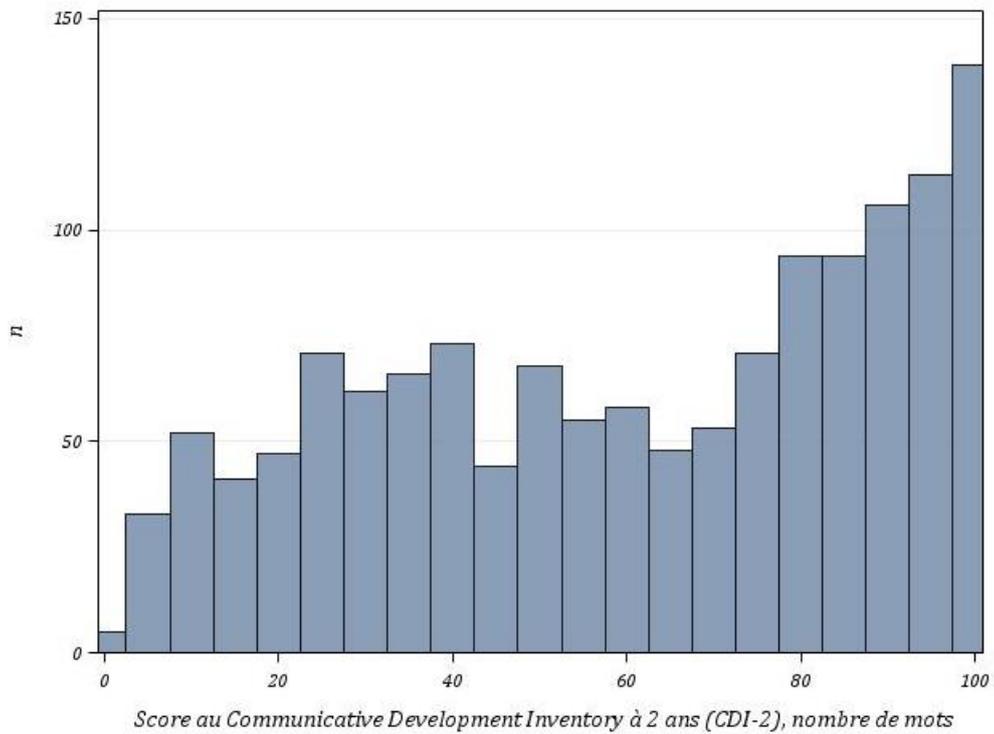
**Tableau Annexe 1 : Comparaison des couples mère-enfant suivis et non suivis à 2 ans**

	Suivis à 2 ans <i>n</i> = 1436	Non suivis à 2 ans <i>n</i> = 566*	<i>P</i>
Centre, % Poitiers	48,4	48,2	1,0
Mères			
Âge, année	29,3 ± 4,8	28,1 ± 5,4	< 0,0001
IMC avant grossesse, kg/m <sup>2</sup>	23,1 ± 4,4	23,7 ± 5,3	0,03
IMC avant grossesse, %			0,03
Maigre	8,3	9,6	
Normal	66,2	60,5	
Surpoids	17,6	18,0	
Obésité	7,9	11,9	
Tabagisme, %	22,8	38,7	< 0,0001
Consommation d'alcool, %	43,6	39,3	0,10
Primipare, %	47,5	35,8	< 0,0001
Famille			
Éducation maternelle, année	13,9 ± 2,6	12,6 ± 2,5	< 0,0001
Éducation paternelle, année	13,2 ± 2,6	12,4 ± 2,5	< 0,0001
Revenus, %			< 0,0001
< 800 €	3,1	9,9	
800 - 1500 €	9,8	19,3	
1500 - 2300 €	29,3	30,7	
2300 - 3000 €	28,1	20,6	
3000 - 3800 €	17,5	9,5	
> 3800 €	12,2	10,1	
Nouveau-né			
Âge gestationnel, semaine	39,3 ± 1,7	39,1 ± 2,0	0,3
Prématurité, %	5,5	6,6	0,4
Poids de naissance, kg	3,29 ± 0,5	3,26 ± 0,5	0,3

\*sauf : IMC avant grossesse (*n* = 489), tabagisme (*n* = 489), consommation d'alcool (*n* = 488), primiparité (*n* = 469), revenus (*n* = 486), âge gestationnel et prématurité (*n* = 469), poids de naissance (*n* = 464).



**Figure Annexe 1 : Distribution des scores de développement moteur à 2 ans dans l'étude EDEN**



**Figure Annexe 2 : Distribution des scores au *Communicative Development Inventory* à 2 ans dans l'étude EDEN**

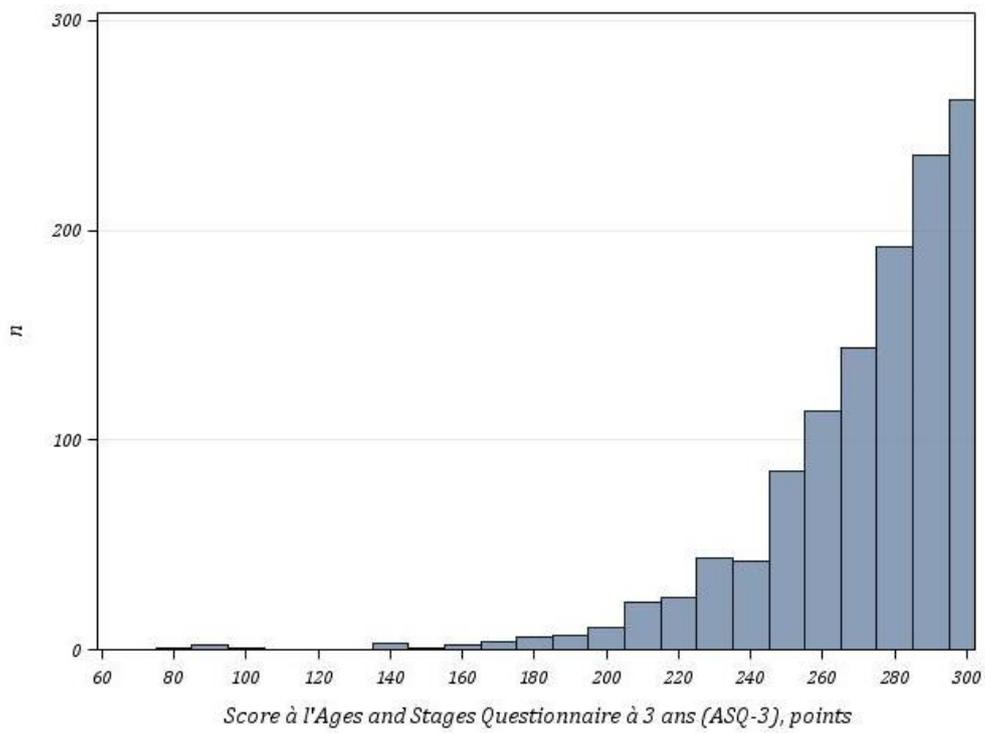


Figure Annexe 3 : Distribution des scores à l'Agès and Stages Questionnaire à 3 ans dans l'étude EDEN

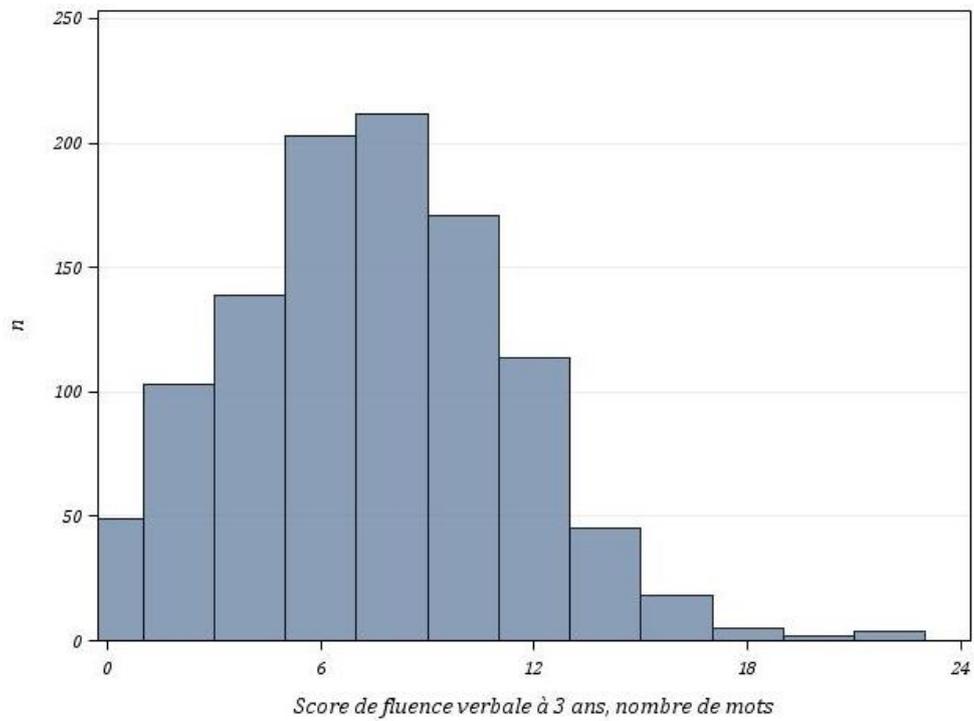
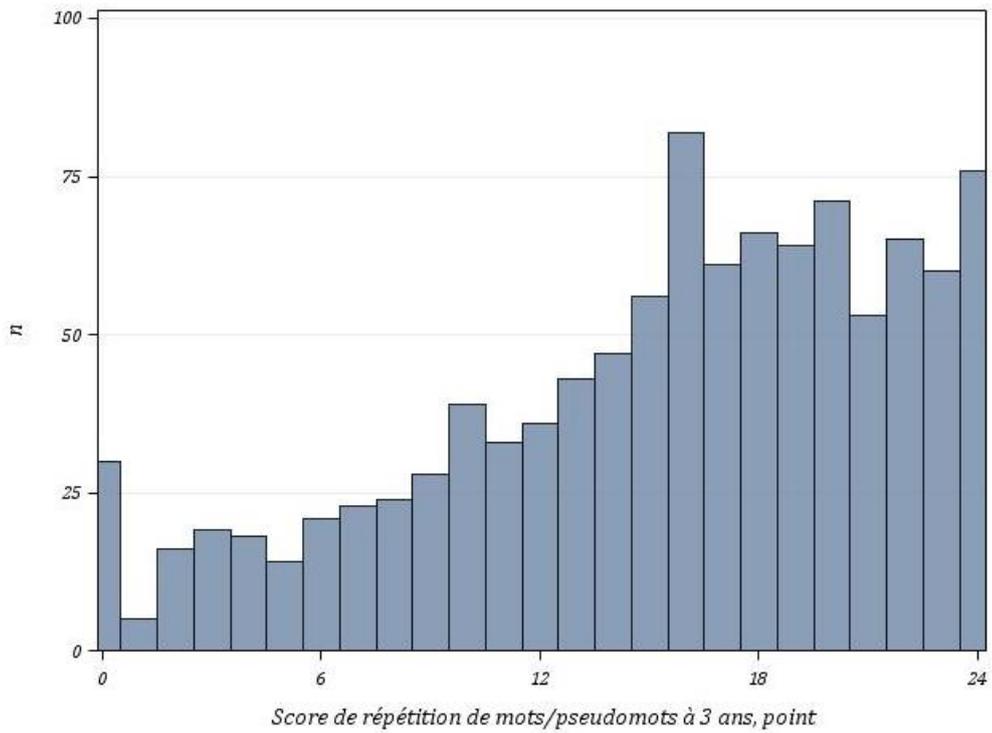
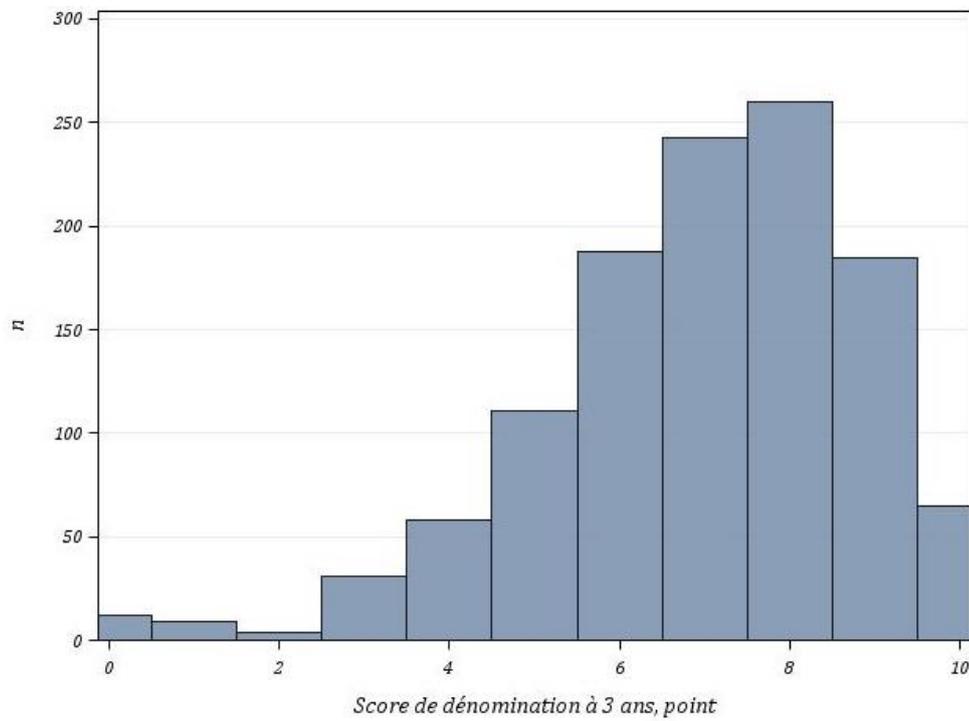


Figure Annexe 4 : Distribution des scores de fluence verbale à 3 ans dans l'étude EDEN



**Figure Annexe 5 : Distribution des scores de répétition de mots/pseudomots à 3 ans dans l'étude EDEN**



**Figure Annexe 6 : Distribution des scores de dénomination à 3 ans dans l'étude EDEN**

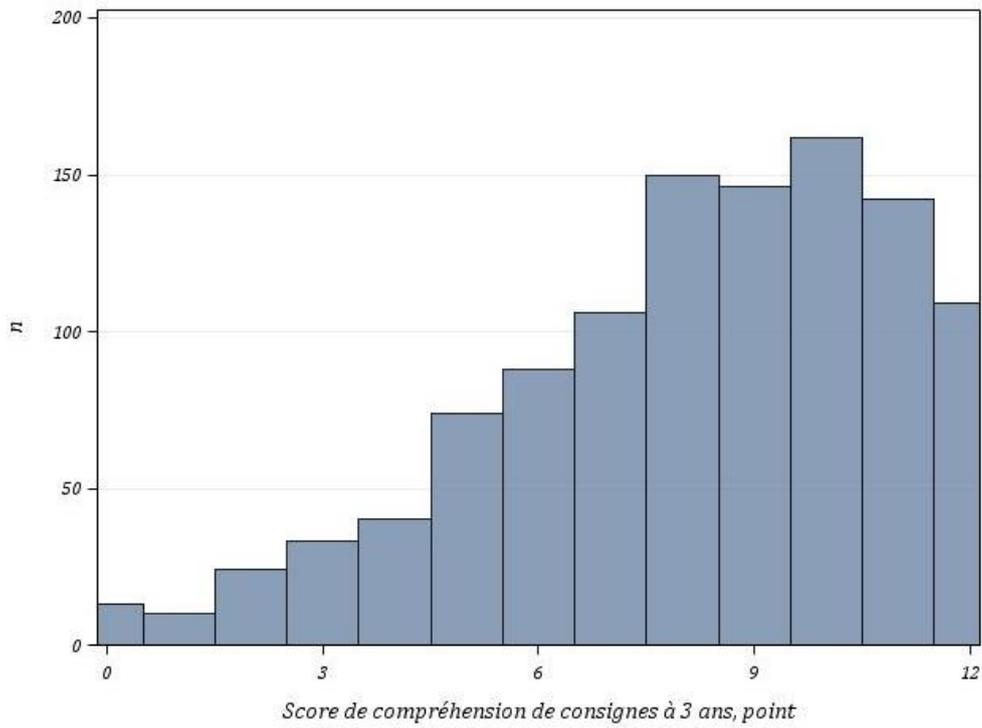


Figure Annexe 7 : Distribution des scores de compréhension de consignes à 3 ans dans l'étude EDEN

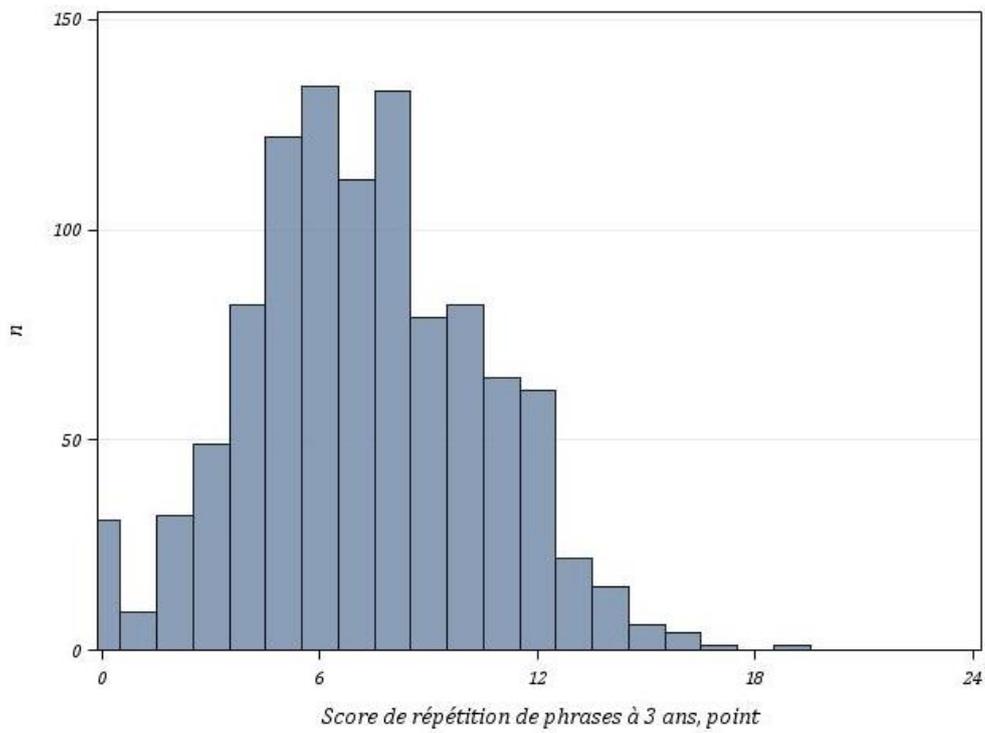
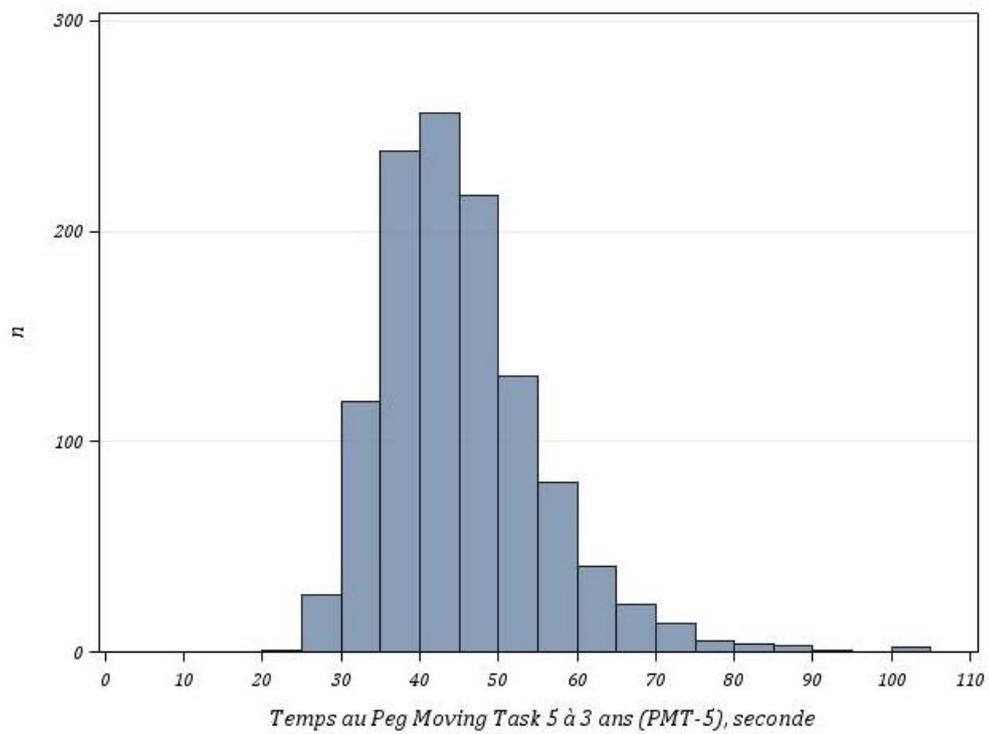
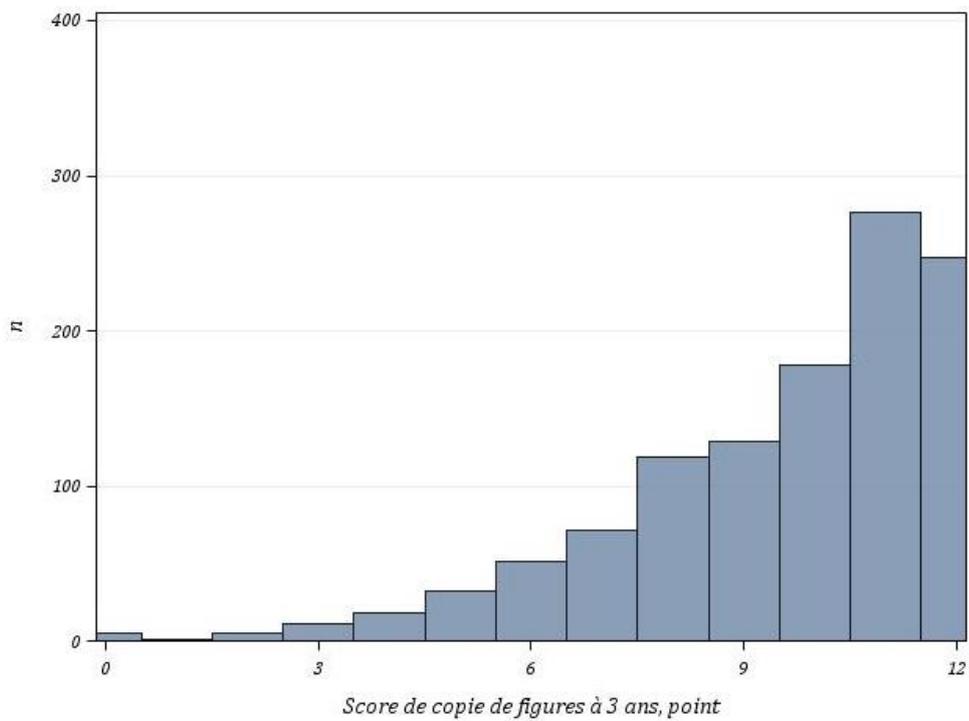


Figure Annexe 8 : Distribution des scores de répétition de phrases à 3 ans dans l'étude EDEN



**Figure Annexe 9 : Distribution des temps au Peg Moving Task 5 à 3 ans dans l'étude EDEN**



**Figure Annexe 10 : Distribution des scores de copie de figures à 3 ans dans l'étude EDEN**

**Tableau Annexe 2 : Caractéristiques maternelles et familiales associées à la durée de l'allaitement maternel**

	Durée de l'allaitement maternel (% ou Moy ± ESM)				P*
	≤ 1 m n = 232	1 à 3 m n = 443	3 à 6 m n = 377	> 6 m n = 336	
Centre, % Poitiers	44,4 %	42,7 %	44,8 %	37,5 %	0,20
Âge maternel à l'inclusion, <i>année</i>	28,6 ± 0,3	28,3 ± 0,2	29,7 ± 0,2	30,1 ± 0,3	< 0,0001
IMC avant grossesse, <i>kg/m<sup>2</sup></i>	23,7 ± 0,3	23,2 ± 0,2	23,0 ± 0,2	22,6 ± 0,2	0,003
IMC avant grossesse, %					0,04
< 18,5 <i>kg/m<sup>2</sup></i>	7,8 %	11,3 %	8,5 %	8,6 %	
18,5 – 25 <i>kg/m<sup>2</sup></i>	60,8 %	62,1 %	67,4 %	71,1 %	
25 – 30 <i>kg/m<sup>2</sup></i>	22,4 %	16,3 %	16,2 %	14,9 %	
≥ 30 <i>kg/m<sup>2</sup></i>	9,1 %	10,4 %	8,0 %	5,4 %	
Tabac pendant la grossesse, %	28,9 %	31,8 %	19,1 %	14,0 %	< 0,0001
Alcool en début de grossesse, %					0,01
0 verre / sem	60,3 %	62,2 %	52,0 %	59,8 %	
1-2 verres / sem	29,3 %	32,1 %	40,3 %	34,8 %	
≥ 3 verres / sem	10,3 %	5,7 %	7,7 %	5,4 %	
Primiparité, %	47,8 %	54,6 %	52,8 %	58,5 %	0,09
Éducation maternelle, <i>année</i>	13,1 ± 0,2	13,4 ± 0,1	14,5 ± 0,1	14,5 ± 0,1	< 0,0001
Éducation paternelle, <i>année</i>	12,4 ± 0,2	12,9 ± 0,1	13,8 ± 0,1	13,9 ± 0,1	< 0,0001
Revenus, %					< 0,0001
< 800 €	5,2 %	7,5 %	1,6 %	2,7 %	
800 – 1500 €	10,8 %	11,5 %	6,6 %	11,3 %	
1500 – 2300 €	32,9 %	29,4 %	24,4 %	25,0 %	
2300 – 3000 €	30,3 %	24,0 %	30,8 %	27,7 %	
3000 – 3800 €	14,7 %	14,9 %	21,8 %	16,7 %	
> 3800 €	6,1 %	12,7 %	14,8 %	16,7 %	
Activités mère-enfant, %					0,0008
< 1 fois / semaine	1,0 %	0,8 %	0,6 %	0,0 %	
1 – 2 fois / semaine	23,7 %	18,9 %	18,2 %	21,5 %	
3 – 6 fois /semaine	40,9 %	56,0 %	46,4 %	39,4 %	
≥ 7 fois / semaine	34,3 %	24,3 %	34,7 %	39,0 %	
Mode de garde à 2 ans, %					< 0,0001
Crèche	17,2 %	13,8 %	23,1 %	22,3 %	
Extérieur	30,6 %	28,0 %	40,3 %	28,9 %	
Famille	9,1 %	7,7 %	6,6 %	8,0 %	
Mère	43,1 %	50,6 %	30,0 %	40,8 %	
Scolarisation à 3 ans <sup>n</sup> , %	66,5 %	62,9 %	62,3 %	64,0 %	0,84
Durée de scolarisation <sup>n</sup> , <i>mois</i>	2,4 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,2	3,0 ± 0,2	0,39

<sup>n</sup> Effectifs : ≤ 1 m (n = 161), 1 à 3 m (n = 259), 3 à 6 m (n = 300), > 6 m (n = 256).

\* Test du  $\chi^2$  et analyse de variance.

**Tableau Annexe 3 : Associations non ajustées entre l'allaitement maternel et l'évaluation par questionnaires parentaux du neurodéveloppement à 2 et 3 ans**

	DM-2			CDI-2			ASQ-3		
	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>	<i>n</i>	Moy <sup>Aj</sup> ± ESM	<i>P</i>
Initiation à l'allaitement maternel			0,03			0,0007			<.0001
Allaités	1017	16,3 ± 0,1		1028	62,5 ± 0,9		893	272.3 ± 1,0	
Non allaités	361	15,9 ± 0,1		365	56,3 ± 1,6		312	263.7 ± 1.7	
	<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)		<i>n</i>	$\beta$ (IC à 95 %)	
Durées d'allaitement quantitatives									
Totale, <i>mois</i>	1017	0,04 (0,01 ; 0,07)		1028	0,55 (0,16 ; 0,93)		893	0,58 (0,17 ; 0,98)	
Exclusif, <i>mois</i>	1017	0,07 (0,02 ; 0,12)		1028	0,75 (0,13 ; 1,37)		893	1,13 (0,50 ; 1,76)	

<sup>Aj</sup> Modèles ajustés sur le centre et l'âge de l'enfant à l'évaluation.

Tableau Annexe 4 : Corrélations entre les apports nutritionnels en acides gras avant la grossesse et la composition du colostrum

Apports nutritionnels, % lipides		Composition du colostrum, % lipides												
		AGS	AGMI	AGPI	AGPI n-6	LA	AA	AGPI n-3	ALA	EPA	DHA	n-6/n-3	AA/DHA	AA/DHA
AGS		0,10	-0,02	-0,14	-0,14	-0,15	0,00	-0,05	-0,11	-0,01	0,01	-0,06	0,01	-0,01
	P=	0,004	0,5	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1,0	0,2	0,002	0,7	0,8	0,08	0,7	0,8
AGMI		-0,07	0,01	0,11	0,12	0,12	0,00	-0,03	0,05	-0,06	-0,09	0,11	0,02	0,11
	P=	0,04	0,7	0,002	0,0004	0,0005	1,0	0,4	0,1	0,10	0,01	0,002	0,5	0,002
AGPI		-0,10	0,01	0,15	0,14	0,15	0,00	0,10	0,14	0,06	0,05	0,01	-0,04	-0,07
	P=	0,004	0,7	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,9	0,004	< 0,0001	0,07	0,1	0,8	0,2	0,04
AGPI n-6		-0,02	-0,01	0,04	0,08	0,09	-0,03	-0,13	0,00	-0,16	-0,21	0,17	0,05	0,22
	P=	0,6	0,9	0,2	0,01	0,01	0,4	0,0002	1,0	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2	< 0,0001
LA		-0,03	0,00	0,05	0,08	0,09	-0,03	-0,11	0,01	-0,14	-0,18	0,15	0,04	0,19
	P=	0,4	0,9	0,2	0,02	0,01	0,4	0,002	0,8	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,3	< 0,0001
AA		0,04	-0,02	-0,02	-0,02	-0,03	0,03	-0,03	-0,03	0,01	0,02	0,01	0,01	0,00
	P=	0,2	0,6	0,6	0,6	0,3	0,4	0,4	0,3	0,7	0,6	0,8	0,7	1,0
AGPI n-3		0,02	0,01	-0,04	-0,08	-0,09	0,03	0,13	0,00	0,16	0,21	-0,17	-0,05	-0,22
	P=	0,6	0,9	0,2	0,01	0,01	0,4	0,0002	1,0	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2	< 0,0001
ALA		0,03	0,01	-0,08	-0,11	-0,11	0,03	0,05	-0,02	0,05	0,09	-0,11	-0,04	-0,09
	P=	0,4	0,7	0,02	0,002	0,002	0,4	0,2	0,6	0,2	0,01	0,002	0,2	0,01
EPA		-0,03	0,01	0,05	0,00	0,01	0,01	0,20	0,04	0,24	0,29	-0,18	-0,04	-0,32
	P=	0,3	0,7	0,2	0,9	0,9	0,7	< 0,0001	0,2	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2	< 0,0001
DHA		0,00	-0,01	0,03	-0,02	-0,01	-0,01	0,18	0,03	0,23	0,27	-0,18	-0,04	-0,32
	P=	0,9	0,8	0,4	0,6	0,7	0,8	< 0,0001	0,4	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,3	< 0,0001
n-6/n-3		-0,02	-0,01	0,04	0,08	0,09	-0,03	-0,13	0,00	-0,16	-0,21	0,17	0,05	0,22
	P=	0,6	0,9	0,2	0,01	0,01	0,4	0,0002	1,0	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2	< 0,0001
LA/ALA		-0,03	-0,01	0,08	0,10	0,11	-0,03	-0,06	0,01	-0,06	-0,10	0,12	0,05	0,10
	P=	0,4	0,7	0,02	0,003	0,002	0,4	0,09	0,7	0,06	0,003	0,0007	0,2	0,003
AA/DHA		0,05	-0,03	-0,03	0,02	0,01	0,03	-0,23	-0,07	-0,25	-0,30	0,22	0,07	0,36
	P=	0,2	0,4	0,4	0,5	0,9	0,4	< 0,0001	0,05	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,05	< 0,0001

Corrélations partielles ajustées sur le centre, le délai de recueil et l'apport énergétique total avant grossesse. Effectifs : n = 836.

Les corrélations positives et négatives sont respectivement représentées par le vert et le rouge. La force de la corrélation est représentée par le gradient clair (faible) - foncé (forte).

**Tableau Annexe 5 : Corrélations entre les apports nutritionnels en acides gras au cours du dernier trimestre de grossesse et la composition du colostrum**

		Composition du colostrum, % lipides												
Apports nutritionnels, % lipides		AGS	AGMI	AGPI	AGPI n-6	LA	AA	AGPI n-3	ALA	EPA	DHA	n-6/n-3	LA/ALA	AA/DHA
AGS		0,07	0,00	-0,12	-0,12	-0,13	0,02	-0,04	-0,09	-0,02	0,00	-0,05	0,00	0,00
	P =	0,04	1,0	0,001	0,0008	0,0001	0,6	0,3	0,01	0,6	0,9	0,1	1,0	0,9
AGMI		-0,01	-0,04	0,08	0,10	0,11	-0,02	-0,05	0,06	-0,04	-0,09	0,11	0,02	0,10
	P =	0,8	0,2	0,02	0,003	0,002	0,6	0,2	0,1	0,2	0,01	0,002	0,6	0,007
AGPI		-0,10	0,02	0,13	0,12	0,14	-0,02	0,10	0,11	0,07	0,05	0,00	-0,02	-0,08
	P =	0,005	0,5	0,0002	0,0007	< 0,0001	0,5	0,004	0,001	0,04	0,1	1,0	0,5	0,03
AGPI n-6		-0,04	0,00	0,06	0,09	0,10	-0,03	-0,08	0,07	-0,14	-0,17	0,14	-0,02	0,18
	P =	0,3	0,9	0,1	0,01	0,004	0,5	0,02	0,03	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,6	< 0,0001
LA		-0,05	0,01	0,06	0,09	0,10	-0,02	-0,06	0,08	-0,12	-0,15	0,12	-0,02	0,16
	P =	0,2	0,7	0,08	0,01	0,003	0,5	0,06	0,03	0,0006	< 0,0001	0,0005	0,6	< 0,0001
AA		0,07	-0,04	-0,06	-0,06	-0,08	0,00	-0,04	-0,05	-0,01	-0,01	-0,01	0,01	0,01
	P =	0,04	0,2	0,07	0,08	0,02	0,9	0,3	0,1	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8
AGPI n-3		0,04	0,00	-0,06	-0,09	-0,10	0,03	0,08	-0,07	0,14	0,17	-0,14	0,02	-0,18
	P =	0,3	0,9	0,1	0,01	0,004	0,5	0,02	0,03	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,6	< 0,0001
ALA		0,05	0,01	-0,09	-0,10	-0,11	0,02	-0,02	-0,08	0,01	0,01	-0,05	0,01	-0,01
	P =	0,2	0,7	0,007	0,007	0,002	0,6	0,5	0,02	0,9	0,8	0,1	0,8	0,8
EPA		0,00	0,00	0,00	-0,05	-0,06	0,02	0,17	-0,03	0,25	0,29	-0,19	0,00	-0,33
	P =	0,9	0,9	1,0	0,1	0,09	0,6	< 0,0001	0,3	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1,0	< 0,0001
DHA		0,03	-0,02	-0,02	-0,07	-0,08	0,00	0,17	-0,03	0,23	0,28	-0,19	0,00	-0,33
	P =	0,5	0,6	0,6	0,04	0,03	0,9	< 0,0001	0,3	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,9	< 0,0001
n-6/n-3		-0,04	0,00	0,06	0,09	0,10	-0,03	-0,08	0,07	-0,14	-0,17	0,14	-0,02	0,18
	P =	0,3	0,9	0,1	0,01	0,004	0,5	0,02	0,03	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,6	< 0,0001
LA/ALA		-0,05	-0,01	0,09	0,10	0,11	-0,02	0,01	0,08	-0,02	-0,03	0,06	-0,01	0,03
	P =	0,2	0,7	0,009	0,006	0,002	0,5	0,7	0,02	0,5	0,4	0,08	0,8	0,4
AA/DHA		0,06	-0,04	-0,04	0,02	0,01	0,00	-0,23	-0,01	-0,29	-0,34	0,22	0,01	0,39
	P =	0,1	0,3	0,3	0,5	0,8	0,9	< 0,0001	0,8	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,8	< 0,0001

Corrélations partielles ajustées sur le centre, le délai de recueil et l'apport énergétique total pendant grossesse. Effectifs : n = 823.

Les corrélations positives et négatives sont respectivement représentées par le vert et le rouge. La force de la corrélation est représentée par le gradient clair (faible) - foncé (forte).

**Tableau Annexe 6 : Associations non ajustées entre les teneurs du colostrum en acides gras et l'évaluation du neurodéveloppement par questionnaires parentaux à 2 et 3 ans**

	DM-2 <i>n</i> = 581		CDI-2 <i>n</i> = 587		ASQ-3 <i>n</i> = 520	
	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>	$\beta \pm ES$	<i>P</i>
AGS	<b>0,05 ± 0,03</b>	<b>0,05</b>	0,27 ± 0,33	0,4	0,52 ± 0,30	0,08
AGMI	-0,03 ± 0,03	0,3	-0,09 ± 0,41	0,8	-0,20 ± 0,38	0,6
AGPI n-6	<b>-0,11 ± 0,05</b>	<b>0,03</b>	-1,06 ± 0,64	0,10	<b>-1,43 ± 0,55</b>	<b>0,01</b>
LA	<b>-0,11 ± 0,05</b>	<b>0,03</b>	-1,09 ± 0,66	0,1	<b>-1,37 ± 0,58</b>	<b>0,02</b>
AA	-0,96 ± 0,59	0,1	-7,79 ± 7,69	0,3	-7,42 ± 6,93	0,3
AGPI n-3	-0,05 ± 0,20	0,8	4,51 ± 2,64	0,09	1,63 ± 2,38	0,5
ALA	0,17 ± 0,42	0,7	0,45 ± 5,49	0,9	-3,02 ± 4,94	0,5
EPA	-1,46 ± 2,07	0,5	23,75 ± 27,17	0,4	4,78 ± 25,19	0,8
DHA	-0,23 ± 0,43	0,6	10,54 ± 5,60	0,06	5,98 ± 4,90	0,2
n-6/n-3	-0,05 ± 0,06	0,4	<b>-1,68 ± 0,77</b>	<b>0,03</b>	<b>-1,34 ± 0,68</b>	<b>0,05</b>
LA/ALA	-0,03 ± 0,02	0,1	-0,22 ± 0,24	0,4	-0,10 ± 0,20	0,6
AA/DHA	0,18 ± 0,24	0,5	<b>-6,56 ± 3,14</b>	<b>0,04</b>	-3,89 ± 2,90	0,2

Modèles ajustés uniquement sur le centre, le délai de recueil et l'âge de l'enfant à l'évaluation.

## D- PUBLICATIONS



# Breastfeeding Duration and Cognitive Development at 2 and 3 Years of Age in the EDEN Mother–Child Cohort

Jonathan Y. Bernard, MSc<sup>1,3</sup>, Maria De Agostini, PhD<sup>1,3</sup>, Anne Forhan, MPH<sup>1</sup>, Toni Alfaiate, MPH<sup>1,3</sup>, Mercedes Bonet, PhD<sup>2,4</sup>, Valérie Champion, MSc<sup>2,4</sup>, Monique Kaminski, PhD<sup>2,4</sup>, Blandine de Lauzon-Guillain, PhD<sup>1,3</sup>, Marie-Aline Charles, MD, PhD<sup>1,3</sup>, Barbara Heude, PhD<sup>1,3</sup>, and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group\*

**Objective** To investigate the dose–response relationship between breastfeeding duration and cognitive development in French preschool children.

**Study design** In the French EDEN Mother–Child Cohort Study, we evaluated language ability with the Communicative Development Inventory (CDI) in 1387 2-year-old children and overall development with the Ages and Stages Questionnaire (ASQ) in 1199 3-year-old children. Assessments were compared between breastfed and non-breastfed children and also according to breastfeeding duration in multivariable linear models, controlling for a wide range of potential confounders. We tested departure from linearity.

**Results** After adjustments, ever-breastfed children scored  $3.7 \pm 1.8$  ( $P = .038$ ) points higher than never-breastfed children on the CDI and  $6.2 \pm 1.9$  ( $P = .001$ ) points higher on the ASQ. Among breastfed children, exclusive and any-breastfeeding durations were positively associated with both CDI and ASQ scores. The fine motor domain of ASQ was associated with any-breastfeeding duration, and the problem solving domain with exclusive-breastfeeding duration. We did not observe significant departures from linearity. No interactions were found between the child's sex, parental education or socioeconomic status, and breastfeeding duration.

**Conclusion** Longer breastfeeding duration was associated with better cognitive and motor development in 2- and 3-year-old children and a dose–response relationship was suggested. (*J Pediatr* 2013;163:36–42).

Since the original report in 1929,<sup>1</sup> many observational studies have shown that breastfeeding was associated with better language ability in middle childhood<sup>2</sup> and that breastfed children have higher scores at tests on cognitive abilities than never-breastfed children by meta-analysis.<sup>3</sup> However, some authors suggested that these results were due to the difference between the socio-demographic and occupational characteristics of mothers who breastfed and those who did not, and that breastfeeding itself had little or no effect on the IQ score, after controlling for confounding variables about the child, the mother, and the household environment.<sup>4</sup> In order to provide evidence for causality, Kramer et al performed a large trial,<sup>5</sup> where maternity centers were randomized to the promotion or not, of breastfeeding. They concluded that the promotion of breastfeeding, resulting in a longer exclusive-breastfeeding duration, improved children's cognitive development.

Most authors have used a binary variable (breastfed vs bottle-fed children)<sup>3,6</sup> or categorized breastfeeding duration,<sup>1–3</sup> and few prospective cohorts have studied quantitatively evaluated breastfeeding duration in relation to cognitive scores.<sup>6–8</sup> Thus, the dose–response relationship between breast milk consumption and cognitive development, which is a further argument for causality, deserves to be further examined with an accurate, prospective data collection of breastfeeding from larger cohorts. To our knowledge, only 1 study tested the hypothesis of linearity and found a nonlinear association with 2 IQ tests, but this study was among adults.<sup>9</sup>

Few studies on breastfeeding have been published in France,<sup>10</sup> where breastfeeding prevalence and duration remain slightly lower than in the US<sup>11</sup> and much lower than in other European countries.<sup>12</sup> New data on the relationship between breastfeeding duration and the child's cognitive development are necessary for national public health policies. The aim of the present study was to investigate the dose–response relationship between breastfeeding duration and child cognitive development at 2 and 3 years of age.

## Methods

The EDEN study is an ongoing birth-cohort study that aims to investigate the role of pre- and post-natal determinants on child growth, development, and health. Between 2003 and 2006, a total of 2002 pregnant women were recruited

ASQ	Ages and Stages Questionnaire
CDI	Communicative Development Inventory
LCPUFA	Long-chain poly-unsaturated fatty acids

From the <sup>1</sup>Inserm, Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Epidemiology of Diabetes, Obesity and Renal Diseases: Lifelong Approach Team, F-94807, Villejuif, France; <sup>2</sup>Inserm, UMR S953, Epidemiological Research on Perinatal Health and Women's and Children's Health, Paris, France; <sup>3</sup>Univ Paris-Sud, UMRS 1018, F94807, Villejuif, France; and <sup>4</sup>University Paris 6, University Pierre et Marie Curie, Paris, France

\*A list of members of the EDEN Mother–Child Cohort Study Group is available at [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com) (Appendix 1).

Funding and conflict of interest information is available at [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com) (Appendix 2).

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2013 Mosby Inc. All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.090>

before 24 weeks of amenorrhea, in 2 French university hospitals in Nancy and Poitiers. Exclusion criteria were multiple pregnancies, known diabetes prior to pregnancy, illiteracy, and plans to move outside the region in the next 3 years. Among women who fulfilled these inclusion criteria, 55% agreed to participate. Details of the EDEN study protocol have been published.<sup>13</sup> The study was approved by the ethical research committee (Comité Consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) of the Hospital of Bicêtre, and by the Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Informed written consents were obtained from the parents at enrollment for themselves and for the newborn after delivery.

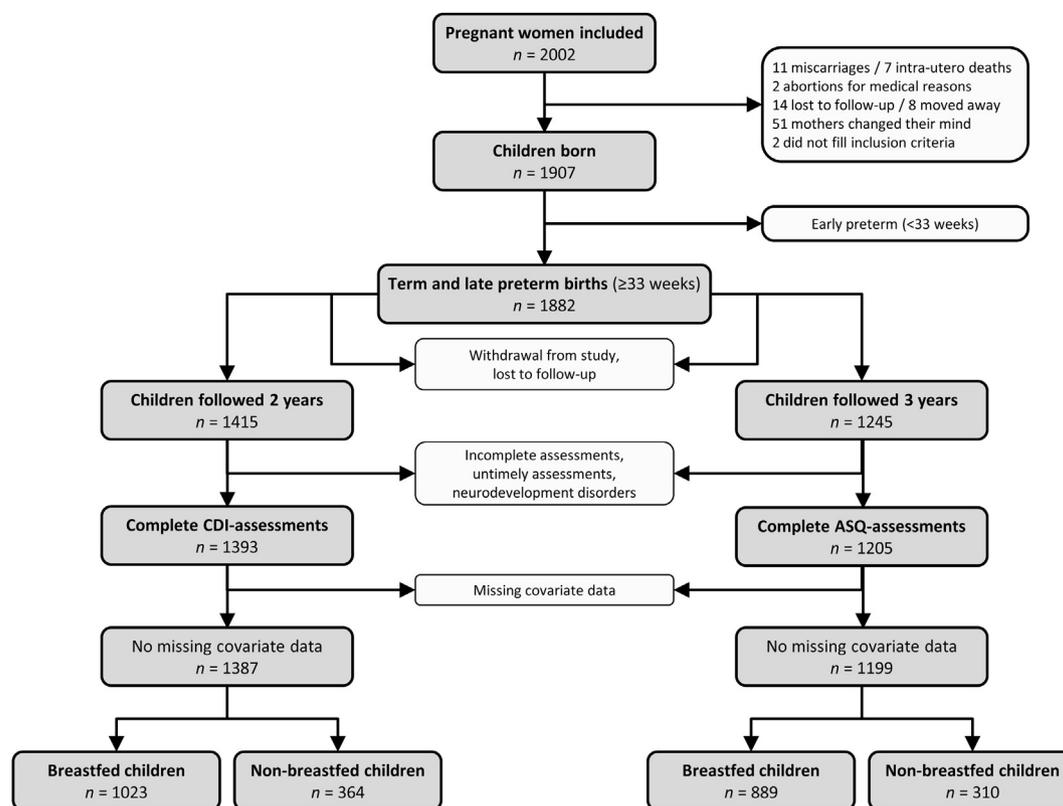
The **Figure** shows the flow chart of the EDEN population from the pregnant mother's inclusion to the child's cognitive assessments. In total, 1106 children were evaluated by both the Communicative Development Inventory (CDI) and Ages and Stages Questionnaire (ASQ) scores.

During the first visit performed between 24 and 28 weeks of amenorrhea, research midwives measured maternal height and mothers declared weight before pregnancy, highest diploma obtained, and household income. We determined obesity status (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) and smoking status (yes/no). Household income in Euros per month was categorically ordered: 1: <800, 2: 800-1500, 3: 1500-2300, 4: 2300-3000, 5: 3000-3800, 6: >3800. Mothers also completed

a food frequency questionnaire including their weekly alcohol consumption. The number of siblings was obtained by interview. During the mother's pregnancy, the father also reported his highest diploma obtained, and parental education was defined as the average number of years of education of the mother and father. From obstetric and pediatric records, we recorded data on birth weight, offspring's sex, gestational age at delivery, and congenital anomalies. In mailed questionnaires at 4 and 8 months and at 1, 2, and 3 years of age, parents reported reasons for the child's hospitalizations or medical consultations. In the 2-year questionnaire, mothers reported the child's caretaker: mother, family (father, grandparents), nursery, or other (childminder, neighbor). By averaging the weekly frequencies of storytelling, singing, and playing with the child reported by mothers at 2 years of age, we estimated the frequency of maternal stimulations. Then, in the 3-year questionnaire, mothers reported the date of the child's entry to pre-elementary school, if applicable, and we calculated the child's school attendance.

### Breastfeeding

Feeding modes during the hospital maternity stay and at discharge were from medical records. In the 4-month questionnaire, parents reported the infant's consumption of breast milk, formula, cow's milk, water and other fluids, and solids during the first week, the second-fourth weeks, and the



**Figure.** Flow chart of the children who performed the CDI at 2 years of age and the ASQ at 3 years of age in the EDEN Mother-Child Cohort Study.

second, third, and fourth months. In the 8-month, 1-year, and 2-year questionnaires, mothers answered the question: "Do you still breastfeed your infant?" and their use of infant formula was also recorded. After full weaning, mothers reported the date of the end of breastfeeding. The duration of 'any-breastfeeding' (including partial and exclusive-breastfeeding) in days was from the dates at the end of breastfeeding. We determined the 'exclusive-breastfeeding' duration in months from answers about the infant's consumption. We defined 'exclusive-breastfeeding' as not receiving formulas, as few infants (5%) received other liquids or food in addition to breast milk. Some infants ( $n = 166$ ) received formula at the hospital maternity because of medical reasons, but were exclusively breastfed after discharge; we considered them as exclusively breastfed. We defined 'ever-breastfed' as having received breast milk at some time or other.

### Neurodevelopment Assessments

In the 2-year questionnaire, the child's language ability was evaluated with the short French version of the MacArthur CDI.<sup>14</sup> Parents reported, from a list of 100 words, those that the child was able to voice spontaneously. CDI scores ranged between 0 and 100. Overall development was investigated at 3 years, with the second French edition of the ASQ.<sup>15</sup> This parent-completed assessment includes 5 domains of development (communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal-social) with 6 questions by domain. For each question, a child scored 10 points when parents reported the child had this ability, 5 points when the behavior was occasionally observed by parents, and 0 points otherwise. Each domain score goes from 0 to 60 points and ASQ total scores, from 0 to 300 points. In the case of 1 or 2 missing data in a domain, the mean value of the non-missing items was used.

### Statistical Analyses

Student *t* and  $\chi^2$  tests were used to test differences between breastfed and never-breastfed children, and to compare included and non-included mother-child pairs. The Spearman correlation was used to quantify the association between the cognitive assessment scores.

We evaluated effects of breastfeeding as a binary variable (ever- vs never-breastfed), and other predictors on both scores of cognitive assessment, by multiple linear regression analyses. We adjusted for confounding variables concerning the child (sex, gestational age, birth weight, and age at assessment), the mother (age at inclusion, obesity, tobacco and alcohol consumption) and social environment (parental education, household income, sibling number, caretaker and maternal stimulations). In the ASQ analyses for 3-year olds, we also adjusted for pre-elementary school attendance.

Nonadjusted and adjusted associations between quantitative durations of breastfeeding and cognitive assessment scores were performed among breastfed children only, using simple and multiple linear regression models. Models were adjusted for the covariates listed above.

We tested deviation from linearity of the relation between breastfeeding durations and cognitive development by introducing and testing the square of breastfeeding duration in our models. We also tested interactions by adding to our models the interaction terms between breastfeeding duration with the child's sex, gestational age, education level, and household income. Model residuals were tested for normality.

All *P* values were considered as significant when  $<.05$ . Analyses were performed with SAS 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina).

## Results

Breastfeeding mothers were less likely to be a smoker or obese, parents had a higher education, a higher socioeconomic status, and mothers had more frequent activities with their child (Table I).

In the whole population, mean CDI and ASQ scores were, respectively,  $60.9 \pm 29.3$  (mean  $\pm$  SD) and  $270.3 \pm 28.6$ . The Spearman correlation coefficient between the CDI and ASQ scores was 0.42 ( $P < .0001$ ). In each sample, 74% of children were ever-breastfed: at 3 months, 41% were still breastfed of whom 16% exclusively, and at 6 months, 19% were breastfed of whom 7% exclusively.

We compared mother-child pairs included and non-included (due to attrition and exclusions) in the analysis (results not shown): the characteristics of included and non-included children were not significantly different. At 2- and 3 years of age, mothers included were significantly older (both  $P < .001$ ), more often not a smoker (both  $P < .0001$ ) and primiparous (both  $P < .05$ ). Included mother-child pairs were from higher-income (both  $P < .0001$ ) and more highly educated (both  $P < .0001$ ) households than those not included.

After adjustments, ever-breastfed children scored  $3.7 \pm 1.8$  (mean  $\pm$  SE,  $P = .038$ ) points higher than never-breastfed on the CDI and  $6.2 \pm 1.9$  ( $P = .001$ ) points higher on the ASQ (Table II). The CDI score was positively associated with gestational age, birth weight, the child's age at the test, and the frequency of maternal stimulations, and negatively associated with the number of siblings. Girls scored  $9.0 \pm 1.5$  ( $P < .0001$ ) points and  $11.1 \pm 1.6$  ( $P < .0001$ ) points higher than boys on the CDI and on the ASQ, respectively. The ASQ score was positively associated with parental education, household income, and the frequency of maternal stimulations. One additional month of pre-elementary school attendance was associated with an increase of  $0.9 \pm 0.6$  ( $P = .0004$ ) ASQ-points.

Among breastfed children, non-adjusted linear relationships between breastfeeding durations and cognitive assessments were significant and positive (results not shown). An additional month of exclusive-breastfeeding was associated with an increase of  $0.75 \pm 0.33$  ( $P = .02$ ) CDI points, and  $1.00 \pm 0.33$  ( $P = .002$ ) ASQ points. For any-breastfeeding duration, an additional month was related with an increase of  $0.58 \pm 0.20$  ( $P = .004$ ) CDI points and  $0.60 \pm 0.20$  ( $P = .003$ ) ASQ points. Associations persisted, after adjustment for potential confounders

**Table I.** Characteristics of participants in the CDI and the ASQ assessments in the EDEN cohort according to breastfeeding status (mean  $\pm$  SD or %)

	CDI			ASQ		
	Breastfed n = 1023	Never-breastfed n = 364	P value*	Breastfed n = 889	Never-breastfed n = 310	P value*
Assessments						
Age, mo	24.3 $\pm$ 0.6	24.2 $\pm$ 0.6	.32	37.8 $\pm$ 0.7	37.7 $\pm$ 0.8	.07
Score, (0-100)	62.7 $\pm$ 29.2	56.1 $\pm$ 29.2	.0002	272.6 $\pm$ 26.8	263.7 $\pm$ 32.3	<.0001
Child						
Sex, %						
Male	52	52	.95	53	51	.61
Gestational age, wk	39.3 $\pm$ 1.5	39.3 $\pm$ 1.4	.55	39.4 $\pm$ 1.5	39.3 $\pm$ 1.4	.55
Birth weight, kg	3.3 $\pm$ 0.5	3.3 $\pm$ 0.4	.83	3.3 $\pm$ 0.5	3.3 $\pm$ 0.4	.83
Mother						
Age at conception, y	29.4 $\pm$ 4.7	29.1 $\pm$ 4.8	.26	29.6 $\pm$ 4.6	29.3 $\pm$ 4.8	.26
Alcohol consumption, glasses/wk	0.5 $\pm$ 1.6	0.5 $\pm$ 1.3	.88	0.5 $\pm$ 1.7	0.5 $\pm$ 0.9	.88
Smoker, %	20	32	<.0001	20	29	.001
Obese, %	7	10	.06	7	9	.36
Social environment						
Parental education, y	13.9 $\pm$ 2.3	12.8 $\pm$ 2.2	<.0001	14.0 $\pm$ 2.2	12.8 $\pm$ 2.2	<.0001
Household income class, %						
1	2	4	<.0001	2	3	<.0001
2	9	12		7	12	
3	27	37		27	38	
4	30	24		31	24	
5	19	13		19	14	
6	14	9		14	9	
Number of older siblings, %						
0	49	43	.12	49	42	.12
1	34	40		34	40	
$\geq 2$	17	17		17	18	
Maternal activities with the child, %						
<1/w	1	2	.02	1	2	.01
1-2/w	24	32		25	35	
3-6/w	33	32		35	29	
7/w	42	35		39	34	
Caretaker, %						
Nursery	25	14	.0003	23	12	.0003
Other	42	46		41	45	
Mother	10	13		8	12	
Family	23	27		28	32	
Pre-elementary schooled, %						
Yes				64	70	.06
School attendance, mo				4.3 $\pm$ 3.1	4.3 $\pm$ 3.1	.74
Recruitment center						
Poitiers	40	69	<.0001	46	73	<.0001
Breastfeeding						
Duration, mo						
Exclusive	2.9 $\pm$ 2.9			2.9 $\pm$ 2.8		
Any	4.7 $\pm$ 4.6			4.7 $\pm$ 4.5		

\*P value of *t* test for quantitative variables and  $\chi^2$  for categorical variable.

(Table III). The duration of exclusive-breastfeeding was positively associated with both cognitive scores, and longer any-breastfeeding duration was related with higher CDI and ASQ scores. Exclusive-breastfeeding duration was also associated with problem solving and tended to be associated with both gross and fine motor domains. The fine motor domain was the domain most strongly associated with any-breastfeeding duration.

Among ever-breastfed children, tests of hypotheses of non-linearity of the association between breastfeeding durations and cognitive assessments were rejected (any-breastfeeding: with CDI:  $P = .91$ ; with ASQ:  $P = .44$ ; exclusive-breastfeeding: with CDI:  $P = .61$ ; with ASQ:  $P = .23$ ). We found no interaction between breastfeeding dura-

tions and sex, gestational age, parental education, or household income.

## Discussion

In the EDEN Mother–Child Cohort Study, children who were ever-breastfed scored higher than those never-breastfed on both the CDI and ASQ assessments, at 2 and 3 years of age, respectively. We also found among breastfed children, that both exclusive and any-breastfeeding durations were positively associated with cognitive development in early childhood. After adjusting for many confounding factors associated with breastfeeding in France,<sup>16</sup> the associations were somewhat weaker but persisted. Exclusive-breastfeeding duration

**Table II.** Adjusted\* multiple linear regression models showing the effects of predictors on cognitive assessments at 2 years of age by CDI and 3 years of age by ASQ

	CDI (2 y)		ASQ† (3 y)	
	$\beta$	95% CI	$\beta$	95% CI
Model				
n	1387		1199	
R <sup>2</sup>	0.15		0.13	
Intercept	-194	(-268; -120)	117	(23; 212)
Recruitment center				
Poitiers	-0.1	(-3.2; 3.0)	1.8	(-1.5; 5.1)
Mother				
Age at conception (y)	-0.2	(-0.5; 0.2)	-0.1	(-0.5; 0.3)
Alcohol consumption (glasses/wk)	-0.3	(-1.3; 0.6)	-0.6	(-1.6; 0.5)
Smoker	0.6	(-3.0; 4.2)	-2.2	(-6.0; 1.7)
Obese	1.4	(-4.0; 6.9)	-5.5	(-11.3; 0.3)
Child				
Girl	9.0	(6.1; 12.0)	11.1	(7.9; 14.2)
Gestational age (wk)	1.6	(0.5; 2.8)	0.4	(-0.9; 1.6)
Birth weight (kg)	4.3	(0.6; 8.0)	3.7	(-0.4; 7.7)
Age at assessment (mo)	5.0	(2.4; 7.6)	1.9	(-0.2; 4.1)
Social environment				
Parental education (y)	0.7	(0.0; 1.5)	1.0	(0.2; 1.8)
Household income (per class)	1.2	(-0.3; 2.7)	1.8	(0.2; 3.4)
Number of older siblings	-2.8	(-4.7; -1)	-0.8	(-2.7; 1.2)
Caretaker‡ (ref: family)				
Nursery	6.8	(2.3; 11.3)	5.1	(0.4; 9.8)
Outside	8.8	(4.9; 12.8)	1.9	(-2.0; 5.8)
Mother	-0.4	(-5.7; 5.0)	0.9	(-5.0; 6.8)
Frequency of maternal stimulations	8.3	(6.2; 10.3)	5.1	(2.9; 7.3)
Pre-elementary schooled			0.9	(0.4; 1.4)
Ever-breastfed	3.7	(0.2; 7.1)	6.2	(2.5; 9.9)

\*Adjusted for center, maternal age, alcohol consumption, and smoking habits during pregnancy, obesity before pregnancy, child's sex, gestational age, birth weight, age, parental education, household income, number of older siblings, caretaker, frequency of maternal stimulations, breastfeeding initiation.

†Additionally adjusted for pre-elementary schooling.

‡Overall P value: CDI,  $P < .001$ ; ASQ, not significant.

was also more strongly associated with both cognitive development assessments than any-breastfeeding duration, which is a further argument in favor of a dose-response relationship.

The prospective design of EDEN is the main strength of our study. The data collection about children at birth, 4 and 8 months of age, and at 1 and 2 years of age allowed the evaluation of the exclusive-breastfeeding duration in months and any-breastfeeding duration with a precision in days. The quality of breastfeeding data is a major limitation of studies in relation with intelligence research.<sup>17</sup> Moreover, a greater precision in breastfeeding duration provides reli-

ability for nonlinearity testing. In our study, we found that breastfeeding duration was related linearly with both scores in contrast to another study on breastfeeding and adult IQ, where many other factors might be involved.<sup>9</sup>

Many studies have investigated feeding mode and duration on later development in childhood among term and preterm newborns. Our findings are in agreement with most of them.<sup>3</sup> Lucas et al highlighted the nutritional benefits of breast milk for preterm infants in a clinical trial<sup>18</sup> and, recently, large epidemiological studies have confirmed that breastfeeding is positively associated with cognitive development.<sup>19,20</sup> We also found a significant association between breastfeeding

**Table III.** Adjusted\* associations between durations of breastfeeding and CDI and ASQ scores, among breastfed children

	Exclusive breastfeeding duration (mo)			Any breastfeeding duration (mo)		
	n	$\beta$	95% CI	n	$\beta$	95% CI
CDI	924	0.82	(0.18; 1.46)	1023	0.56	(0.18; 0.94)
Total ASQ†	804	0.76	(0.11; 1.42)	889	0.47	(0.06; 0.87)
Communication		0.06	(-0.10; 0.21)		0.06	(-0.04; 0.15)
Gross motor		0.15	(-0.03; 0.33)		0.04	(-0.07; 0.15)
Fine motor		0.21	(-0.05; 0.46)		0.20	(0.04; 0.35)
Problem solving		0.21	(0.01; 0.42)		0.08	(-0.04; 0.21)
Personal social		0.13	(-0.03; 0.30)		0.09	(-0.01; 0.19)

\*Adjusted for recruitment center, maternal age, alcohol consumption, and smoking habits during pregnancy, obesity before pregnancy, child's sex, gestational age, birth weight, age, parental education, household income, number of older siblings, caretaker, and frequency of maternal stimulations.

†Additionally adjusted for pre-elementary school attendance.

duration and the child's motor abilities, an association not clearly demonstrated so far in the literature.<sup>21</sup>

To our knowledge, no study has found a negative association between breastfeeding and cognitive development, although some reported no association after adjustment for socioeconomic characteristics<sup>22,23</sup> (parental education, social class, home environment, parenting behaviors), suggesting that the central issue still remains residual confounding due to inadequate or insufficient adjustments on covariates. Actually, most of the previous studies were from Western countries, where maternal education and high socioeconomic status were positively associated with the prevalence and duration of breastfeeding. However, Daniels et al conducted a study in Filipino children, where the prevalence of breastfeeding was lower in high socioeconomic households, and still found a positive association between breastfeeding duration and cognitive development after controlling for socioeconomic status.<sup>24</sup> Nevertheless, Jacobson et al reported that the association between breastfeeding and cognitive development was no longer significant after controlling for maternal IQ,<sup>7</sup> a proxy for both genetic inheritance and familial exposure. Maternal intelligence was not available in the EDEN study and this is the main limitation of our study.

The main biological hypothesis to explain this association between breastfeeding and child cognitive development is based on the content of breast milk, especially long-chain poly-unsaturated fatty acids (LCPUFA) that may be essential for brain maturation in the newborn.<sup>25</sup> In the context of the developmental origins of health and diseases, LCPUFA and especially the omega-3 included in breast milk could have a structural role and a protective function for the neuronal cells of the child, from breastfeeding initiation to weaning. The cord plasma docosahexaenoic acid concentration has already been associated with infant cognitive development.<sup>26</sup> Two randomized trials also showed a positive impact of LCPUFA-supplemented<sup>27</sup> and docosahexaenoic acid-supplemented<sup>28</sup> formulas in infants. However the Cochrane database systematic review of Simmer et al concluded that LCPUFA-supplemented formulas have no clear benefit on infant cognition.<sup>29</sup> However, a recent study measured LCPUFA contents in mother's milk and related it with breastfeeding duration to investigate infant mental development.<sup>30</sup> They found that children breastfed with high LCPUFA level milk for a longer time had better scores than those breastfed for a shorter duration or with lower LCPUFA level milk.

Another limitation of our study was that the EDEN population was not representative of the population at inclusion, with 29% lost to follow-up at 3 years. EDEN mothers were more educated than average French mothers, but there is no reason to think that this selection would have been differential and biased our results: actually it may have reduced the data variability and the power of the study. Even if a recent French study also observed a better cognitive development in very preterm children (<33 weeks) who were breastfed,<sup>31</sup> we chose to exclude very premature infants from our study. Indeed, very preterm children present higher risks of mental

retardation and may have very specific nutritional needs after birth. However, in order to maximize statistical power, we chose to keep late preterm (<37 weeks) children. Exclusion of late preterm children in sensitivity analyses did not change the direction and the strength of the associations.

CDI and ASQ are parent-reported questionnaires and their validity has been confirmed for the assessment of child development.<sup>32-34</sup> Strong correlations between vocabulary measured with CDI at 25 months and the performances of 3 standardized tests later in childhood have been published.<sup>32</sup> ASQ is a screening tool initially used to detect developmental delay among young children. The French version of the ASQ has been compared with the Brunet–Lezine test performed by a psychologist in 2-year-old premature infants.<sup>33</sup> The ASQ was shown to be a reliable tool to predict normal neurologic outcomes in follow-up programs. The use of quantitative scores had already been debated and explored.<sup>34</sup> Despite the ceiling effects of the ASQ, the residuals of the modeled scores tended to be normally distributed and, thus, appropriate to interpret multiple linear regression results. Our study is strengthened by similar results from 2 different cognitive assessments, even though they were not very strongly correlated. Results obtained using both assessments remained consistent, even if CDI specifically evaluates language ability, and ASQ other aspects such as motor development, one year further away from the exposure period.

To conclude, our results agree with previous studies showing a relationship between breastfeeding and cognitive and motor development in early childhood. In addition, by suggesting a dose–response relationship, our study brings new evidence to the possible benefits of breastfeeding. This could provide stronger arguments to public health professionals to promote not only the initiation but also a longer duration and continuation of breastfeeding. ■

*The authors are indebted to the participating families, the midwife research assistants (Lorraine Douhaud, Sophie Bedel, Brigitte Lortholary, Sophie Gabriel, Muriel Rogeon, and Monique Malinbaum) for data collection, and Patricia Lavoine, Josiane Sahuquillo, and Ginette Debotte for checking, coding, and data entry. The authors also thank Sophie Kern, PhD, for providing the French version of the MacArthur CDI, and Laetitia Marchand, MSc, and Béatrice Blondel, PhD, for developing the data on breastfeeding and ASQ, and reviewing the content of the manuscript.*

Submitted for publication Jun 15, 2012; last revision received Oct 23, 2012; accepted Nov 30, 2012.

Reprint requests: Jonathan Y. Bernard, MSc, Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, U 1018, Equipe 10: Epidémiologie du Diabète, de l'Obésité et des Pathologies Rénales: approche vie entière et déterminants nutritionnels précoces. Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15-16, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France. E-mail: jonathan.bernard@inserm.fr

## References

1. Hoefler C, Hardy MC. Later development of breastfed and artificially fed infants: comparison of physical and mental growth. *J Am Med Assoc* 1929;92:615-20.

2. Whitehouse AJ, Robinson M, Li J, Oddy WH. Duration of breast feeding and language ability in middle childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:44-52.
3. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:525-35.
4. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006;333:945.
5. 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* 2008;65:578-84.
6. Jacobson SW, Chiodo LM, Jacobson JL. Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year-old children. *Pediatrics* 1999;103:e71.
7. Gustafsson PA, Duchon K, Birberg U, Karlsson T. Breastfeeding, very long polyunsaturated fatty acids (PUFA) and IQ at 6 1/2 years of age. *Acta Paediatr* 2004;93:1280-7.
8. Gibson-Davis CM, Brooks-Gunn J. Breastfeeding and verbal ability of 3-year-olds in a multicity sample. *Pediatrics* 2006;118:e1444-51.
9. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA* 2002;287:2365-71.
10. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys.]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41:151-66.
11. Center for Disease Control and Prevention. Breastfeeding Among US Children Born 2000-2008. National Immunization Survey 2011.
12. Cattaneo A, Burmaz T, Arendt M, Nilsson I, Mikiel-Kostyra K, Kondrate I, et al. Protection, promotion, and support of breastfeeding in Europe: progress from 2002 to 2007. *Public Health Nutr* 2010;13:751-9.
13. Drouillet P, Forhan A, De Lauzon-Guillain B, Thiebaugeorges O, Goua V, Magnin G, et al. Maternal fatty acid intake and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The 'EDEN mother-child' cohort (study of pre- and early postnatal determinants of the child's development and health). *Br J Nutr* 2009;101:583-91.
14. Kern S. Le compte-rendu parental au service de l'évaluation de la production lexicale des enfants français entre 16 et 30 mois. Paris, France: Union nationale pour le développement de la recherche et de l'information en orthophonie; 2003.
15. Squires J, Potter L, Bricker D. The ASQ user's guide for the Ages and Stages Questionnaires: A Parent-Completed Child-Monitoring System. 2nd edition. Baltimore, Maryland: Paul H. Brookes Publishing Co Inc; 1999.
16. Bonet M, Marchand L, Kaminski M, Fohran A, Betoko A, Charles MA, et al. Breastfeeding Duration, Social and Occupational Characteristics of Mothers in the French 'EDEN Mother-Child' Cohort. *Matern Child Health J* 2012 Jun 23;[Epub ahead of print].
17. Jain A, Concato J, Leventhal JM. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics* 2002;109:1044-53.
18. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM. A randomized multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F141-6.
19. Brion MJ, Lawlor DA, Matijasevich A, Horta B, Anselmi L, Araujo CL, et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity, and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int J Epidemiol* 2011;40:670-80.
20. Quigley MA, Hockley C, Carson C, Kelly Y, Renfrew MJ, Sacker A. Breastfeeding is associated with improved child cognitive development: a population-based cohort study. *J Pediatr* 2012;160:25-32.
21. Dewey KG, Cohen RJ, Brown KH, Rivera LL. Effects of exclusive breastfeeding for 4 versus 6 months on maternal nutritional status and infant motor development: results of two randomized trials in Honduras. *J Nutr* 2001;131:262-7.
22. Holme A, MacArthur C, Lancashire R. The effects of breastfeeding on cognitive and neurological development of children at 9 years. *Child Care Health Dev* 2010;36:583-90.
23. Zhou SJ, Baghurst P, Gibson RA, Makrides M. Home environment, not duration of breast-feeding, predicts intelligence quotient of children at 4years. *Nutrition* 2007;23:236-41.
24. Daniels MC, Adair LS. Breast-feeding influences cognitive development in Filipino children. *J Nutr* 2005;135:2589-95.
25. German JB. Dietary lipids from an evolutionary perspective: sources, structures, and functions. *Matern Child Nutr* 2011;7(Suppl 2):2-16.
26. Jacobson JL, Jacobson SW, Muckle G, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *J Pediatr* 2008;152:356-64.
27. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Influence of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant cognitive function. *Lipids* 1998;33:973-80.
28. Werkman SH, Carlson SE. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months. *Lipids* 1996;31:91-7.
29. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD000376.
30. Guxens M, Mendez MA, Molto-Puigmarti C, Julvez J, Garcia-Esteban R, Forns J, et al. Breastfeeding, long-chain polyunsaturated fatty acids in colostrum, and infant mental development. *Pediatrics* 2011;128:e880-9.
31. Roze JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain, and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834.
32. Marchman VA, Fernald A. Speed of word recognition and vocabulary knowledge in infancy predict cognitive and language outcomes in later childhood. *Dev Sci* 2008;11:F9-16.
33. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de La Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011;6:e20004.
34. Troude P, Squires J, L'Helias LF, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Ages and Stages Questionnaires: feasibility of postal surveys for child follow-up. *Early Hum Dev* 2011;87:671-6.

## Appendix 1

Members of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group include: Marie-Aline Charles, MD, PhD, Maria De Agostini, PhD, Anne Forhan, MSc, Barbara Heude, PhD, and Pierre Ducimetière, PhD (INSERM, UMR-S 1018, Team 10); Monique Kaminski, PhD, Marie-Joséphe Saurel-Cubizolles, PhD, Patricia Dargent, PhD, Xavier Fritel, MD, Béatrice Larroque, MD, Nathalie Lelong, MSc, Laetitia Marchand, MSc, and Cathy Nabet, MD (INSERM, U953); Isabella Annesi-Maesano, PhD (INSERM U707); Rémy Slama, PhD (INSERM, U953); Valérie Goua, MD, Guillaume Magnin, MD and Régis Hankard, MD, PhD (Poitiers University Hospital); Olivier Thiebaugeorges, MD, PhD, Michel Schweitzer, MD, Bernard Foligué, MD (Nancy University Hospital); and Nadine Job-Spira, MD (ANRS).

## Appendix 2

Support for the EDEN (Etude des Déterminants pré et postnatals précoces du développement et de la santé de

l'ENfant) Study was provided by the Foundation for Medical Research, the French Ministry of Research (IFR program), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Human Nutrition Research Program), the Diabetes National Research Program (via a collaboration with the French Association for Diabetes Research), the French Ministry of Health Perinatal Program, the French Agency for Environmental Security, the French National Institute for Population Health Surveillance, the Paris-Sud University, the French National Institute for Health Education, Nestlé, the National Education Health Insurance, the French Speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolism, the National Agency for Research (nonthematic program), and the National Institute for Research in Public Health (TGIR health cohort 2008 program). Study sponsors were not involved in the study design, data collection, or data analyses. The authors declare no conflicts of interest.

# Association entre durée d'allaitement maternel et développement cognitif : l'étude EDEN

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre allaitement maternel et développement cognitif de l'enfant, mais ces résultats demeurent discutés. La recherche d'une relation dose-effet pourrait apporter de nouveaux éléments à la discussion. Une étude dans le contexte français est d'autant plus importante pour la santé publique que la durée de l'allaitement maternel y est courte.

## Mots-clés :

Allaitement maternel, Langage, Cognition, Déterminants précoces de la santé

**J. Bernard, Dr M. De Agostini, Dr M.-A. Charles, Dr B. Heude, Inserm, UMR5 1018 Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Université Paris-Sud, Villejuif.**

## Introduction

Depuis la première étude montrant, dès 1929, que les enfants allaités disposaient d'un meilleur développement cognitif que les enfants nourris avec des formules infantiles (1), de nombreuses autres se sont intéressées à l'association entre allaitement maternel et développement cognitif. Une méta-analyse de 20 de ces études a ainsi confirmé cette association positive (2). Cependant, certains auteurs ont suggéré que cette association résultait des différences socio-démographiques entre les mères qui choisissent ou non d'allaiter, et

qu'après prise en compte de façon précise de ces différences, l'allaitement maternel et le développement cognitif n'étaient pas ou peu associés (3). Néanmoins, cette association a également été mise en évidence dans une étude aux Philippines, où les femmes qui allaitent le plus sont de niveau d'éducation et socio-économique moins favorisé (4). Devant l'impossibilité éthique de randomiser les mères vis-à-vis de l'allaitement, une randomisation des maternités vis-à-vis d'une politique de promotion de l'allaitement maternel a été mise en place en Biélorussie dans l'étude PROBIT. Les résultats de cette étude ont montré une association entre l'allaitement maternel et le développement cognitif, via notamment une plus forte pratique et une plus longue durée d'allaitement dans les maternités encourageant l'allaitement maternel (5). Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour préciser la nature du lien entre allaitement maternel et développement cognitif.

## Le contexte français

Peu d'études sur l'allaitement maternel sont disponibles en France, un pays où l'allaitement maternel à la maternité figure parmi les plus faibles d'Europe (6). Entre 1998 et 2000, la France était 24<sup>e</sup> sur 26 pays d'Europe, avec 53 % des nouveau-nés allaités au sein à la naissance. Ce chiffre est à comparer avec des taux de plus de 95 % dans les pays d'Europe du nord tels que la Norvège et la Suède. Cependant, le taux d'allaitement à la naissance en France est en progression ces dernières décennies, et est passé de 37 % à 69 % entre 1972 et 2010, comme le montrent les enquêtes nationales périnatales (7).

## Objectif

L'objectif de ces travaux de recherche était d'étudier, à partir des données d'une cohorte mère-enfant française, la relation entre l'allaitement maternel, sa durée et le développement cognitif d'enfants âgés de 2 et 3 ans.





## L'étude EDEN

La cohorte mère-enfant EDEN a pour objectif l'étude des déterminants pré- et post-natals précoces du développement et de la santé de l'enfant. Le recrutement de femmes enceintes de moins de 24 semaines a été réalisé entre 2003 et 2006 dans les centres hospitaliers de Nancy et Poitiers. Les critères d'exclusion comportaient les grossesses multiples, les cas de diabète connu avant grossesse, l'illettrisme et l'intention de déménager de la région dans les 3 ans. Au total, 2 002 mères ont été incluses, et les enfants ont été suivis jusqu'à 5 ans. Le protocole de l'étude EDEN a été décrit précédemment (8) (plus d'informations sur eden.vjf.inserm.fr). L'étude a été approuvée par le Comité Consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale de l'hôpital de Bicêtre et par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Les parents participant ont signé un consentement écrit les concernant à l'inclusion, et un concernant leur enfant après la naissance.

Le niveau d'étude des parents, le revenu du foyer, l'âge, le poids avant grossesse, la consommation de tabac pendant la grossesse (oui/non) ont été recueillis par questionnaire auprès des femmes lors de la première visite de grossesse. La taille des femmes a été mesurée lors de cette visite, permettant de définir l'indice de masse corporelle (IMC) et l'obésité maternelle (oui/non) en début de grossesse. À la naissance, le sexe, le poids de naissance et l'âge gestationnel du nouveau-né ont été extraits des registres médicaux. Les mères ont renseigné leur consommation d'alcool pendant la grossesse et la taille de la fratrie. Dans l'auto-questionnaire à 2 ans, les parents ont indiqué le mode de garde principal (mère, famille, crèche, autre) de l'enfant et la fréquence des stimulations mère-enfant (jeux, chants, lectures d'histoires). Dans l'auto-questionnaire à 3 ans, les parents indiquaient aussi si leur enfant fréquentait déjà l'école pré-élémentaire.

## L'allaitement maternel

Le mode d'allaitement à la maternité a été extrait du registre médical. Le mode d'allaitement entre la sortie de la maternité et le 4<sup>e</sup> mois a été déduit des consommations alimentaires du nouveau-né déclarées par les parents dans l'auto-questionnaire rempli à 4 mois.

Dans les questionnaires à 8 mois, 1 an et 2 ans, les parents précisaient les mois d'introduction de formules infantiles, ainsi que la date du sevrage complet de l'allaitement maternel. Ces informations ont permis de constituer une variable d'allaitement maternel "oui/non" et deux variables continues de durée d'allaitement maternel exclusif (en mois) et de durée d'allaitement maternel totale (exclusif + partiel en jours).

## Le développement cognitif

L'auto-questionnaire parental envoyé à 2 ans comprenait une évaluation du langage avec l'adaptation fran-

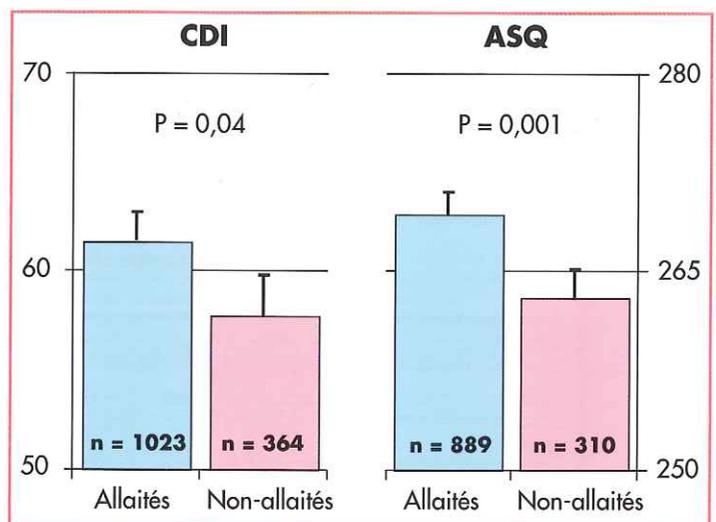
çaise de la version courte du *MacArthur Communicative Development Inventory* (CDI).

Dans une liste de 100 mots, les parents devaient indiquer les mots que leur enfant prononçait déjà spontanément, permettant de calculer un score de langage à partir du nombre de mots prononcés (9, 10).

Dans l'auto-questionnaire parental envoyé à 3 ans se trouvait la version française de l'*Ages and Stages Questionnaire* (ASQ), permettant d'évaluer par 60 questions, 5 domaines du développement de l'enfant : communication, motricité globale, motricité fine, résolution de problèmes et aptitudes individuelles et sociales (11). Pour chaque question, la réalisation de l'aptitude rapportait 10 points, la réalisation occasionnelle 5 points, et la non-réalisation, 0 point. Le score ASQ total était sur 300 points.

## Méthode statistique

Les caractéristiques socio-démographiques des mères selon qu'elles allaitaient ou non, ont été comparées par des tests de Student et du  $\chi^2$ . Les associations entre l'allaitement maternel (oui/non et durée) et le développement cognitif ont été réalisées par régression linéaire multiple, afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels concernant l'enfant (sexe, âge gestationnel, poids de naissance, âge à l'évaluation), la mère (âge à l'inclusion, obésité pré-conceptionnelle, consommations de tabac et d'alcool) et l'environnement familial et social (niveau d'éducation des parents, revenus du foyer, fratrie, mode de garde, stimulations mère-enfant). Les modèles sur l'ASQ (3 ans)



**Figure 1 - Scores moyens des enfants aux évaluations cognitives (*MacArthur Communicative Development Inventory* [CDI] et *Ages and Stages Questionnaire* [ASQ]) selon le statut allaités/non allaités. Les différences observées prennent en compte les facteurs de confusion potentiels.**

ont aussi été ajustés sur la durée de scolarisation de l'enfant. Les valeurs  $p < 0,05$  étaient considérées comme significatives.

## Résultats

Les évaluations au CDI et à l'ASQ ont été réalisées respectivement chez 1 387 et 1 199 enfants, et à l'âge moyen de  $24,3 \pm 0,6$  mois (moyenne  $\pm$  écart type) et de  $37,8 \pm 0,7$  mois. Les scores moyens étaient de  $60,9 \pm 29,3$  points et de  $270,3 \pm 28,6$  points. Parmi les enfants suivis, 74 % ont été allaités à la naissance. La durée moyenne d'allaitement maternel exclusif était de  $2,9 \pm 2,8$  mois, et la durée d'allaitement maternel totale de  $4,7 \pm 4,6$  mois. Les enfants allaités étaient issus de familles dont les parents étaient plus éduqués ( $13,9 \pm 2,3$  années d'étude contre  $12,8 \pm 2,2$  ;  $p < 0,0001$ ) et plus aisées (63 % gagnaient plus de 2 300 € par mois contre 46 % ;  $p < 0,0001$ ). Les mères allaitantes étaient plus souvent non fumeuses et l'allaitement plus répandu à Nancy ( $p < 0,0001$ ) qu'à Poitiers. À l'âge de 2 ans, les enfants allaités étaient plus susceptibles d'être gardés en crèche (25 % contre 14 % ;  $p = 0,0003$ ) et les stimulations mère-enfant étaient plus fréquentes (42 % étaient quotidiennes contre 35 % ;  $p < 0,05$ ).

Après ajustement sur les facteurs de confusion, le score CDI des enfants allaités étaient significativement plus élevés de  $3,7 \pm 1,8$  points ( $p = 0,04$ ) que celui des enfants non allaités. Pour le score ASQ, la différence était de  $6,2 \pm 1,9$  points ( $p = 0,001$ ) en faveur des enfants allaités. La **figure 1** montre les scores moyens ajustés selon le statut allaité/non allaité. Chez les enfants allaités, les deux variables de durée d'allaitement

maternel étaient positivement et linéairement associées aux deux scores de développement cognitif (**Tab. 1**) : chaque mois d'allaitement supplémentaire était associé à une augmentation de  $0,56 \pm 0,19$  point ( $p = 0,004$ ) au CDI et de  $0,47 \pm 0,21$  point ( $p = 0,02$ ) à l'ASQ. Pour l'allaitement maternel exclusif, l'augmentation des scores CDI et ASQ était respectivement de  $0,82 \pm 0,33$  point ( $p = 0,01$ ) et de  $0,76 \pm 0,33$  point ( $p = 0,02$ ) par mois d'allaitement supplémentaire.

## Discussion

Les résultats de la cohorte EDEN ont montré que les enfants allaités ont obtenu des scores de développement cognitif plus élevés que les enfants non allaités, après ajustement sur de nombreux facteurs confondants identifiés dans la littérature.

Ces résultats se retrouvaient à la fois sur le CDI et sur l'ASQ, deux évaluations mesurant respectivement le langage à 2 ans et le développement psychomoteur global à 3 ans. De plus, parmi les enfants allaités à la sortie de la maternité, les deux scores de développement étaient associés à la durée d'allaitement maternel, et plus fortement encore à la durée d'allaitement maternel exclusif, suggérant une relation dose-effet.

Ces conclusions vont dans le sens des études jusqu'alors publiées dans la littérature (2, 4, 5, 12, 13), même si certaines études n'ont pas montré d'association après ajustements sur certains facteurs de confusion potentiels relatifs à l'enfant, la mère ou l'environnement socio-économique (3, 14).

Parmi ces facteurs, l'intelligence maternelle pourrait confondre l'association entre allaitement et développement cognitif, en étant un proxy, à la fois de l'héritabi-

**Tableau 1** Résultats des régressions linéaires entre durées d'allaitement maternel et développement cognitif à 2 (CDI) et 3 ans (ASQ) dans l'étude EDEN, après prise en compte des facteurs de confusion potentiels.

	Durée d'allaitement exclusif (en mois)			Durée d'allaitement totale (en mois)		
	n	B $\pm$ ET	p	n	B	p
<b>CDI</b>	924	$0,82 \pm 0,33$	0,01	1 023	$0,56 \pm 0,19$	0,004
<b>ASQ</b>	804	$0,76 \pm 0,33$	0,02	889	$0,47 \pm 0,21$	0,02
<b>Communication</b>		$0,06 \pm 0,08$	ns		$0,06 \pm 0,05$	ns
<b>Motricité globale</b>		$0,15 \pm 0,09$	ns		$0,04 \pm 0,06$	ns
<b>Motricité fine</b>		$0,21 \pm 0,13$	ns		$0,20 \pm 0,08$	0,02
<b>Résolution de problèmes</b>		$0,21 \pm 0,10$	0,04		$0,08 \pm 0,06$	ns
<b>Aptitudes personnelles/sociales</b>		$0,13 \pm 0,08$	ns		$0,09 \pm 0,05$	ns

B : bêta-coefficient de la régression linéaire ; ET : erreur type.



lité génétique et d'un environnement familial favorable. Cependant, dans l'étude EDEN, nous ne disposons pas de mesure de l'intelligence maternelle. Cela constitue la principale limite de ces résultats, même si nous avons pu ajuster sur des facteurs socio-économiques importants tels que le niveau d'éducation des deux parents, des revenus du foyer et d'une mesure des stimulations mère-enfant.

La cohorte mère-enfant EDEN constitue cependant un point fort de cette étude. Le recueil prospectif et régulier des données sur l'allaitement a permis de limiter le biais de mémoire et d'apporter une précision dans la mesure de l'exposition à l'allaitement. Un autre atout repose sur la consistance des résultats aux deux évaluations du développement cognitif, alors même qu'elles évaluent deux domaines différents et à deux âges différents.

La principale hypothèse biologique pour expliquer cette association entre allaitement et développement cognitif repose sur la richesse du lait maternel en acides gras polyinsaturés, et notamment de la famille oméga 3. En effet, ces nutriments sont essentiels pour la maturation du cerveau du nouveau-né et ne peuvent être apportés que par l'alimentation (15). Ils remplissent notamment des rôles de structure et de protection dans les cellules neuronales. Des études cliniques randomisées de supplémentation en oméga 3 des formules infantiles ont montré des résultats bénéfiques pour le développement cognitif de l'enfant (16, 17), cependant une revue systématique des études sur ce sujet a conclu par l'absence de preuve suffisante (18). Par ailleurs, une étude observationnelle a récemment montré que des enfants

allaités de manière prolongée avec du lait maternel riche en oméga 3 obtenaient un meilleur développement que des enfants allaités moins longtemps et avec du lait maternel contenant moins d'oméga 3 (19).

## Conclusion

Les résultats de cette étude basée sur une cohorte de plus de 1 000 couples mère-enfant montrent une association entre l'allaitement maternel et le développement cognitif à 2 et 3 ans, après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion. La relation positive et linéaire entre la durée d'allaitement et deux scores de développement cognitif suggère une relation dose-effet, qui est un argument important en faveur de la causalité.

Le suivi des enfants de l'étude EDEN permettra d'observer si l'association persiste à 5 ans. Les futures études sur le développement cognitif devront s'intéresser spécifiquement à la composition du lait maternel en acides gras polyinsaturés. ■

### Pour en savoir plus :

Bernard J, de Agostini M, Forhan A, Alfaiate T, Bonnet M, Marchand L, Blondel B, Champion V, Kaminski, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Heude B. Breastfeeding duration and cognitive development at 2 and 3 years in the EDEN mother-child cohort. *J of Pediatrics* 2013 Jan 10 Epub ahead of print.

Site internet de l'étude EDEN : <https://eden.vjf.inserm.fr/>

Lien d'intérêt : aucun lien d'intérêt avec le sujet.

## Bibliographie

- Hoefer C, Hardy MC. Later development of breastfed and artificially fed infants: comparison of physical and mental growth. *J Am Med Assoc* 1929;92:615-20.
- Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:525-35.
- Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006;333:945.
- Daniels MC, Adair LS. Breastfeeding influences cognitive development in Filipino children. *J Nutr* 2005;135:2589-95.
- Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:578-84.
- Cattaneo A, Burmaz T, Arendt M, et al. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: progress from 2002 to 2007. *Public Health Nutr* 2010;13:751-9.
- Blondel B, Belong N, Kermerrec M, Goffinet F. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41:151-66.
- Drouillet P, Forhan A, De Lauzon-Guillain B, et al. Maternal fatty acid intake and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The 'EDEN mother-child' cohort (study of pre- and early postnatal determinants of the child's development and health). *Br J Nutr* 2009;101:583-91.
- Kern S. Le compte-rendu parental au service de l'évaluation de la production lexicale des enfants français entre 16 et 30 mois. Paris, France: Union nationale pour le développement de la recherche et de l'information en orthophonie, 2003.
- Kern S, Langue J, Zesiger P, Bovet F. Adaptations françaises des versions

courtes des inventaires du développement communicatif de MacArthur-Bates. ANAE Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant. 2010;107-108:217-28.

- Squires J, Potter L, Bricker D. The ASQ user's guide for the Ages and Stages Questionnaires: A Parent-Completed Child-Monitoring System. 2<sup>nd</sup> edition. Baltimore, Maryland: Paul H. Brookes Publishing Co Inc, 1999.
- Brion MJ, Lawlor DA, Matijasevich A, et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int J Epidemiol* 2011;40:670-80.
- Whitehouse AJ, Robinson M, Li J, Oddy WH. Duration of breast feeding and language ability in middle childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25:44-52.
- Jacobson SW, Chiodo LM, Jacobson JL. Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year-old children. *Pediatrics* 1999;103:e71.
- German JB. Dietary lipids from an evolutionary perspective: sources, structures and functions. *Matern Child Nutr* 2011;7(Suppl 2):2-16.
- Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, et al. Influence of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant cognitive function. *Lipids* 1998;33:973-80.
- Werkman SH, Carlson SE. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months. *Lipids* 1996;31:91-7.
- Simmer K, Patole SK, Rao SC. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD000376.
- Guxens M, Mendez MA, Molto-Puigmarti C, et al. Breastfeeding, long-chain polyunsaturated fatty acids in colostrum, and infant mental development. *Pediatrics* 2011;128:e880-9.

# The Dietary n6:n3 Fatty Acid Ratio during Pregnancy Is Inversely Associated with Child Neurodevelopment in the EDEN Mother-Child Cohort<sup>1–3</sup>

Jonathan Y. Bernard,<sup>4,5\*</sup> Maria De Agostini,<sup>4,5</sup> Anne Forhan,<sup>4,5</sup> Blandine de Lauzon-Guillain,<sup>4,5</sup> Marie-Aline Charles,<sup>4,5</sup> Barbara Heude,<sup>4,5</sup> and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group<sup>6</sup>

<sup>4</sup>INSERM, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Team “Epidemiology of diabetes, obesity and kidney disease: life-long approach,” Villejuif, France; and <sup>5</sup>Université Paris-Sud, UMRS 1018, Villejuif, France

## Abstract

Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) of the n6 ( $\omega$ 6) and n3 series are essential for the development of a child's brain. Fetal LC-PUFA exposure as well as infant exposure via breast milk depend on the maternal intake of these LC-PUFAs and of their respective dietary precursors (PUFAs). We aimed to investigate the associations between maternal LC-PUFA and PUFA [(LC)PUFA] dietary intake during pregnancy and child neurodevelopment at ages 2 and 3 y. In 1335 mother-child pairs from the EDEN cohort, we evaluated associations between daily maternal (LC)PUFA intake during the last 3 months of pregnancy with the child's language at age 2 y and with different assessments of development at age 3 y. Associations were investigated separately in breastfed and never-breastfed children. We examined interactions between the ratios of n6 and n3 (LC)PUFA intakes (n6:n3 fatty acid ratio) and duration of breastfeeding. Breastfeeding mothers had a lower n6:n3 fatty acid ratio (8.4 vs. 8.8;  $P = 0.02$ ). Among never-breastfed children ( $n = 338$ ), we found negative associations between maternal dietary n6:n3 fatty acid ratios and neurodevelopment, as reflected by the child's language at age 2 y ( $\beta \pm SE = -2.1 \pm 0.7$ ;  $P = 0.001$ ) and development assessed with the Ages and Stages Questionnaire at age 3 y ( $-1.5 \pm 0.8$ ;  $P = 0.05$ ). Among mothers with a high n6:n3 fatty acid ratio only, breastfeeding duration was positively associated with language at age 2 y ( $P$ -interaction  $< 0.05$ ). This suggests that the ratio between maternal dietary n6 and n3 (LC)PUFA intake possibly influences the child's brain development during fetal life but not during or by breastfeeding. However, breastfeeding might compensate for prenatal imbalance in maternal dietary n6:n3 fatty acid ratio. J. Nutr. 143: 1481–1488, 2013.

## Introduction

Long-chain (LC) PUFAs, the longer-chain, more-unsaturated derivatives of the essential PUFA linoleic acid (LA; 18:2n6) and  $\alpha$ -linolenic acid (ALA; 18:3n3), are important for brain growth

and maturation of the fetus and the infant. EPA (20:5n3), DHA (22:6n3), and arachidonic acid (AA; 20:4n6) are involved in membrane structure and signaling functions, especially in the brain, retina, and neural cells (1–3). Animal studies showed that deficiency in n3 LC-PUFAs during fetal and early postnatal periods could affect cognitive development (4). Fetal exposure to LC-PUFAs is highly correlated with maternal status in both PUFA and LC-PUFA [(LC)PUFA] intakes, and therefore depends on maternal fatty acid intakes, metabolism, and stores (5). The supply of (LC)PUFAs

<sup>1</sup> Support for the EDEN study (Étude des Déterminants pré- et postnataux précoces du développement et de la santé de l'Enfant) was provided by the following organizations: Fondation pour la Recherche Médicale, French Ministry of Research Institut Fédératif de Recherche and Cohort Program, INSERM Nutrition Research Program, French Ministry of Health Perinatal Program, French Agency for Environment Security (AFFSET), French National Institute for Population Health Surveillance (INVS), Paris-Sud University, French National Institute for Health Education (INPES), Nestlé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, French Speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolism (Alfediam), National Agency for Research (ANR nonthematic program), and National Institute for Research in Public Health (IRESP TGIR Cohorte Santé 2008 Program). The study sponsors were not involved in the study design, data collection, or data analyses.

<sup>2</sup> Author disclosures: J. Y. Bernard, M. De Agostini, A. Forhan, B. de Lauzon-Guillain, M.-A. Charles, and B. Heude, no conflicts of interest.

<sup>3</sup> Supplemental Table 1 and Supplemental Figure 1 are available from the “Online Supporting Material” link in the online posting of the article and from the same link in the online table of contents at <http://jn.nutrition.org>.

\* To whom correspondence should be addressed. E-mail: [jonathan.bernard@inserm.fr](mailto:jonathan.bernard@inserm.fr).

<sup>6</sup> The EDEN Mother-Child Cohort Study Group includes the following members: I. Annesi-Maesano, J. Botton, M. A. Charles, P. Dargent-Molina, M. De Agostini, B. de Lauzon-Guillain, P. Ducimetière, B. Foliguet, A. Forhan, X. Fritel, A. Germa, V. Goua, R. Hankard, B. Heude, M. Kaminski, B. Larroque, N. Lelong, J. Lepeule, G. Magnin, L. Marchand, C. Nabet, R. Slama, M. J. Saurel-Cubizolles, M. Schweitzer, and O. Thiebaugeorges.

<sup>7</sup> Abbreviations used: AA, arachidonic acid; ALA,  $\alpha$ -linolenic acid; ASQ, Ages and Stages Questionnaire; CDI, MacArthur Communicative Development Inventories; EDEN, Étude des Déterminants pré- et postnataux précoces du développement et de la santé de l'Enfant; FADS, fatty acid desaturase; LA, linoleic acid; LC, long-chain; (LC)PUFA, long-chain-PUFA and PUFA; PMT-5, Peg Moving Task 5.

through maternal diet in pregnancy supports the fetal maturation of the brain and could enhance neurodevelopment. The ratio between dietary n6 and n3 (LC)PUFAs (n6:n3 fatty acid ratio) is also of possible importance because endogenous synthesis of n6 and n3 LC-PUFAs competes for the same elongases and desaturases. During the past few decades, the n6:n3 fatty acid ratio has increased in Western diets, which could have some consequences for child neurodevelopment (6).

Randomized controlled trials investigated the effects of LC-PUFA supplementation during pregnancy on child neurodevelopment (7,8). Systematic reviews concluded that there was no clear benefit of supplementation (9,10). The main food source of n3 LC-PUFAs is fish and other seafood, and their consumption is usually used as a proxy for n3 LC-PUFA intake. In moderate- and high-fish-eating populations, many observational studies reported a positive association between maternal seafood consumption during pregnancy and neurodevelopment (11–14). This association might be difficult to detect in low-fish-eating populations, because n3 LC-PUFA intake also comes from other foods. To our knowledge, no observational study has investigated the overall dietary (LC)PUFA intake during pregnancy and its association with child neurodevelopment.

Many studies, including the EDEN (Étude des Déterminants pré- et postnataux précoces du développement et de la santé de l'Enfant) study, have reported a positive association between breastfeeding and neurodevelopmental assessment scores (15–17). Breast milk contains LC-PUFAs, but the content also depends on fatty acid intakes and stores during pregnancy (18,19). Maternal diet affects the child's exposure during pregnancy by an in utero prenatal pathway and after delivery by a postnatal pathway through breast milk if the child is breastfed. However, little is known about the relative importance of these 2 exposure windows.

Our objective was to study in the EDEN mother-child cohort, a low-fish-eating population, the associations between maternal (LC)PUFA intake during pregnancy and the neurodevelopment of their children at 2 and 3 y of age, assessed by both parental questionnaires and neurodevelopmental tests. We also aimed to explore whether breastfeeding and maternal (LC)PUFA intake had independent effects on child neurodevelopment, or whether there was an interaction.

## Participants and Methods

**Study design.** The EDEN study is a French mother-child cohort that aims to investigate the role of pre- and postnatal determinants of child development and health. Recruitment started in 2003 in the hospitals of Poitiers and Nancy and lasted 27 mo. Pregnant women with <24 wk of amenorrhea were invited to participate in the cohort at a clinic visit during pregnancy. Exclusion criteria were multiple pregnancies, known diabetes before pregnancy, illiteracy, and intention to move outside the region in the next 3 y. A total of 2002 women were enrolled, and the participation rate was 55%. Details of the EDEN study protocol have been previously published (20). Informed written consent for the parents was obtained at enrollment and consent for the child was obtained from both parents after the child's birth. The study was approved by the ethics research committee (Comité Consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) of the Bicêtre Hospital and by the Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

**Data collection.** During a visit between 24 and 28 wk of gestation, research midwives measured maternal height and mothers declared weight before pregnancy, highest maternal education, and household income and completed a questionnaire. We determined obesity status (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), tobacco consumption (yes/no), and alcohol consumption during pregnancy (never or <10 g or  $\geq 10$  g of ethanol/wk).

Household income in euros per month was categorically ordered ( $\leq 800$ , 800–1500, 1500–2300, 2300–3000, 3000–3800,  $\geq 3800$ ). During the mothers' pregnancy, the fathers reported their highest diploma obtained, and parental education was defined as the average number of years of education for both parents. Data on parity (first born of the siblings: yes/no) and infant's gender and gestational age at delivery were collected from obstetric and pediatric records. Data on breastfeeding practices, reasons for the child's hospitalizations, medical consultations, child care, and preschool entry were collected from the mailed questionnaires at 4 and 8 mo and at 1, 2, and 3 y. In the 2-y questionnaire, mothers reported the main caregiver of the child during daytime: mother, family (father, grandparents), nursery, or other (babysitter, neighbor). An index of the weekly frequency of maternal stimulations was calculated by averaging the frequencies of storytelling, singing, and playing with the child (every day, 3–5 times/wk, 1–2 times/wk, <1 time/wk, never). The duration, in months, of preschool attendance before the age of neurodevelopmental assessment was calculated. Breastfed children were defined as those who had received breast milk at any time since birth. The duration of any breastfeeding (exclusive or mixed breastfeeding) was expressed as a continuous variable, in months, as previously described (17).

**Dietary assessment.** Maternal diet during the last trimester of pregnancy was evaluated within a few days after delivery by using an FFQ and a portion-size picture booklet. The FFQ used was very similar to the FFQ of the Fleurbaix-Laventie Ville Santé study (21,22), and had some additional items about intake of seafood and foods rich in folates, n3 (LC)PUFAs, and vitamin A. By using a food composition database (23), we estimated maternal nutrient intake of LA, AA, ALA, EPA, DHA, total n6 (LC)PUFAs, total n3 (LC)PUFAs, and total (LC)PUFAs (in g/d) and total energy intake (in kJ/d). To evaluate the balance between n6 and n3 (LC)PUFA intake in the maternal diet, we calculated the n6:n3 fatty acid ratio. Energy and nutrient intakes were not estimated when >3 items in the FFQ were missing. Details of the dietary assessment and fatty acid intakes in the EDEN study have been previously published (20).

**Neurodevelopmental assessments.** In the 2-y questionnaire, the child's language ability was evaluated with the French short version of the MacArthur Communicative Development Inventory (CDI) (24,25). From a list of 100 words, parents reported those words that the child was able to produce spontaneously (score ranged between 0 and 100). Development was investigated at age 3 y with the second French edition of the Ages and Stages Questionnaire (ASQ) (26). This is a parent-completed assessment including 5 domains of development (communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal-social). Although the ASQ is a screening tool created to diagnose developmental delays, its quantitative use has been considered in epidemiologic studies (27). The total score ranged between 0 and 300 points. In the case of 1 or 2 missing data per domain, the mean value of the nonmissing items was imputed ( $n = 297$ ); when  $\geq 3$  items were missing, the ASQ was considered as not valid (26). To have neurodevelopmental measures other than parental questionnaires, at age 3 y children also had several neuropsychological tests covering different aspects of cognitive and motor development. Among those, we present results for the 2 tests for motor and visuospatial abilities [the Peg Moving Task (PMT) 5 and a test of design copying] and the test among 5 that cover the language domain and that showed the greatest variability in our sample with no ceiling effect (the verbal fluency test). The PMT was initially proposed by Annett (28) for the assessment of hand skill in children and adults. The PMT-5 is a reduced "5 holes" version of Annett's PMT (29) and is particularly adapted to very young children. The child had to move each of the 5 pegs, 1 by 1, to the hole on the opposite row, as fast as possible. The task started with the preferred hand, and 2 trials were performed with each hand (29). For the present investigation, we considered the total time in seconds of trials realized with both hands as a measure of overall hand skill. The design copying task is part of the NEPSY (developmental NEuroPSYchological assessment) battery (30,31). It measures motor and visual-perceptual skills and consisted of reproducing drawings (a vertical line, a horizontal line, and a circle). For the verbal fluency assessment, children had to first recall the names of as many animals as possible during 90 s and then the names of objects present in their home.

The score was the sum of the number of names recalled in the best consecutive 60 s of each trial (32). Higher neurodevelopmental scores and lower PMT-5 times indicated better performance.

**Participants.** From the 1907 women in the cohort who gave birth, mothers without dietary assessments, very preterm children (gestational age <33 wk), children with known disorders such as deafness and epilepsy, and those with incomplete or untimely neurodevelopmental assessments (before age 22 mo and after age 26 mo for the 2-y assessment; before age 34 and after age 39 mo for the 3-y assessments) were excluded. **Figure 1** shows the flow chart of the EDEN population from enrollment to each neurodevelopmental assessment.

**Statistical analysis.** Characteristics of the study participants are presented as means  $\pm$  SDs or percentages (*n*). Frequency plots were used to check the distribution of continuous variables. Student's *t* test was used to compare maternal fatty acid intakes during the last 3 months of pregnancy between breastfeeding and nonbreastfeeding mothers.

Associations between maternal fatty acid intakes during pregnancy and the child's scores in the neurodevelopmental assessments were evaluated by multivariable linear regressions. Models were adjusted for covariates identified in the literature as potentially associated with child neurodevelopment, such as maternal diet (13) or breastfeeding (15), and that were available in the EDEN study. These covariates concerned the child (gender, gestational age, and age at assessment), the mother (age at inclusion, total energy intake during pregnancy, obesity, tobacco and alcohol consumption), and the social environment (parental education, household income, whether child was firstborn, main daytime caregiver, frequency of maternal stimulations). In the models with assessments at 3 y, we additionally adjusted for duration of preschool attendance.

Interactions with breastfeeding were tested by adding into the models an interaction term between maternal fatty acid intake during pregnancy

and breastfeeding status (never-breastfed vs. breastfed children). Then, model analyses were performed separately for never-breastfed and breastfed children to dissociate those with a prenatal exposure only from children who were also exposed to PUFAs from maternal diet through breast milk. **Supplemental Figure 1** shows a causal diagram of these potential relations according to breastfeeding status.

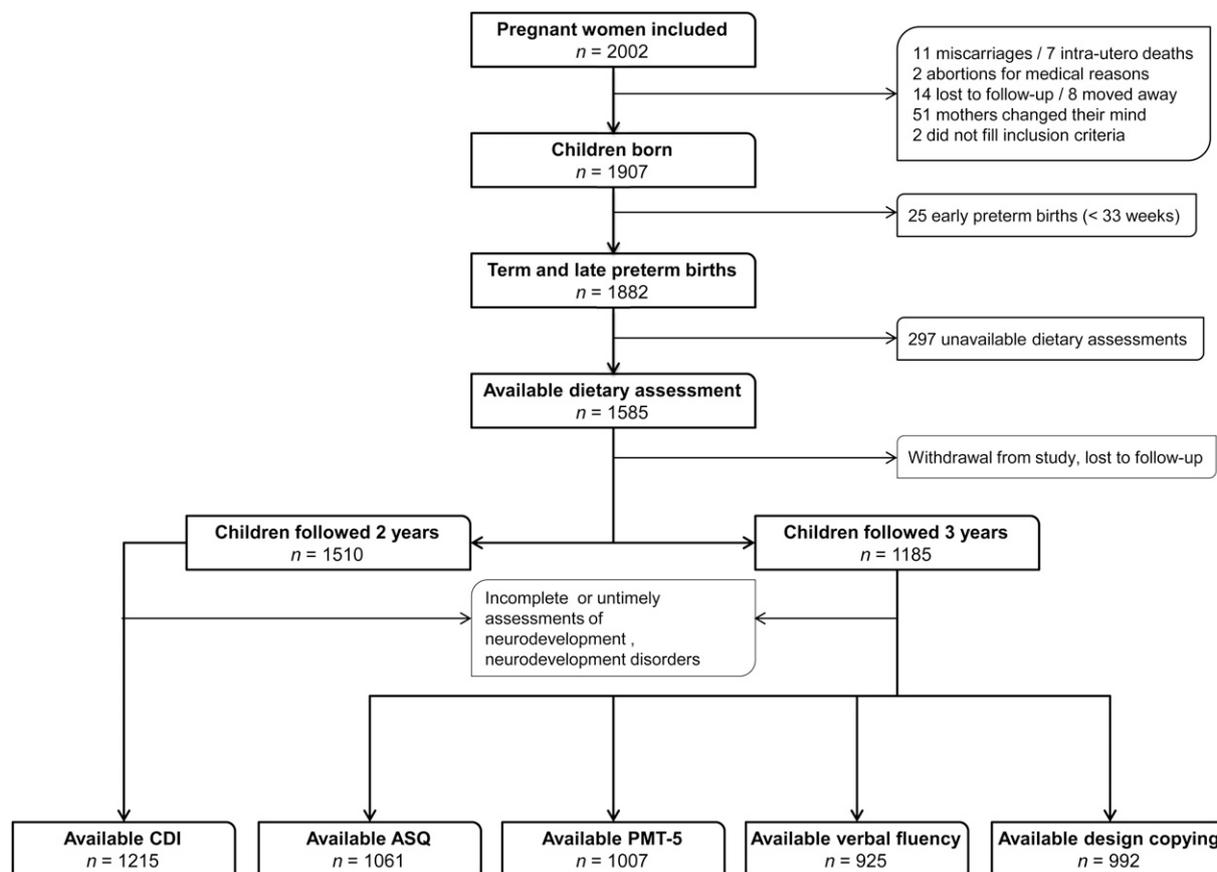
Finally, among breastfed children only, we investigated whether breastfeeding duration was associated with child neurodevelopment according to maternal dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy. For this purpose, we added, into the models previously described, an interaction term between tertiles of maternal dietary n6:n3 fatty acid ratio and breastfeeding duration.

To evaluate the significance of interactions, Wald's test applied to the  $\beta$ -coefficients of the interaction terms was used. Frequency plots were used to check the distribution of residuals of the regression models. Analyses were performed with SAS 9.3 (SAS Institute).

## Results

Characteristics of the mother-child pairs are presented in **Table 1**. Mothers who breastfed had higher lipid ( $P = 0.02$ ) and n3 (LC) PUFA ( $P = 0.003$ ) intakes during pregnancy than those who never breastfed (**Table 2**). In addition, the n6:n3 fatty acid ratio of their dietary lipids was lower ( $P < 0.02$ ), because of higher intakes of n3 (LC)PUFAs ( $P \leq 0.01$ ). Summary statistics of the child neurodevelopmental assessments are shown in **Table 3**.

After adjustments for potential maternal, child, and social confounders, no associations were observed between maternal fatty acid intake and results of the design copying task (results not shown). Among both breastfed and never-breastfed children, PMT-5 time was positively associated with maternal n6:n3 fatty



**FIGURE 1** Flow diagram of the children with available neurodevelopmental assessments at ages 2 and 3 y in the EDEN (Étude des Déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'ENfant) mother-child cohort study. ASQ, Ages and Stages Questionnaire; CDI, Communicative Development Inventory; PMT-5, Peg Moving Task 5.

**TABLE 1** Characteristics of participants in the EDEN study<sup>1</sup>

	Value
Maternal characteristics	
Recruitment center, % ( <i>n</i> ) from Poitiers	50.4 (673)
Age at conception, y	29.2 ± 4.8
Prepregnancy BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.1 ± 4.2
Obese, % ( <i>n</i> )	7.3 (97)
Smoking during pregnancy, % ( <i>n</i> )	23.5 (314)
Alcohol consumption, % ( <i>n</i> )	
Never	55.1 (734)
<10 g/wk	37.0 (493)
≥10 g/wk	7.9 (105)
Total energy intake, kJ/d	9130 ± 3020
Child characteristics	
Gender, % male ( <i>n</i> )	52.2 (697)
Gestational age, wk	39.3 ± 1.5
Breastfeeding initiated, % ( <i>n</i> )	74.7 (997)
Any breastfeeding duration, mo	4.7 ± 4.5
Family and social environment characteristics	
Parental education, y	13.6 ± 2.3
Household income class, % ( <i>n</i> )	
≤800 €	2.8 (37)
801–1500 €	9.6 (128)
1501–2300 €	28.2 (377)
2301–3000 €	29.1 (389)
3001–3800 €	17.4 (232)
≥3801 €	12.9 (172)
Firstborn, % ( <i>n</i> )	46.4 (618)
Frequency of activities with mother, % ( <i>n</i> )	
<1 time/wk	1.0 (11)
1–2 times/wk	27.3 (296)
3–6 times/wk	33.6 (364)
≥7 times/wk	38.2 (414)
Main daytime caregiver, % ( <i>n</i> )	
Nursery	20.5 (273)
Other	40.2 (536)
Mother	9.9 (132)
Family	29.5 (394)
Preschool at age 3 y, % ( <i>n</i> )	66.3 (750)

<sup>1</sup> Values are means ± SDs for continuous variables and percentages (*n*) for categorical variables; *n* = 1335. EDEN, Étude des Déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'ENfant.

acid ratio and was negatively associated with ASQ and verbal fluency scores (Supplemental Table 1). In the multiple linear regression, we observed an interaction between breastfeeding (yes/no) and maternal n6:n3 fatty acid ratio, with CDI as the outcome (*P*-interaction = 0.004), and with verbal fluency (*P*-interaction = 0.06).

Among breastfed children, no significant associations were found between maternal fatty acid intakes and neurodevelopment (Table 4). Among never-breastfed children, maternal n6:n3 fatty acid ratio was inversely associated with CDI, ASQ, and verbal fluency scores (*P* < 0.05), and tended to be inversely associated with the PMT-5 (*P* = 0.06), but was not associated with the other language tests (data not shown). Whatever the feeding mode, the maternal n6:n3 fatty acid ratio tended to be positively associated with PMT-5 time (*P* = 0.06). Maternal n6 (LC)PUFA intake during pregnancy was negatively associated with CDI (*P* = 0.03) and ASQ (*P* = 0.04) but only among never-breastfed children.

As shown in Figure 2, among breastfed children, breastfeeding duration was more strongly associated with CDI score in children exposed to a higher maternal n6:n3 fatty acid ratio (third tertile, n6:n3 fatty acid ratio >9.3) during pregnancy than among children exposed to a lower maternal n6:n3 fatty acid ratio (first tertile, n6:n3 fatty acid ratio <7.2) (*P*-interaction = 0.05, *P*-trend across tertiles = 0.02).

## Discussion

Our results showed associations in the EDEN mother-child cohort between maternal n6:n3 fatty acid ratio in the diet during pregnancy and some measures of child neurodevelopment at 2 and 3 y of age. We highlighted interactions with breastfeeding status. In never-breastfed but not in breastfed children, maternal dietary n6:n3 fatty acid ratio was negatively related with 3 measures of neurodevelopment: CDI, ASQ, and verbal fluency. We also observed an interaction with breastfeeding duration among breastfed infants, suggesting a greater benefit of breastfeeding on CDI among children initially exposed to a high n6:n3 fatty acid ratio. Finally, in never-breastfed children, CDI and ASQ were negatively associated with maternal n6 (LC)PUFA intake. We did not observe an association with n3 (LC)PUFA intake.

A strength of our study is the prospective data collection of exposure and outcome, which minimizes recall bias. However, the EDEN study was not representative of the general population because mothers had a higher socioeconomic status than average French mothers. This selection bias may lead to a lower variability in our data than in the general population, which is more likely to underestimate than overestimate associations. Even when we adjusted for potential confounders, especially socioeconomic factors, we cannot exclude the possibility that our results were due to residual confounding.

Different domains of child neurodevelopment at ages 2 and 3 y were assessed with both parent-reported questionnaires and neuropsychological evaluations. We found consistent associations with maternal n6:n3 fatty acid ratio among never-breastfed children with neurodevelopmental assessments. Maternal n6 (LC)PUFA intake was negatively associated with the CDI and ASQ only. These 2 assessments are parent-reported questionnaires and could be affected by self-report bias. However, previous studies have confirmed their validity against standardized tests (33,34). In

**TABLE 2** Maternal fatty acid intake during pregnancy according to breastfeeding practice in the EDEN study<sup>1</sup>

	BF mothers ( <i>n</i> = 997)	NBF mothers ( <i>n</i> = 338)	<i>P</i> <sup>2</sup>
Total energy, kJ/d	9200 ± 2950	8930 ± 3190	0.15
Total lipids, g/d	96.7 ± 38.4	91.3 ± 38.3	0.02
(LC)PUFAs	11.4 ± 4.98	10.9 ± 4.82	0.10
n6 (LC)PUFAs	9.75 ± 4.48	9.35 ± 4.31	0.16
LA	9.60 ± 4.44	9.20 ± 4.26	0.15
AA	0.151 ± 0.079	0.153 ± 0.087	0.64
n3 (LC)PUFAs	1.17 ± 0.454	1.09 ± 0.45	0.003
ALA	0.878 ± 0.344	0.823 ± 0.338	0.01
EPA	0.081 ± 0.057	0.071 ± 0.053	0.004
DHA	0.170 ± 0.111	0.148 ± 0.090	0.002
n6:n3 fatty acid ratio	8.43 ± 2.33	8.78 ± 2.40	0.02

<sup>1</sup> Values are means ± SDs. AA, arachidonic acid; ALA,  $\alpha$ -linolenic acid; BF, breastfeeding; EDEN, Étude des Déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'ENfant; LA, linoleic acid; (LC)PUFA, long-chain-PUFA and PUFA; NBF, nonbreastfeeding.

<sup>2</sup> Based on Student's *t* test.

**TABLE 3** Characteristics of neurodevelopmental scores and ages at assessment of children in the EDEN study<sup>1</sup>

Neurodevelopmental assessment	n	Score	Age at assessment
			mo
CDI	1215	60.8 ± 29.4 (1–100)	24.3 ± 0.60 (22.7–27.0)
ASQ	1061	270.2 ± 29.4 (80–300)	37.8 ± 0.7 (34.9–40.0)
PMT-5	1007	44.6 ± 10.2 (23–102)	38.0 ± 0.7 (34.2–40.0)
Verbal fluency	925	6.86 ± 3.86 (0–22)	38.0 ± 0.7 (34.2–40.0)
Design copying	992	9.59 ± 2.30 (0–12)	38.0 ± 0.7 (35.3–40.0)

<sup>1</sup> Values are means ± SDs (ranges). ASQ, Ages and Stages Questionnaire; CDI, Communicative Development Inventory; EDEN, Étude des Déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'ENfant; PMT-5, Peg Moving Task 5.

addition, assessments made with the neuropsychological tests partly confirmed these results. Among the language tests, verbal fluency was the only test showing an association, but it was also the test showing the greatest variability in our sample with no ceiling effect.

The accuracy of the evaluation of maternal (LC)PUFA intake during pregnancy is a limitation of our study. The FFQ that we used was adapted from the FFQ from the Fleurbaix-Laventie Ville Santé study and has not been validated in its current version (21,22). The food composition table provides estimates of nutrients but cannot cover all of the variability in the nutrients according to the origin, quality, and cooking processes involved.

However, the FFQ remains the instrument of choice in epidemiologic studies because of its practicality. Even if estimates are less accurate than repeated 24-h recalls, intakes of (LC)PUFA derived from FFQs are correlated with biological markers (35). Observed associations may also be due to other nutrients associated with (LC)PUFA consumption. Compared with other studies, which considered only maternal fish intake in relation to the child's neurodevelopment, our assessment of maternal LC-PUFA consumption allowed us to consider LC-PUFAs from sources other than fish. EDEN mothers were low fish consumers: 63% consumed <2 servings/wk, and only 54% of the DHA intake came from fish. Another specificity of our study was to consider the diet during the last 3 months of pregnancy, when the LC-PUFA accretion rate in the fetal brain is maximal (36).

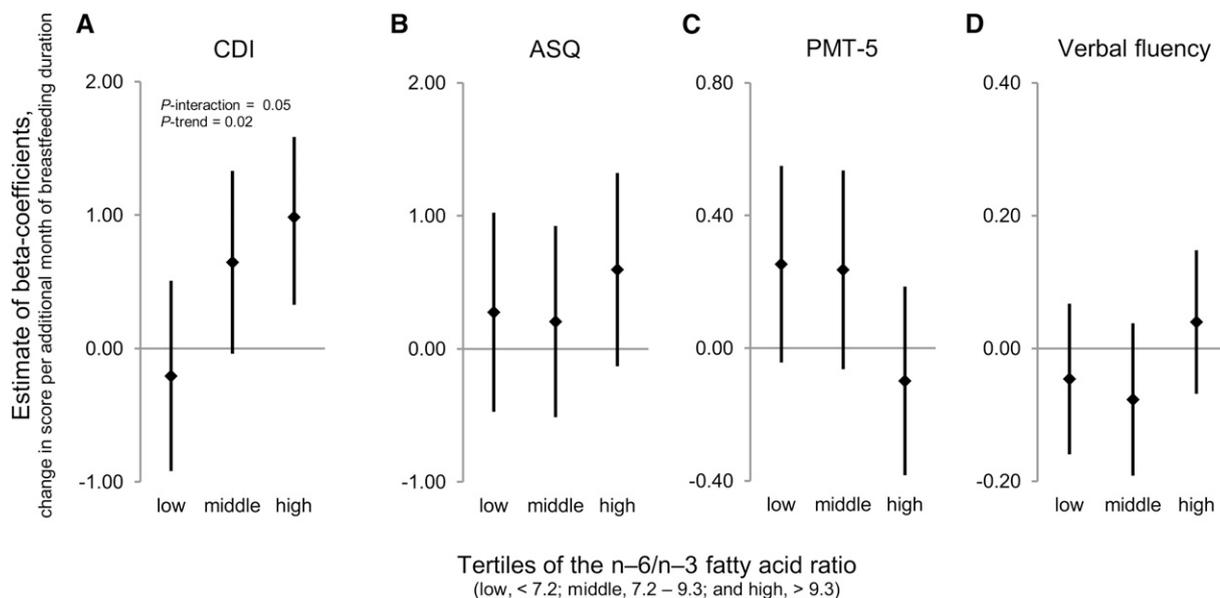
To our knowledge, no observational study has previously investigated the association between maternal dietary intake of (LC)PUFA during pregnancy and child neurodevelopment. Studies have investigated LC-PUFAs in umbilical plasma phospholipids, a proxy for perinatal LC-PUFA exposure, and cognitive and motor development (37–39). Their authors found no association between AA and DHA and cognitive development in 4-y-old (37) and 7-y-old (38) children but found a positive association between DHA and motor development in 7-y-old children (39). In our study, maternal DHA intake was not associated with neurodevelopment and our results with regard to maternal AA intake were conflicting. Some randomized controlled trials showed higher neurodevelopment in children

**TABLE 4** Linear regression models examining maternal fatty acid intakes during pregnancy and child neurodevelopment assessed with the CDI, the ASQ, the PMT-5, and the verbal fluency test among breastfed and never-breastfed children of the EDEN study<sup>1</sup>

	CDI			ASQ			PMT-5 <sup>2</sup>			Verbal fluency		
	n	β ± SE	P	n	β ± SE	P	n	β ± SE	P	n	β ± SE	P
<b>Breastfed children</b>	<b>901</b>			<b>786</b>			<b>746</b>			<b>682</b>		
Total lipids (g/d)		-0.01 ± 0.06	0.83		0.04 ± 0.06	0.47		0.01 ± 0.02	0.59		0.01 ± 0.01	0.51
(LC)PUFAs (g/d)		0.23 ± 0.29	0.43		-0.19 ± 0.29	0.51		0.10 ± 0.11	0.37		0.00 ± 0.04	1.00
n6 (LC)PUFAs (g/d)		0.25 ± 0.30	0.40		-0.22 ± 0.30	0.45		0.12 ± 0.12	0.32		-0.01 ± 0.05	0.88
LA		0.25 ± 0.30	0.40		-0.23 ± 0.30	0.45		0.12 ± 0.12	0.30		-0.01 ± 0.05	0.86
AA		6.29 ± 14.72	0.67		-0.09 ± 15.02	1.00		-7.67 ± 5.94	0.20		3.52 ± 2.35	0.13
n3 (LC)PUFAs (g/d)		-2.23 ± 4.00	0.58		3.61 ± 3.97	0.36		-1.11 ± 1.59	0.49		0.84 ± 0.64	0.19
ALA		-2.77 ± 6.06	0.65		3.29 ± 5.97	0.58		0.29 ± 2.41	0.90		0.57 ± 0.96	0.56
EPA		-8.55 ± 17.46	0.62		15.28 ± 17.30	0.38		-9.80 ± 6.99	0.16		2.57 ± 2.74	0.35
DHA		-3.63 ± 9.23	0.69		7.48 ± 9.18	0.42		-3.26 ± 3.71	0.38		1.73 ± 1.44	0.23
n6:n3		0.38 ± 0.40	0.34		-0.63 ± 0.39	0.11		0.30 ± 0.16	0.06		-0.06 ± 0.06	0.36
<b>Never-breastfed children</b>	<b>309</b>			<b>270</b>			<b>257</b>			<b>241</b>		
Total lipids (g/d)		-0.07 ± 0.10	0.49		-0.28 ± 0.13	0.03		0.05 ± 0.04	0.21		-0.02 ± 0.02	0.17
(LC)PUFAs (g/d)		-1.13 ± 0.55	0.04		-1.33 ± 0.64	0.04		0.17 ± 0.21	0.44		-0.09 ± 0.08	0.28
n6 (LC)PUFAs (g/d)		-1.24 ± 0.57	0.03		-1.37 ± 0.67	0.04		0.17 ± 0.22	0.43		-0.10 ± 0.09	0.25
LA		-1.23 ± 0.58	0.03		-1.34 ± 0.67	0.05		0.17 ± 0.22	0.44		-0.10 ± 0.09	0.26
AA		-33.93 ± 25.36	0.18		-104.25 ± 29.52	0.001		5.07 ± 10.04	0.61		-3.79 ± 3.78	0.32
n3 (LC)PUFAs (g/d)		7.02 ± 8.24	0.39		-2.43 ± 9.74	0.80		-1.72 ± 3.25	0.60		1.41 ± 1.26	0.26
ALA		13.84 ± 12.27	0.26		-2.39 ± 14.71	0.87		-1.30 ± 4.66	0.78		1.56 ± 1.80	0.39
EPA		13.98 ± 36.50	0.70		24.51 ± 43.16	0.57		-10.55 ± 14.88	0.48		5.67 ± 5.81	0.33
DHA		6.14 ± 19.86	0.76		-1.77 ± 24.15	0.94		-4.35 ± 8.21	0.60		2.75 ± 3.21	0.39
n6:n3		-2.13 ± 0.65	0.001		-1.52 ± 0.76	0.05		0.49 ± 0.26	0.06		-0.26 ± 0.01	0.01
P-interaction between n6:n3 fatty acid ratio and breastfeeding practice			0.004			0.2			0.8			0.06

<sup>1</sup> Values are regression coefficients ± SEs or P values of the linear regression. Models were adjusted for center, child gender and age, gestational age, maternal age, obesity, energy intake, tobacco and alcohol consumption, parental education and income, firstborn, main daytime caregiver, and frequency of maternal stimulations. ASQ, PMT-5, and verbal fluency models additionally adjusted for preschool attendance. AA, arachidonic acid; ALA, α-linolenic acid; ASQ, Ages and Stages Questionnaire; CDI, Communicative Development Inventory; EDEN, Étude des Déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'ENfant; LA, linoleic acid; (LC)PUFA, long-chain-PUFA and PUFA; PMT-5, Peg Moving Task 5.

<sup>2</sup> Lower PMT-5 time corresponds to better neurodevelopment.



**FIGURE 2** Estimates of associations between breastfeeding duration and neurodevelopment of breastfed children, as assessed by CDI ( $n = 901$ ; A), ASQ ( $n = 786$ ; B), PMT-5 ( $n = 745$ ; C), and verbal fluency ( $n = 682$ ; D) scores, according to tertiles of n6:n3 fatty acid ratio in the maternal diet during pregnancy (low, <7.2; middle, 7.2–9.3; and high, >9.3). A lower PMT-5 time corresponds to better neurodevelopment. Results are  $\beta$ -coefficients  $\pm$  SEs. ASQ, Ages and Stages Questionnaire; CDI, Communicative Development Inventory; PMT-5, Peg Moving Task 5.

from n3 LC-PUFA-supplemented mothers during pregnancy than in children from nonsupplemented mothers, but results are inconsistent across studies (9,10). Observational studies showed consistently that high fish consumption during pregnancy was associated with better child neurodevelopment, even though fish intake is correlated with exposure to methylmercury, a neurotoxicant that is highly concentrated in fish and associated with adverse childhood neurological outcomes (40).

In our study, maternal n6:n3 fatty acid ratio was negatively associated with some aspects of child neurodevelopment, especially among never-breastfed children. It appeared to be mainly driven by a negative association with n6 (LC)PUFAs, with negative associations observed between n6 (LC)PUFAs and the CDI and ASQ assessments. The excess of n6 (LC)PUFAs could in itself not be beneficial for brain development; although AA is needed for neuronal structure and signaling, it is also the precursor of proinflammatory eicosanoids. Even if the proinflammatory effects of n6 (LC)PUFA are debated (41), chronic inflammation might be detrimental for the brain, as suggested for Alzheimer disease (42). A second hypothesis concerns the increase in the balance between n6 and n3 (LC)PUFAs in some modern diets (6). In our sample, 326 of the 1335 (24%) mothers had an n6:n3 fatty acid ratio >10, whereas the recommended ratio is usually 5. An excess of n6 (LC) PUFAs could decrease synthesis of n3 LC-PUFAs because the metabolic pathways of n6 and n3 LC-PUFAs compete for the same enzymes, especially  $\delta$ -5 and  $\delta$ -6 desaturases, which are encoded by fatty acid desaturase (FADS) 1 and FADS2, respectively (43). However, the n6:n3 fatty acid ratio is a concept that makes no consensus in nutrition science (44,45), since authors have found a positive correlation between AA and DHA concentrations in maternal plasma phospholipids (46).

To consider prenatal and postnatal exposure periods, we studied separately breastfed and never-breastfed children. Many studies previously reported that breastfeeding is associated with better child neurodevelopment (15), even if some authors have suggested that this was due to residual confounding (47). Breast milk contains LC-PUFAs, especially DHA and AA (48), that can accrete in the brain until the age of 2 y, and postnatal LC-PUFA

exposure may potentially contribute to neurodevelopment (49). In our study, we found a statistical interaction between maternal n6:n3 fatty acid ratio and breastfeeding duration: the duration of breastfeeding was also associated with language at 2 y among children exposed to a high maternal n6:n3 fatty acid ratio but not in children exposed to a low maternal n6:n3 fatty acid ratio. The trend was similar for other tests. Future research should investigate this major finding.

In conclusion, our results suggest that a higher n6:n3 fatty acid ratio in the maternal diet is associated with poorer child development at ages 2 and 3 y. In low-fish-eating populations, n6 (LC)PUFAs are important contributors to an imbalance in LC-PUFA status, and future research should consider this pathway. Through the maternal diet during pregnancy, the prenatal period appears to be a critical period for child neurodevelopment. The existence of a postnatal pathway is nevertheless suggested by the protective effects of a long duration of breastfeeding among mothers with a low dietary n6:n3 fatty acid ratio. These data argue in favor of the promotion of breastfeeding and the limitation of intakes of n6 (LC)PUFAs during pregnancy.

#### Acknowledgments

The authors thank the midwife research assistants (Lorraine Douhaud, Sophie Bedel, Brigitte Lortholary, Sophie Gabriel, Muriel Rogeon, and Monique Malinbaum) for data collection, the psychologists (Marie-Claire Cona and Marielle Paquinet), and the data entry operators (Patricia Lavoine, Josiane Sahuquillo, and Ginette Debotte). They also thank Sophie Kern for providing the French version of the MacArthur Communicative Development Inventory and Georges Dellatolas for providing the Peg Moving Task 5. M.D.A., M.-A.C., and B.H. designed and conducted the research; B.d.L.-G. coordinated the collection of data on nutrition and breastfeeding; A.F. was responsible for data collection and databases of the EDEN study; and J.Y.B. performed statistical analyses and wrote the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Literature Cited

1. German JB. Dietary lipids from an evolutionary perspective: sources, structures and functions. *Matern Child Nutr.* 2011;(7 Suppl 2):2–16.
2. Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acids in early life: structural and functional role. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:3–15.
3. Martínez M, Mougán I. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem.* 1998;71:2528–33.
4. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res.* 2001;40:1–94.
5. Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larque E. Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:265–72.
6. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol.* 2011;44:203–15.
7. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F45–50.
8. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1675–83.
9. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr.* 2012;(107 Suppl 2):S85–106.
10. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD007901.
11. Mendez MA, Torrent M, Julvez J, Ribas-Fito N, Kogevinas M, Sunyer J. Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutr.* 2009;12:1702–10.
12. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007;369:578–85.
13. Oken E, Osterdal ML, Gillman MW, Knudsen VK, Halldorsson TI, Strom M, Bellinger DC, Hadders-Algra M, Michaelsen KF, Olsen SF. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:789–96.
14. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA.* 1998;280:701–7.
15. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:525–35.
16. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, Igumnov S, Fombonne E, Bogdanovich N, Ducruet T, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:578–84.
17. Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, Alfaia T, Bonet M, Champion V, Kaminski M, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Heude B. Breastfeeding duration and cognitive development at 2 and 3 years of age in the EDEN mother-child cohort. *J Pediatr.* 2013;163:36–42.
18. Martin JC, Bougnoux P, Fignon A, Theret V, Antoine JM, Lamisse F, Couet C. Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:653–9.
19. Dunstan JA, Mitoulas LR, Dixon G, Doherty DA, Hartmann PE, Simmer K, Prescott SL. The effects of fish oil supplementation in pregnancy on breast milk fatty acid composition over the course of lactation: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 2007;62:689–94.
20. Drouillet P, Forhan A, De Lauzon-Guillain B, Thiebaugeorges O, Goua V, Magnin G, Schweitzer M, Kaminski M, Ducimetiere P, Charles MA. Maternal fatty acid intake and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The 'EDEN mother-child' cohort (study of pre- and early postnatal determinants of the child's development and health). *Br J Nutr.* 2009;101:583–91.
21. de Lauzon B, Romon M, Deschamps V, Lafay L, Borys JM, Karlsson J, Ducimetiere P, Charles MA. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *J Nutr.* 2004;134:2372–80.
22. Deschamps V, de Lauzon-Guillain B, Lafay L, Borys JM, Charles MA, Romon M. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:282–91.
23. SUVI.MAX. Table de composition des aliments (food composition tables). Paris: Inserm/Economica; 2006.
24. Feenly L, Dale PS, Reznick JS, Thal D, Bates E, Hartung JP, Pethick S, Reilly JS. The MacArthur Communicative Development Inventories: user's guide and technical manual. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing; 1993.
25. Kern S, Langue J, Zesiger P, Bovet F. Adaptations françaises des versions courtes des inventaires du développement communicatif de MacArthur-Bates. ANAE. *Approch Neuropsychol Apprentiss Enfant.* 2010;22:217–28.
26. Squires J, Potter L, Bricker D. The ASQ user's guide for the Ages and Stages Questionnaires: a parent-completed child-monitoring system. 2nd ed. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing; 1999.
27. Troude P, Squires J, L'Helias LF, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Ages and Stages Questionnaires: feasibility of postal surveys for child follow-up. *Early Hum Dev.* 2011;87:671–6.
28. Annett M. Laterality of childhood hemiplegia and the growth of speech and intelligence. *Cortex.* 1973;9:4–39.
29. Nunes G, Braga LW, Rossi L, Lawisch VL, Nunes LG, Dellatolas G. Hand skill assessment with a reduced version of the Peg Moving Task (PMT-5) in children: normative data and application in children with cerebral palsy. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008;23:87–101.
30. Kemp SL, Korkman M, Kirk U. Essentials of NEPSY assessment. New York: Wiley; 2001.
31. Korkman M, Kirk U, Kemp SL. NEPSY, bilan neuropsychologique de l'enfant. Adaptation française. Paris: ECPA; 2003.
32. De Agostini M, Metz-Lutz M-N, Van Hout A, Chavance M, Deloche G, Pavao-Martins I, Dellatolas G. Batterie d'évaluation du langage oral de l'enfant aphasique (ELOLA): standardisation française (4–12 ans). *Rev Neuropsychol.* 1998;8:319–67.
33. Marchman VA, Fernald A. Speed of word recognition and vocabulary knowledge in infancy predict cognitive and language outcomes in later childhood. *Dev Sci.* 2008;11:F9–16.
34. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de La Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, Rozé JC. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS ONE.* 2011;6:e20004.
35. McNaughton SA, Hughes MC, Marks GC. Validation of a FFQ to estimate the intake of PUFA using plasma phospholipid fatty acids and weighed foods records. *Br J Nutr.* 2007;97:561–8.
36. Kuipers RS, Luxwolda MF, Offringa PJ, Boersma ER, Dijk-Brouwer DA, Muskiet FA. Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2012;86:13–20.
37. Ghys A, Bakker E, Hornstra G, van den Hout M. Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev.* 2002;69:83–90.
38. Bakker EC, Ghys AJ, Kester AD, Vles JS, Dubas JS, Blanco CE, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:89–95.
39. Bakker EC, Hornstra G, Blanco CE, Vles JS. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:499–504.
40. Axelrad DA, Bellinger DC, Ryan LM, Woodruff TJ. Dose-response relationship of prenatal mercury exposure and IQ: an integrative analysis of epidemiologic data. *Environ Health Perspect.* 2007;115:609–15.
41. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, Berglund J, Pulkki K, Basu S, Uusitupa M, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1003–12.

42. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Metab.* 2012;2012:539426. Epub 2012 Apr 5; DOI: 10.1155/2012/539426.
43. Lattka E, Illig T, Koletzko B, Heinrich J. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21:64–9.
44. Kris-Etherton PM, Innis S; American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:1599–611.
45. Stanley JC, Elsom RL, Calder PC, Griffin BA, Harris WS, Jebb SA, Lovegrove JA, Moore CS, Riemersma RA, Sanders TA. UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *Br J Nutr.* 2007;98:1305–10.
46. Rump P, Hornstra G. Relation between arachidonic acid and docosahexaenoic acid in maternal and neonatal blood. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:916–7.
47. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ.* 2006;333:945.
48. Gibson RA, Kneebone GM. Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:252–7.
49. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr.* 1992;120:S129–38.

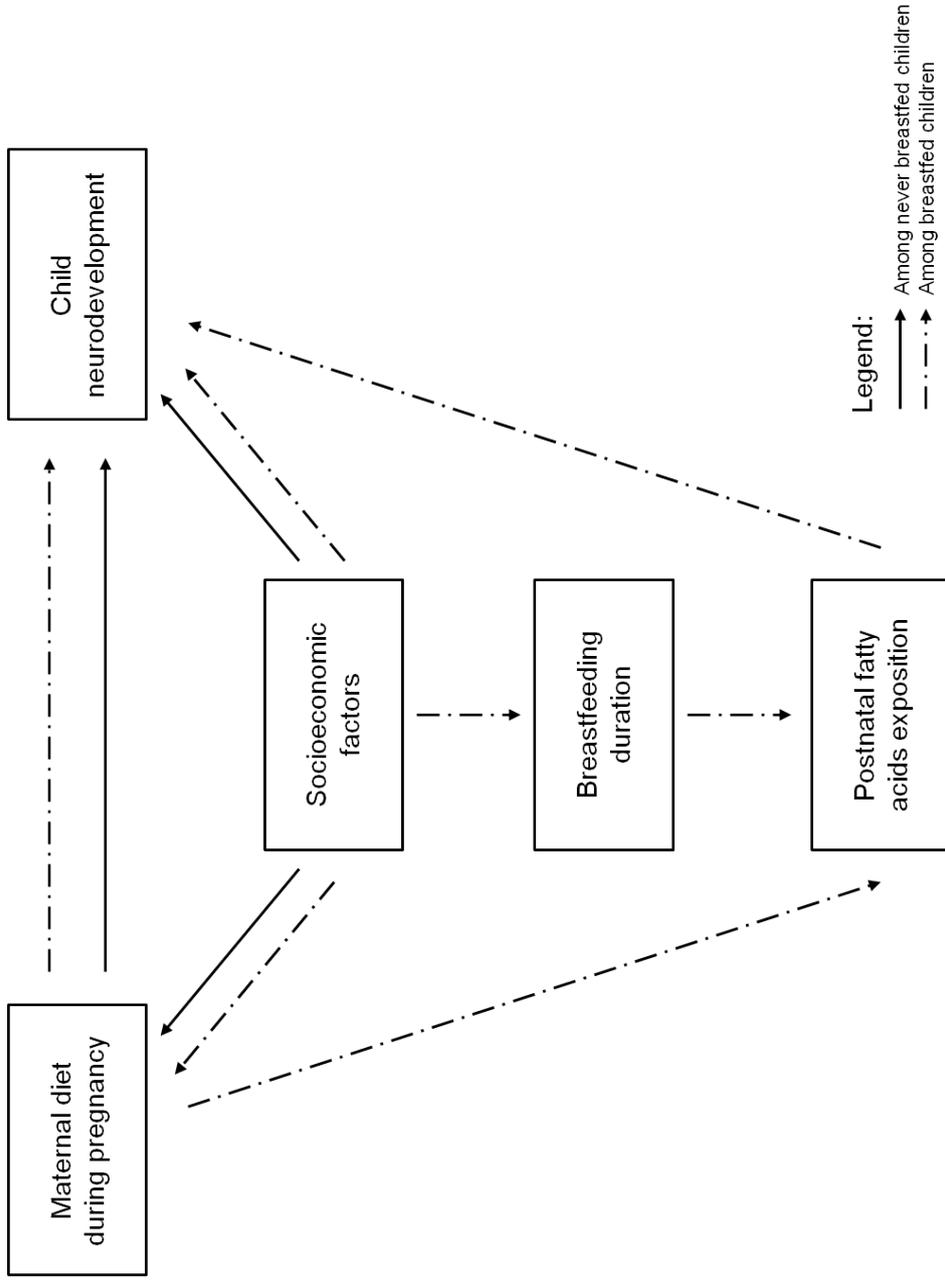
## Online Supporting Material

**Supplemental Table 1** Linear regression models examining maternal fatty acids intake during pregnancy and child neurodevelopment assessed with the Communicative Development Inventories (CDI), the Ages and Stages Questionnaire (ASQ), the Peg Moving Task-5 (PMT-5) and the verbal fluency, in the EDEN study<sup>1</sup>

Maternal fatty acids intake	CDI (n = 1210)	P	ASQ (n = 1056)	P	PMT-5 <sup>2</sup> (n = 1003)	P	Verbal fluency (n = 923)	P
Total lipids, g/d	-0.02 ± 0.05	0.70	-0.02 ± 0.05	0.65	0.02 ± 0.02	0.37	0.00 ± 0.01	0.90
(LC)PUFA, g/d	-0.03 ± 0.25	0.90	-0.45 ± 0.27	0.09	0.11 ± 0.10	0.29	-0.03 ± 0.04	0.50
n-6 (LC)PUFA, g/d	-0.04 ± 0.26	0.89	-0.49 ± 0.28	0.07	0.12 ± 0.10	0.25	-0.03 ± 0.04	0.41
LA, g/d	-0.03 ± 0.26	0.90	-0.49 ± 0.28	0.08	0.12 ± 0.10	0.24	-0.03 ± 0.04	0.40
AA, g/d	-7.21 ± 12.57	0.57	-28.93 ± 13.47	0.03	-4.92 ± 5.04	0.33	0.92 ± 1.98	0.64
n-3 (LC)PUFA, g/d	-0.10 ± 3.55	0.98	3.04 ± 3.73	0.42	-1.08 ± 1.41	0.44	0.85 ± 0.56	0.13
ALA, g/d	1.74 ± 5.37	0.75	2.79 ± 5.59	0.62	0.26 ± 2.11	0.90	0.69 ± 0.84	0.41
EPA, g/d	-5.10 ± 15.63	0.74	19.01 ± 16.38	0.25	-9.82 ± 6.27	0.12	2.95 ± 2.46	0.23
DHA, g/d	-2.20 ± 8.30	0.79	7.36 ± 8.77	0.40	-3.43 ± 3.34	0.30	1.70 ± 1.30	0.19
n-6/n-3 fatty acid ratio	-0.28 ± 0.34	0.42	-0.96 ± 0.35	0.007	0.31 ± 0.14	0.02	-0.11 ± 0.05	0.03

<sup>1</sup> Values are regression coefficients ± SEs, *P* values of the linear regression. Models are adjusted for center, child gender and age, gestational age, maternal age, obesity, energy intake, tobacco and alcohol consumption, parental education and income, firstborn, main daytime carer, frequency of maternal stimulations, ASQ, PMT-5 and verbal fluency models additionally adjusted for preschool attendance. AA, arachidonic acid; ALA, α-linolenic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; LA, linoleic acid; (LC)PUFA, (long-chain) polyunsaturated fatty acids; NBF, non-breastfeeding; PMT-5, peg moving task 5.

<sup>2</sup> Lower PMT-5 time corresponds to a better neurodevelopment.



**Supplemental Figure 1** Causal diagram for child neurodevelopment showing the postulated pathways of fatty acids exposure according to breastfeeding status, and taking into account the potential influence of socioeconomic factors on both maternal diet during pregnancy and breastfeeding duration. Solid arrows show the causal diagram for never breastfed children that are solely prenatally exposed. Dotted arrows show the causal diagram for breastfed children that are also exposed after birth to fatty acids via breast milk.

**Context:** From conception to adulthood, many environmental determinants influence neurodevelopment. Studies showed that in late pregnancy and the first months of life, a large amount of polyunsaturated fatty acids (PUFA), especially long-chain-PUFA (LCPUFA), accretes in the brain. Optimal intake during these critical periods could support the brain development and its cognitive functions.

**Aims:** To investigate the relationships between pre- and early postnatal exposures to PUFA, and neurodevelopment of 2 and 3 years old children.

**Population:** Data were those from the EDEN mother-child cohort study, in which 2002 pregnant women were recruited between 2003 and 2006 in the maternities of Nancy and Poitiers. Maternal food intake during pregnancy was evaluated by food frequency questionnaire combined with a food composition table. Duration of breastfeeding was assessed by 4 postnatal questionnaires. Lipids in colostrum of breastfeeding mothers were analyzed by gas chromatography. Several aspects of the cognitive and motor development were assessed by both parental questionnaires (2 and 3 y) and neuropsychological examination (3 y). Statistical analyzes were performed by multiple linear regressions, after adjusting for many potential confounders.

**Results:** At 2 and 3 years, scores of neurodevelopment were higher among breastfed children than among never breastfed children. Among breastfed children, breastfeeding duration was positively associated with neurodevelopment. Maternal dietary n-6/n-3 ratio during late pregnancy was negatively associated with measures of neurodevelopment, and this association was reinforced among never breastfed children. Colostrum composition in PUFA and LCPUFA greatly reflected maternal intake during pregnancy. Use of oils/fats for cooking and seasoning was associated with colostrum composition. The differences of neurodevelopment of breastfed children did not seem to be explained by PUFA nor LCPUFA in colostrum, except for total linoleic acid that was negatively associated with some measures of neurodevelopment. In general, associations with neurodevelopment were more frequently found with assessments by parental questionnaires, but measures by psychologists sometimes confirmed the results.

**Conclusion:** Combined with the literature, these results underline the importance of PUFA exposures during pre- and postnatal periods for the child neurodevelopment. Follow-up of children up to 5 years will allow to investigate whether those results persist later in childhood. From a public health perspectives, this work reiterates the need to promote breastfeeding duration and to monitor the balance of PUFA intake during pregnancy and lactation periods.

**Key words:** EDEN study, mother-child cohort, pregnancy, breastfeeding, maternal nutrition, colostrum, breast milk, polyunsaturated fatty acids, omega 6, omega 3, neurodevelopment, cognition, language, motor.

**Contexte :** De la conception à l'âge adulte, de nombreux déterminants environnementaux influencent le neurodéveloppement. Des études montrent que durant la fin de la grossesse et les premiers mois de vie, une grande quantité d'acides gras polyinsaturés (AGPI), notamment à longue chaîne (AGPI-LC), se fixe dans le tissu cérébral. Un apport optimal durant ces périodes critiques pourrait soutenir précocement le bon développement du cerveau et de ses fonctions.

**Objectifs :** Étudier les relations entre les expositions pré- et postnatales précoces aux AGPI, et le neurodéveloppement d'enfants de 2 et 3 ans.

**Population :** Les données utilisées étaient celles de l'étude EDEN, une cohorte mère-enfant ayant recruté 2002 femmes enceintes dans les maternités de Nancy et Poitiers entre 2003 et 2006. L'alimentation maternelle pendant la grossesse a été évaluée par un questionnaire de fréquence alimentaire et une table de composition nutritionnelle. Quatre questionnaires postnatals ont permis d'évaluer la durée d'allaitement maternel, et la composition lipidique du colostrum des mères allaitantes a été analysée par chromatographie en phase gazeuse. Des questionnaires parentaux (2 et 3 ans) et un examen neuropsychologique (3 ans) ont permis d'évaluer plusieurs aspects du neurodéveloppement. Les analyses statistiques ont été réalisées par régressions linéaires multivariées, après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion potentiels.

**Résultats :** Les scores de neurodéveloppement à 2 et 3 ans des enfants allaités étaient plus élevés que ceux des enfants non allaités. Chez les enfants allaités, la durée d'allaitement maternel était associée positivement au neurodéveloppement. Le rapport n-6/n-3 dans l'alimentation maternelle en acides gras en fin de grossesse était négativement associé à plusieurs mesures du neurodéveloppement, et cette association était renforcée chez les enfants non allaités. La composition du colostrum en AGPI et en AGPI-LC reflétait amplement les apports nutritionnels en AGPI et en AGPI-LC en fin de grossesse. L'utilisation de matières grasses alimentaires était aussi associée à la composition du colostrum. Les différences de neurodéveloppement des enfants allaités ne semblaient pas être expliquées par la composition du colostrum en AGPI ni en AGPI-LC, à l'exception de la teneur en acide linoléique qui était négativement associée à certaines mesures du neurodéveloppement. Dans l'ensemble, les associations avec le neurodéveloppement étaient plus fréquemment retrouvées avec les questionnaires parentaux, mais certaines évaluations par les psychologues venaient parfois conforter ces résultats.

**Conclusion :** Associés à ceux de la littérature, ces résultats soulignent le rôle notable des AGPI durant les périodes pré- et postnatale précoce pour le neurodéveloppement de l'enfant. Le suivi des enfants de l'étude EDEN jusqu'à leurs 5 ans permettra d'étudier la persistance de ces résultats. Dans une perspective de santé publique, ces travaux rappellent la nécessité de promouvoir l'allaitement maternel dans la durée et de surveiller l'équilibre des apports nutritionnels en AGPI pendant la grossesse et la période de lactation.

**Mots-clés :** étude EDEN, cohorte mère-enfant, grossesse, allaitement maternel, nutrition maternelle, colostrum, lait maternel, acides gras polyinsaturés, oméga 6, oméga 3, neurodéveloppement, cognition, langage, motricité.