



Épidémiologie du développement cognitif de l'enfant pendant la période préscolaire

Hugo Peyre

► To cite this version:

Hugo Peyre. Épidémiologie du développement cognitif de l'enfant pendant la période préscolaire. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066617 . tel-01656729

HAL Id: tel-01656729

<https://theses.hal.science/tel-01656729>

Submitted on 6 Dec 2017

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.



THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité Neurosciences

Ecole doctorale ED3C

Présentée par :

Hugo PEYRE

Pour obtenir le grade :

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Sujet de la thèse :

**Épidémiologie du développement cognitif de l'enfant pendant la
période préscolaire**

Laboratoire :

**Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique
(LSCP - UMR 8554)**

Equipe : Développement cognitif et pathologie

Soutenue le 4 décembre 2015

Devant le jury composé de :

Catherine Billard	Rapporteur
Bruno Falissard	Examineur
Maria Melchior	Examineur
Thierry Nazzi	Examineur
Anne-Laure Sutter	Rapporteur
Franck Ramus	Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier,

Franck Ramus,
pour la direction de ce travail de Thèse.
Je lui témoigne ici de ma profonde reconnaissance.

Catherine Billard,
Bruno Falissard,
Maria Melchior,
Thierry Nazzi,
Anne-Laure Sutter,
qui me font l'honneur de faire partie du Jury de Thèse.

Richard Delorme,
pour la confiance qu'il me fait l'honneur de m'accorder.

L'équipe du LSCP,
pour leur accueil, leur soutien et leurs enseignements en psychologie cognitive.

Je tiens tout particulièrement à remercier Radhia Achheb,
Isabelle Brunet,
Michel Dutat,
Anne-Caroline Fievet,
Virack Ui,
pour m'avoir donné l'illusion que tous les problèmes avaient une solution.

Je tiens à remercier,

L'équipe de la cohorte EDEN.

Mes remerciements s'adressent particulièrement à Anne Forhan,

Barabara Heude,

Cédric Galera,

Gladys Ibanez,

Jonathan Bernard,

Judith Van der Waerden,

Maria De Agostini,

Maria Melchior,

Marie-Aline Charles,

Monique Kaminski,

pour leur disponibilité et leurs enseignements en épidémiologie.

Mes remerciement s'adressent à celles et ceux qui ont aussi contribué à
la qualité des données de la cohorte EDEN.

Merci à l'ensemble des investigateurs.

Merci aux familles qui ont participé.

L'équipe de l'ED3C,

Alain Trembleau, Gaëlle Boutin & Frédérique Camus,

pour leur amabilité et leur investissement dans le suivi des doctorants.

Je tiens à remercier,

Les chercheurs en épidémiologie,
Professeur Joël Coste,
Professeur Bruno Falissard,
qui ont été déterminants au cours de ma formation.

Je remercie les soignants qui m'ont transmis leur passion pour une psychiatrie de l'enfant
humaine, empathique, respectueuse et au service du patient.

L'équipe du Service du Professeur Richard Delorme de l'Hôpital Robert Debré.

L'équipe du Service du Professeur David Cohen de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière.

L'équipe du Service du Professeur Mario Speranza du Centre Hospitalier de Versailles.

Je tiens à remercier l'équipe du Centre Référent des Troubles des Apprentissages,
pour leurs enseignements et leur bienveillance.

Je tiens à remercier Nicolas Gauvrit,
pour m'avoir éclairé sur les biais de sélection liés à la pratique clinique.

Je remercie Baudouin Forgeot D'Arc,
pour m'avoir guidé tout au long de mon parcours.

Je remercie Charlotte Soumet-Leman et Mikaël Bastian,
pour leurs conseils sur le doctorat.

Je tiens à remercier,

Nicolas Hoertel pour notre heureuse collaboration.

Ma sœur et mes parents pour leur soutien constant.

Elli pour son amour, ses encouragements et son aide précieuse.

Et Léon qui se développe tranquillement...

TABLE DES MATIERES

A. INTRODUCTION GENERALE.....	1
A.1. Variabilités interindividuelles	3
A.2. Influence des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement cognitif	4
A.2.1. Facteurs génétiques	4
A.2.2. Facteurs pré, péri et postnatals influençant le développement cognitif.....	6
A.2.2.1. Caractéristiques parentales	7
A.2.2.1.1. Age parental.....	7
A.2.2.1.2. Consommation de tabac pendant la grossesse.....	8
A.2.2.1.3. Consommation d'alcool pendant la grossesse.....	9
A.2.2.2. Caractéristiques de l'enfant	10
A.2.2.2.1. Sexe	10
A.2.2.2.2. Terme de naissance.....	11
A.2.2.2.3. Poids de naissance	11
A.2.2.3. Caractéristiques de l'environnement familial et social	12
A.2.2.3.1. Niveau d'éducation parental	13
A.2.2.3.2. Revenu des parents	13
A.2.2.3.3. Rang dans la fratrie.....	14
A.2.2.3.4. Allaitement maternel	14
A.2.2.3.5. Interactions parents-enfants	15
A.2.2.3.6. Dépression maternelle pendant la grossesse et après la grossesse	16
A.2.3. Variance prédite par l'ensemble des facteurs environnementaux	18
A.2.4. Stabilité du développement cognitif.....	18
A.3. Liens entre les différents domaines du développement cognitif.....	20
A.4. Questions de recherche	21
A.4.1. Etude N°1 : Etude des changements des performances linguistiques entre 2 et 3 ans	21
A.4.2. Etude N°2 : Etude de l'effet différentiel des facteurs pré, péri et postnatals sur le développement verbal et non-verbal à 5-6 ans.....	21
A.4.3. Etude N°3 : Relations entre le développement du langage et les symptômes de TDAH entre 3 et 5-6 ans	22
A.4.4. Etude N°4 : Etude des difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles des enfants avec un haut potentiel intellectuel pendant la période préscolaire	23
A.4.5. Etude N°5 : Quel est l'apport des repères développementaux avant l'âge de 2 ans pour la prédiction du QI à 5-6 ans ?	24
B. COHORTE EDEN.....	25
B.1. Présentation générale et objectif.....	26
B.2. Inclusion et collecte des données.....	27
B.3. Données utilisées	27
B.3.1. Évaluation du développement psychomoteur de l'enfant.....	27
B.3.1.1. Développement psychomoteur à 4, 8, 12 et 24 mois	28
B.3.1.2. Difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles à 3 et 5-6 ans	28
B.3.1.3. Évaluations par examen neuropsychologique à 3 et 5-6 ans	29
B.3.1.2.1. La batterie ELOLA	29

B.3.1.2.2. La batterie NEPSY	30
B.3.1.2.3. Batterie WPPSI-III à 5-6 ans.....	31
B.3.1.2.4. NKT1 à 5-6 ans.....	32
B.3.1.2.5. Peg Moving Task à 5-6 ans.....	32
B.3.2. Facteurs pré, péri et postnatals	32
B.3.2.1. Caractéristiques parentales	32
B.3.2.2. Caractéristiques de l'enfant	33
B.3.2.3. Caractéristiques de l'environnement familial et social	33
B.3.3. Autres variables à prendre en compte dans les modèles statistiques	35
B.4. Population incluse dans les analyses	35
B.5. Conclusion	36
C. ETUDES.....	41
Etude N°1. Predicting changes in language skills between 2 and 3 years in the EDEN mother-child cohort	43
Etude N°2. Differential effects of factors influencing cognitive development at the age of 5-to-6 years	63
Etude N°3. Relationship between early language skills and the development of symptoms of hyperactivity/inattention during the preschool period: Results of the EDEN mother-child cohort.....	87
Etude N°4. Emotional, behavioral and social difficulties among high-IQ children during the preschool period: Results of the EDEN mother-child cohort	117
Etude N°5. Est-ce que le développement psychomoteur à 4, 8, 12 et 24 mois permet de prédire le QI à 5-6 ans ? Analyse des données de la cohorte EDEN	139
D.1. Synthèse des résultats de chaque Etude	164
D.1.1. Etude N°1 : Etude des changements des performances linguistiques entre 2 et 3 ans ...	164
D.1.2. Etude N°2 : Etude de l'effet différentiel des facteurs pré, péri et postnatals sur le développement verbal et non-verbal à 5-6 ans.....	165
D.1.3. Etude N°3 : Relations entre le développement du langage et les symptômes de TDAH entre 3 et 5-6 ans	166
D.1.4. Etude N°4 : Etude des difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles des enfants avec un haut potentiel intellectuel pendant la période préscolaire	167
D.1.5. Etude N°5 : Quel est l'apport des repères développementaux avant l'âge de 2 ans pour la prédiction du QI à 5-6 ans ?	167
D.2. Synthèse générale des résultats des Etudes	168
D.2.1. Variabilités interindividuelles	168
D.2.2. Influence des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement cognitif	168
D.2.2.1. Facteurs génétiques	168
D.2.2.2. Facteurs pré, péri et postnatals influençant le développement cognitif	169
D.2.2.2.1. Caractéristiques parentales	169
D.2.2.2.2. Caractéristiques de l'enfant.....	170
D.2.2.2.3. Caractéristiques de l'environnement familial et social	171
D.2.2.3. Variance prédite par l'ensemble des facteurs environnementaux.....	174
D.2.2.4. Stabilité du développement cognitif	174
D.2.3. Liens entre les différents domaines du développement cognitif	175

D.3. Avantages et limites des cohortes en population générale pour l'étude du développement du cognitif	177
D.3.1. Avantages des cohortes en population générale.....	177
D.3.2. Limites des cohortes en population générale	177
D.4. Conclusion générale.....	179
D.5. Perspectives	180
E. REFERENCES	183

LISTE DES GRAPHIQUES ET FIGURES

Figure B.1. Recueil des données de la cohorte EDEN jusqu'à 1 an.	37
Figure B.2. Recueil des données de suivi des enfants de la cohorte EDEN de 1 à 5-6 ans.	38
Graphique supplémentaire 1 (Etude N°1). Distribution du score du questionnaire MacArthur (CDI) selon l'âge de l'enfant.	60
Graphique supplémentaire 2 (Etude N°1). Trajectoires individuelles des performances linguistiques entre l'âge de 2 et 3 ans.	61
Figure 1 (Etude N°2). The network of the relationships between all predictors.	80
Figure 2 (Etude N°2). Significant differential direct effects of predictors on latent variables representing verbal and nonverbal skills in a sample of 1126 children aged 5 to 6 years.	81
Graphique supplémentaire 1 (Etude N°2). Relation entre le QI verbal à 5-6 ans et allaitement maternel.	84
Graphique supplémentaire 2 (Etude N°2). Relation entre le QI total à 5-6 ans et le score HOME à 5-6 ans.	85
Graphique supplémentaire 3 (Etude N°2). Relation entre le QI total à 5-6 ans et le niveau d'éducation parental.	86
Figure 1 (Etude N°3). Flowchart.	107
Figure 2 (Etude N°3). Figure 2. Cross-lagged associations between language skills and the SDQ scores between the ages of 3 and 5.5 years in the EDEN mother-child cohort (N=1459) [Model 4; see Table 3 for details on the model].	108
Graphique supplémentaire 1 (Etude N°3). Relation entre le score de langage à 3 ans et le sexe.	110
Graphique supplémentaire 2 (Etude N°3). Relation entre le score de langage à 5-6 ans et le sexe.	111
Graphique supplémentaire 3 (Etude N°3). Relation entre le score de langage à 5-6 ans et le rang dans la fratrie.	112
Graphique supplémentaire 4 (Etude N°3). Relation entre le score SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans et l'âge maternel (analyse univariée).	113
Graphique supplémentaire 5 (Etude N°3). Relation entre le score SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans et l'âge maternel (analyse multivariée).	114
Graphique supplémentaire 6 (Etude N°3). Relation entre score SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans et la dépression maternelle postnatale.	115
Figure 1 (Etude N°4). Distribution of FSIQ scores at 5-6 years in the EDEN mother-child cohort (N = 1100; mean = 103.0; standard deviation = 13.6).	128
Supplementary Figure (Etude N°4). Emotional symptoms score at 5-6 years according to FSIQ score in 40 classes.	129
Figure 1 (Etude N°5). Effectifs aux différentes mesures.	161
Figure 2 (Etude N°5). Relation entre le delta QI (différence de QI entre les enfants ayant acquis l'étape développementale et ceux n'ayant pas acquis l'étape développementale) et le % d'enfants ayant acquis l'étape développementale.	162

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A.1. Synthèse de l'effet des facteurs de risque environnementaux sur le développement cognitif.	17
Tableau B.1. Description des tests neuropsychologiques réalisés à 3 et 5-6 ans.	39
Table 1 (Etude N°1): Summary statistics of the participating children [mean (SD) or N (%)].	56
Table 2 (Etude N°1): Factors predicting language performance at 2, 3 and between 2 and 3 years (N=1002). ...	57
Table 3 (Etude N°1): Factors associated with the resilient trajectory (model B1: Resilient Language group vs. Consistently Low Language group) and the declining trajectory (model B2: Increasingly Vulnerable Language group vs. Typical Language group).	58
Supplementary table (Etude N°1): Attrition analysis of children without exclusion criteria (N = 1886) [mean (SD) or %].	59
Table 2 (Etude N°2). Exploratory Factor Analysis of the 11 neuropsychological tests.	78
Graphique supplémentaire 1	84
Table 1 (Etude N°3). Summary statistics of the participating children.	102
Table 2 (Etude N°3). Standardized parameter estimates of the cross-lagged associations and fit indices of the four structural equation models (EDEN study; N = 1,459).	103
Table 3 (Etude N°3). Standardized parameter estimates of the structural models (Model 4; N = 1,459).	104
Table 4 (Etude N°3). Logistic regression models, using dichotomized SDQ scores at 5.5 years (dichotomized at > 85th percentile) as the dependent variables and language skills at 3 years as independent variables... ..	105
Table 5 (Etude N°3). Logistic regression model (Model F), using dichotomized language scores at 5.5 years (dichotomized at < - 1SD) as the dependent variables and SDQ scores at 3 years as independent variables.	106
Table 1 (Etude N°4). Summary statistics of the participating children.	130
Table 2 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 130) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 130).	131
Supplementary Table 1 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 120) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 120).	132
Supplementary Table 2 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 125) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 125).	133
Supplementary Table 3 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (Verbal or performance IQ > 130) and Group 2.	134
Supplementary Table 4 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 135) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 135).	135
Supplementary Table 5 (Etude N°4). Summary statistics of children with Full Scale IQ > 130 (Group 3) and those in the normal range (70 ≤ IQ ≤ 135) matched with Group 3 on several predictors of cognitive development.	136
Supplementary Table 6 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between children with Full Scale IQ > 130 (Group 3) and those in the normal range (70 ≤ IQ ≤ 135) matched with Group 3 on several predictors of cognitive development.	137
Tableau 1 (Etude N°5). Présentation de l'échantillon d'analyse (N = 1100).	150
Tableau 2 (Etude N°5). Prédiction du QI total à 5-6 ans (z-score) par les scores des différents domaines cognitifs à 4, 8, 12 et 24 mois (z-score).	151
Tableau 3 (Etude N°5). Questions et domaines cognitifs. [4 et 8 mois].	152
Tableau 3 (Etude N°5). Questions et domaines cognitifs. [12 mois].	153
Tableau 3 (Etude N°5). Questions et domaines cognitifs. [24 mois].	154

Tableau 4 (Etude N°5). Association entre le QI (total, verbal et performance) et chaque étape développementale. Analyses stratifiées sur le sexe. [4 et 8 mois].	155
Tableau 4 (Etude N°5). Association entre le QI (total, verbal et performance) et chaque étape développementale. Analyses stratifiées sur le sexe. [12 mois].	156
Tableau 4 (Etude N°5). Association entre le QI (total, verbal et performance) et chaque étape développementale. Analyses stratifiées sur le sexe. [24 mois].	157
Tableau 5 (Etude N°5). Comparaison du pourcentage d'enfant ayant acquis chaque étape développementale selon le QI total à 5-6 ans : $QI < 70$, $130 \leq QI \leq 70$ et $QI > 130$. [4 et 8 mois].	158
Tableau 5 (Etude N°5). Comparaison du pourcentage d'enfant ayant acquis chaque étape développementale selon le QI total à 5-6 ans : $QI < 70$, $130 \leq QI \leq 70$ et $QI > 130$. [12 mois].	159
Tableau 5 (Etude N°5). Comparaison du pourcentage d'enfant ayant acquis chaque étape développementale selon le QI total à 5-6 ans : $QI < 70$, $130 \leq QI \leq 70$ et $QI > 130$. [24 mois].	160
Tableau D.1. Synthèse de l'effet des facteurs de risques environnementaux sur le développement cognitif et nos principaux résultats.	176

Résumé

Ce travail de Thèse a consisté à étudier le développement cognitif pendant la période préscolaire à partir d'une cohorte longitudinale menée en France en population générale : la cohorte EDEN (N = 2002). Dans le cadre de l'épidémiologie cognitive, nous avons tenté de répondre à diverses questions de recherche dont le dénominateur commun est l'étude de la variabilité interindividuelle dans le développement cognitif. Tout d'abord, nous avons étudié les facteurs pré, péri et post-natals associés aux changements des performances linguistiques entre 2 et 3 ans. Puis, nous avons tenté d'identifier les facteurs environnementaux ayant un effet différentiel sur le développement verbal et non-verbal à 5-6 ans. Ensuite, nous avons exploré l'effet des performances linguistiques à 3 ans sur les symptômes de TDAH à 5-6 ans. Puis, nous avons cherché à déterminer si les enfants avec un haut niveau intellectuel présentaient davantage de difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles pendant la période préscolaire. Enfin, nous avons examiné l'intérêt des repères développementaux au cours des deux premières années de vie pour prédire le QI à 5-6 ans. Les résultats de ces études fournissent des données intéressantes pour les cliniciens ainsi que pour les décideurs de santé publique et contribuent à améliorer la compréhension du développement cognitif normal et pathologique.

Valorisation scientifique

Articles scientifiques

Auteur principal

- Peyre H, Bernard JY, Forhan A, Charles MA, De Agostini M, Heude B, Ramus F. Predicting changes in language skills between 2 and 3 years in the EDEN mother-child cohort. *PeerJ* 2:e335; DOI 10.7717/peerj.335. 2014.
- Peyre H, Galera C, van der Waerden J, Hoertel N, Bernard JB, Melchior M, Ramus F, on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Early language skills and behavioral problems in children aged between 3 and 5.5 years: Results of the EDEN mother-child cohort. (soumis).
- Peyre H, Bernard JY, Hoertel N, Forhan A, Charles MA, De Agostini M, Heude B, Ramus F. Differential effects of factors influencing cognitive development at the age of 5-to-6 years. (soumis).
- Peyre H, Ramus F, Bernard JY, Heude B, Gauvrit N, on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Emotional, behavioral and social difficulties among high-IQ children during the preschool period: Results of the EDEN mother-child cohort. (soumis).
- Peyre H, Ramus F, Forhan A, Heude B on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Est-ce que le développement psychomoteur à 4, 8, 12 et 24 mois permet de prédire le QI à 5-6 ans ? Analyse des données de la cohorte EDEN. (en préparation).

Collaborations sur la cohorte EDEN

- Bernard JY, Armand M, **Peyre H**, Garcia C, Forhan A, De Agostini M, Charles MA, Heude H, and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Breastfeeding duration, colostrum polyunsaturated fatty acid levels and children's intelligence quotient at 5-to-6 years of age: the EDEN cohort study. (soumis).
- Ibanez G, Bernard JY, Rondet C, **Peyre H**, Forhan A, Kaminski M, Saurel-Cubizolles MJ and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Effects of antenatal maternal depression and anxiety on children's early cognitive development: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2015 (accepté).
- Van der Waerden J, Bernard JY, De Agostini M, Saurel-Cubizolles MJ, **Peyre H**, Heude B, Melchior M and The EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Maternal depression trajectory and children's cognitive development at age 5.5: The EDEN mother-child cohort. (soumis).

Posters et présentations

- Présentation orale à la réunion du LSCP du 16 octobre 2012. Titre : « Predicting language change between 2 and 3 years ».
- Présentation orale au Comité de Thèse du 3 octobre 2013. Titre : « Prédicteurs du développement langagier et cognitif de l'enfant ».
- Poster présenté le 12 mars 2014 à la journée des doctorants de l'Ecole Doctorale 3C. Titre : « Application des modèles structuraux à l'étude du développement cognitif entre 3 et 5-6 ans Cohorte EDEN ».
- Présentation orale à la formation Valorisez Votre Recherche du 28 mars 2014. Titre : « Differential effects of factors influencing cognitive development at the age of 5-to-6 years ».

Glossaire

ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder.
ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children.
CDI: Child Development Inventory.
CDI-2: MacArthur-Bates Communicative Development Inventory at 2 years.
CFI: Comparative Fit Index.
E.D : Etape développementale.
E.T : Ecart-Type.
EDEN: Etude des Déterminants pré et postnatals précoces du développement et de la santé de l'ENfant.
ELDEQ : Étude longitudinale du développement des enfants du Québec.
ELOLA: Evaluation du Langage Oral de L'enfant Aphasique.
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%.
IQ: Intelligence Quotient.
HR: Hazard ratio.
LC-3: Language skills at 3 years.
NEPSY: A Developmental NeuroPSYchological Assessment.
NKT: Number Knowledge Test.
OR: Odds Ratio.
PMT: Peg-moving task.
p-value : Degré de significativité.
QI : Quotient Intellectuel.
r : Coefficient de corrélation.
R² : Coefficient de détermination.
RMSEA: Root Mean Squared Error of Approximation.
RR : Risque Relatif.
SDQ: Strengths & Difficulties Questionnaire.
SEM : Modèles d'équations structurales.
SEM: Structural Equation Modeling.
TDAH : Trouble du Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité.
TEDS: Twins Early Development Study.
TLI: Tucker–Lewis Index.
TSA : Troubles du Spectre Autistique.
WPPSI-III: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3rd Edition.



La plupart des études en psychologie cognitive n'accordent que peu d'intérêt à la variabilité interindividuelle du développement cognitif. Les études expérimentales qui s'intéressent à la manière dont les acquisitions de l'enfant se développent considèrent cette variabilité comme étant du « bruit » pour les analyses (pour exemple (Millotte, René, Wales, & Christophe, 2008)). Au contraire, la variabilité interindividuelle dans le développement cognitif constitue l'objet d'étude principal de l'épidémiologie cognitive. Cette discipline utilise les outils méthodologiques de l'épidémiologie et porte principalement sur la cognition. L'épidémiologie cognitive considère que les performances cognitives des enfants se répartissent sur un continuum et ses objectifs sont (i) de décrire cette variabilité et (ii) d'étudier l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur les différents domaines du développement cognitif (intelligence, langage, motricité, raisonnement, attention, sociabilité, émotion, etc...) ainsi que (iii) l'influence des différents domaines du développement cognitif les uns sur les autres.

Ce travail de Thèse a consisté à étudier les données cognitives de la cohorte EDEN. Il s'agit d'une cohorte longitudinale en population générale française menée par l'INSERM. Nos recherches ont porté sur les données concernant le développement cognitif des enfants jusqu'à l'âge de 5-6 ans, c'est-à-dire pendant la période préscolaire. La cohorte EDEN est décrite dans la *section B*.

Dans ce travail de Thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés au développement cognitif général (l'intelligence) et au développement de certains domaines cognitifs spécifiques (le langage et les symptômes d'inattention/hyperactivité). En introduction, nous aborderons la variabilité interindividuelle dans le développement cognitif [*section A.1*]. Ensuite, nous résumerons les principales données de la littérature sur l'influence (i) des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement cognitif [*section A.2*] et (ii) les liens entre les différents domaines du développement cognitif les uns sur les autres [*section A.3*]. Enfin, nous identifierons plusieurs questions de recherche qui seront traitées dans la *section C*.

A.1. Variabilités interindividuelles

On peut observer une variabilité interindividuelle importante concernant le développement cognitif pendant la période préscolaire.

Tout d'abord, à un âge chronologique donné, les enfants présenteront des performances cognitives très hétérogènes. Par exemple, certains enfants ne tiennent pas assis à 10 mois, alors que d'autres marchent déjà au même âge. Un autre exemple est celui des performances cognitives générales (ou facteur *g* ou intelligence) mesurées par les échelles de quotient intellectuel (QI)¹. En population générale, la distribution du QI a la forme d'une cloche. Les enfants qui sont situés aux extrêmes de cette distribution ($-$ ou $+ 2$ E.T par rapport à la moyenne) seront considérés comme présentant une déficience intellectuelle ($QI < 70$) ou dans l'extrême opposé, un haut niveau intellectuel ($QI > 130$). De la même manière, on peut considérer que les performances cognitives qui sont affectées chez les enfants présentant des troubles du développement cognitif se répartissent selon un continuum, les cas pathologiques étant situés aux extrêmes des distributions. Dans ce travail de Thèse nous traiterons plus particulièrement de certains troubles du développement cognitif : les troubles des acquisitions du langage et des coordinations motrices, les déficiences intellectuelles, le Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), les Troubles du Spectre Autistique (TSA) ainsi que les troubles de l'humeur et les troubles anxieux (American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, & DSM-5 Task Force, 2013).

Un autre type de variabilité interindividuelle est celle des trajectoires du développement cognitif. En effet, les enfants présentent des vitesses de développement très hétérogènes pendant la période préscolaire. Par exemple, près de la moitié des enfants qui présentent des performances linguistiques dans la zone la plus faible de leur tranche d'âge à l'âge de 2-3 ans rattrapera ce retard à l'âge de 4-5 ans (ce groupe d'enfant est nommé *Late Bloomer* ou trajectoire « résiliente »). Réciproquement, certains enfants qui ne présentent pas de retard des performances linguistiques à l'âge de 2-3 ans auront un retard à 4-5 ans (ce sous-groupe d'enfant est nommé trajectoire « déclinante ») (P. Dale & Hayiou-Thomas, 2013; Dollaghan, 2013; Law, Rush, Anandan, Cox, & Wood, 2012; Rescorla, 2013).

¹ Les différents domaines cognitifs sont fortement corrélés les uns avec les autres et le facteur *g* (Spearman, 1904) correspond à la variabilité que ces différents domaines ont en commun. En 1939, David Wechsler, publia une batterie de tests afin de mesurer l'intelligence (David Wechsler, 1939). Il proposa un calcul par tranche d'âge permettant de transformer les scores obtenus à la batterie de test en un seul score dont la moyenne était fixée à 100 et l'écart-type (E.T) à 15.

A.2. Influence des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement cognitif

Le développement cognitif est un processus génétiquement guidé et qui est modulé par des facteurs environnementaux pré, péri et postnatals. L'étude menée par Davis et al. à partir de la cohorte TEDS (Twins Early Development Study ; $N > 8700$ paires de jumeaux) rapporte une estimation de l'héritabilité² du facteur g de 23% pendant la période préscolaire (2 à 4 ans) (Davis, Haworth, & Plomin, 2009). Pendant la période scolaire (7 à 10 ans), l'héritabilité du facteur g est estimée à 62%. Une augmentation de l'héritabilité au cours du développement de l'enfant jusqu'à l'âge adulte a été rapportée de manière consistante par d'autres études (Haworth et al., 2010). Ces résultats soulignent à la fois l'influence prépondérante des facteurs environnementaux dans le développement cognitif des enfants mais également les interactions complexes entre les facteurs génétiques et environnementaux au cours du développement (Robert Plomin, 1994).

Dans un premier temps, nous synthétiserons les principaux résultats des études ayant examiné l'influence des facteurs génétiques sur le développement cognitif [section A.2.1]. Dans un second temps, nous nous intéresserons aux principaux facteurs environnementaux influençant le développement cognitif [section A.2.2] et à la variance prédite par l'ensemble des facteurs environnementaux [section A.2.3]. Enfin, nous synthétiserons les principaux résultats des études ayant examiné la stabilité du développement cognitif au cours de la période préscolaire [section A.2.4].

A.2.1. Facteurs génétiques

Il est bien établi que les facteurs génétiques contribuent à expliquer une part importante des différences interindividuelles dans les performances cognitives en population générale ainsi que dans les troubles du développement (Robert Plomin, 1999; Turkheimer, 2000).

L'héritabilité de l'intelligence à l'âge adulte a été établie de manière robuste comme étant supérieure à 50% (Bouchard & McGue, 1981). L'influence des facteurs génétiques sur les domaines cognitifs spécifiques (par exemple pour le langage (Stromswold, 2001)) est inférieure à celle mise en évidence sur le facteur g (R. Plomin & DeFries, 1998). En dehors

² L'héritabilité est une mesure statistique qui quantifie la part de variation d'une caractéristique phénotypique qui est expliquée par des facteurs génétiques.

des syndromes génétiques responsables de déficits cognitifs généraux (tels que le syndrome de l’X fragile ou le syndrome de Williams par exemple), les études d’association génétique rapportent que l’intelligence est déterminée par de très nombreux gènes ayant chacun un effet faible (Benyamin et al., 2014; Deary, Spinath, & Bates, 2006; R. Plomin & Deary, 2015).

Des résultats similaires sont rapportés pour les autres domaines du développement cognitif (Rutter, 2010). Par exemple, quelques polymorphismes génétiques sont fortement associés au trouble de l’acquisition de la parole et du langage (par exemple, une translocation dans la région 7q31 du gène FOXP2 (C. S. L. Lai, Fisher, Hurst, Vargha-Khadem, & Monaco, 2001) mais ces variants sont rares (< 2% de mutation du gène FOXP2) chez les enfants présentant un trouble de l’acquisition de la parole et du langage (MacDermot et al., 2005)). Comme pour le facteur *g*, la variabilité des performances linguistiques est déterminée par de très nombreux gènes ayant chacun un effet faible (Newbury & Monaco, 2010).

Plusieurs résultats d’études génétiques suggèrent un effet pléiotropique des gènes associés au développement cognitif et cérébral. Ainsi les facteurs génétiques pourraient avoir une influence en partie généraliste (par opposition à une influence modulaire (Fodor, 1983; Sperber, 2001)) sur le développement cérébral cognitif (R. Plomin & Deary, 2015). Dans ce cadre théorique, il est intéressant de noter que peu d’études ont spécifiquement cherché à déterminer si l’influence des facteurs environnementaux était, elle aussi, généraliste ou modulaire. Cette question de recherche sera abordée dans l’**Etude N°2** de ce travail de Thèse.

Certaines études qui ont été menées pour déterminer l’influence des facteurs génétiques sur le développement cognitif ont également permis de souligner l’influence importante des facteurs environnementaux. Duyme et al. ont notamment mis en évidence une augmentation significative du QI d’une population d’enfants adoptés et qui avaient auparavant vécu dans des familles où ils avaient été abusés ou négligés (Duyme, Dumaret, & Tomkiewicz, 1999). Un autre exemple est la mise en évidence d’une augmentation de 13.8 points du QI moyen au cours du 20^{ème} siècle aux USA (nommé l’effet Flynn (Flynn, 1984) (Colom, Lluís-Font, & Andrés-Pueyo, 2005)).

Autrefois, les hypothèses « génétiques » et « environnementales » ont pu parfois être mises en concurrence pour expliquer le développement cognitif normal et pathologique. Actuellement, ces deux facteurs sont davantage conçus comme étant en interaction complexe (Rothman & Greenland, 2005).

A.2.2. Facteurs pré, péri et postnatals influençant le développement cognitif

Pendant les périodes pré, péri et postnatales, le développement du cerveau humain est extrêmement sensible à certains facteurs environnementaux. Ce dernier terme désigne un ensemble très vaste de conditions auxquelles les enfants peuvent être exposés.

Au cours de la période préscolaire, l'enfant va progressivement acquérir des compétences de plus en plus sophistiquées dans les différents domaines cognitifs. Certains facteurs environnementaux auront un effet dont les manifestations seront très précoces. Par exemple, dans le cas du développement moteur, on considèrera comme manifestation précoce, un retard à l'acquisition de la marche. Mais certains facteurs auront une influence qui se manifesterà plus tardivement, lorsque les compétences seront de plus en plus sophistiquées.

L'exploration de l'effet d'un facteur environnemental dans les études épidémiologiques observationnelles consiste classiquement à examiner la relation de ce facteur avec une mesure cognitive sans prendre en compte l'effet de facteurs de confusion potentiels (analyse univariée), puis à analyser cette relation en essayant de corriger statistiquement l'effet de facteurs de confusion potentiels (analyse multivariée). La mise en évidence d'une association, dans les analyses univariées et multivariées, entre un facteur et une mesure cognitive ne signifie pas nécessairement un « effet » dans le sens d'un rôle causal du facteur.

D'autres types d'études que les cohortes épidémiologiques observationnelles permettent d'explorer l'effet des facteurs environnementaux sur le développement cognitif. Lorsqu'un facteur environnemental peut être contrôlé (ce qui est très rarement le cas en épidémiologie cognitive), les études interventionnelles, telles que les essais cliniques randomisés, fournissent des données très précieuses sur l'association entre un facteur environnemental et une mesure cognitive (par exemple dans le cas de l'effet de l'allaitement sur le développement cognitif (Kramer et al., 2008)).

Pour chacun des facteurs environnementaux, nous présenterons les principaux résultats des études qui ont examiné l'association entre le facteur et (i) les mesures cognitives générales (QI total, QI verbal et QI performance) et spécifiques (notamment le langage et les symptômes de TDAH) ainsi que (ii) les principaux troubles du développement cognitif (les troubles des acquisitions du langage et des coordinations motrices, les déficiences intellectuelles, les TSA et le TDAH). Une attention particulière sera portée aux études qui ont été menées pendant la période préscolaire.

A.2.2.1. Caractéristiques parentales

A.2.2.1.1. Age parental

Dans les analyses univariées, une relation positive entre l'âge maternel et les performances cognitives générales des enfants a été rapportée (Bacharach & Baumeister, 1998; H. Eriksen et al., 2013; Fergusson & Lynskey, 1993; Reilly et al., 2010), mais cette association est confondue par le plus faible niveau socio-économique des femmes les plus jeunes (Bacharach & Baumeister, 1998). Cependant, les études qui ont spécifiquement étudié la relation entre l'âge maternel et le QI des enfants (Fergusson & Lynskey, 1993; Leigh & Gong, 2009) ont conclu à l'absence d'association significative dans les analyses multivariées.

La relation entre l'âge maternel et l'acquisition du langage a été peu étudiée (Choudhury & Benasich, 2003; Nelson, Nygren, Walker, & Panoscha, 2006) et les résultats sont parfois discordants (Law et al., 2012). Les résultats sont également discordants en ce qui concerne une association avec le trouble d'acquisition des coordinations motrices (Hua et al., 2014; Lingam, Hunt, Golding, Jongmans, & Emond, 2009).

Une association négative entre l'âge maternel et l'âge paternel et les TSA a été rapportée de manière consistante (Croen LA, Najjar DV, Fireman B, & Grether JK, 2007; Sandin et al., 2015). Des études conduites chez l'homme et l'animal ont rapporté une augmentation des modifications génétiques potentiellement délétères avec l'âge des parents (Flatscher-Bader et al., 2011; Ginsburg, Fokstuen, & Schinzeel, 2000; Kong et al., 2012; R. H. Martin, 2008). Dans l'étude de Sandin et al. (Sandin et al., 2015), un âge paternel (≥ 50 ans vs 20–29 ans ; Risque Relatif (RR) = 1.66 (Intervalle de Confiance à 95% [IC 95%] : 1.49–1.85), p-value = 0.001) et un âge maternel avancés étaient associés à un sur-risque de TSA (40 – 49 ans vs 20–29 ans ; Risque Relatif (RR) = 1.15 (IC 95% : 1.06 – 1.24), p = 0.001). Les enfants dont les mères étaient âgés de moins de 20 ans au moment de leur naissance avaient également un faible sur-risque de TSA (vs 20–29 ans ; RR=1.18 (95% CI: 1.08–1.29), p = 0.001), suggérant une relation en « U » entre l'âge maternel et le risque de TSA.

Un sur-risque chez les mères de moins de 20 ans au moment de la naissance de leur enfant a également été mis en évidence pour le risque de TDAH (Chang et al., 2014).

A.2.2.1.2. Consommation de tabac pendant la grossesse

La nicotine et son métabolite primaire, la cotinine, interviennent sur de nombreux systèmes de neurotransmission, notamment cholinergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques (Blood-Siegfried & Rende, 2010; Shea & Steiner, 2008). Une association entre la consommation de tabac pendant la grossesse et le niveau intellectuel général des enfants a été rapportée pendant plusieurs décennies de manière convergente dans les modèles univariés et multivariés (Batty, Der, & Deary, 2006; Naomi Breslau, Paneth, Lucia, & Paneth-Pollak, 2005; Fogelman & Manor, 1988; Fried, O'Connell, & Watkinson, 1992; Fried & Watkinson, 1988, 1990; Mortensen, Michaelsen, Sanders, & Reinisch, 2005; Olds, Henderson, & Tatelbaum, 1994; Sexton, Fox, & Hebel, 1990). Certains auteurs ont rapporté que cette association était médiée par un plus faible poids de naissance chez les enfants de mères ayant fumé pendant la grossesse (Fogelman & Manor, 1988; Mortensen et al., 2005). Cependant, des études plus récentes, basées sur des mesures plus fiables, et prenant en compte des déterminants du développement cognitif qui n'avaient pas été pris en compte par les études précédentes, ont rapporté une absence d'association entre la consommation de tabac pendant la grossesse et le niveau intellectuel général des enfants (Alati et al., 2008; Batty et al., 2006; Naomi Breslau et al., 2005).

En revanche, l'association entre la consommation de tabac pendant la grossesse et les troubles du comportement externalisés (incluant les symptômes de TDAH) est rapportée de manière robuste dans la littérature (Kate Langley, Heron, Smith, & Thapar, 2012; K. Langley, Rice, van den Bree, & Thapar, 2005; Milberger, Biederman, Faraone, Chen, & Jones, 1996; Yoshimasu et al., 2009). Dans la cohorte ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), Langley et al. rapportent un sur-risque de TDAH de 1.72 (Odds Ratio (OR) ; IC 95% : 1.14 - 2.61) chez les enfants de mères qui ont fumé du tabac pendant la grossesse (Kate Langley et al., 2012). Le mécanisme de cet effet est largement méconnu, l'hypothèse d'un mécanisme intra-utérin est peu concordante avec les données des études épidémiologiques (excepté (Nomura, Marks, & Halperin, 2010)).

Compte tenu de l'indiscutable toxicité du tabac, les résultats rapportés sur l'effet du tabac sur les performances cognitives générales doivent être considérés avec prudence. Les concentrations sanguines de cotinine ont été rapportées égales voir supérieures chez les nouveaux-nés à celles mesurées chez les mères fumeuses (Berlin, Heilbronner, Georgieu, Meier, & Spreux-Varoquaux, 2010).

A.2.2.1.3. Consommation d'alcool pendant la grossesse

Le développement cérébral est particulièrement vulnérable à certains facteurs environnementaux pendant la vie intra-utérine. Les agents tératogènes ont des conséquences délétères majeures dans la mesure où (i) le cerveau est en plein développement et que (ii) les capacités de défense sont faibles. L'alcool traverse très facilement la barrière placentaire et sa concentration s'équilibre entre les compartiments maternel et fœtal, impliquant que la quantité d'alcool en contact avec les tissus du bébé soit rapidement comparable à celle de sa mère. (i) Chez un être humain adulte, l'alcool est entièrement transformé dans le foie grâce à l'alcool déshydrogénase. L'activité de cette enzyme est quasi nulle chez l'embryon et très faible chez le fœtus (Cartwright, Tessmer, & Smith, 1998; Hines & McCarver, 2002). La détoxification est donc directement dépendante de la mère. De plus, le liquide amniotique constitue un réservoir pour l'alcool, ce qui prolonge l'exposition du fœtus à l'alcool. (ii) La consommation d'alcool au cours de la 4^{ème} semaine (neurulation) est susceptible de détruire les cellules de la crête neurale et d'engendrer des malformations craniofaciales telles que celles qui ont été décrites à l'occasion d'un syndrome d'alcoolisation fœtale (Ernhart et al., 1987). Dans ce sens, la consommation d'alcool pendant la grossesse est considérée comme un facteur environnemental dont l'effet est médié par des mécanismes biologiques identifiés.

La relation entre la consommation d'alcool pendant la grossesse en grande quantité (sur des périodes courtes, *binge drinking* [≥ 4 verres] (Sayal et al., 2009, 2014)) ou régulièrement, c'est à dire plus d'un verre par jour (Bailey & Sokol, 2008) et les difficultés du développement cognitif, incluant le spectre des troubles de l'alcoolisation fœtale, est bien établie (Flak et al., 2014; C. M. O'Leary, 2004; Testa, Quigley, & Eiden, 2003). Selon une récente méta-analyse (Flak et al., 2014), une consommation modérée d'alcool pendant la grossesse (entre 2 et 6 verres par semaine) pourrait être associée à des difficultés dans les domaines comportementaux et relationnels mais pas au QI (Alati et al., 2008; Kesmodel et al., 2012). Les consommations légères (≤ 1 verre (Sayal et al., 2013) ou ≤ 2 verres (Kelly et al., 2012) par semaine) ne semblent pas associées avec des difficultés cognitives, comportementales, émotionnelles et relationnelles (Skogerbø et al., 2013).

A.2.2.2. Caractéristiques de l'enfant

A.2.2.2.1. Sexe

Les différences de sexe dans le développement cognitif ont été très largement explorées dans la littérature scientifique (Halpern, 2013; Hedges & Nowell, 1995; Kimura, 2000; Weiss, Kemmler, Deisenhammer, Fleischhacker, & Delazer, 2003). Les études épidémiologiques rapportent de manière convergente que les troubles neuro-développementaux affectent davantage les garçons que les filles. Pour exemples, le *sex ratio* des déficiences intellectuelles a été estimé à 2:1 (Van Naarden Braun et al., 2015), 4:1 pour les TSA (Werling & Geschwind, 2013), 3:1 pour le TDAH (Gaub & Carlson, 1997), 4:1 pour les troubles du langage (Robinson, 1991), 3:1 pour le trouble d'acquisition des coordinations motrices (Missiuna et al., 2008). Une part de ces différences de prévalence selon le sexe est expliquée par des mécanismes biologiques, tels que la transmission des anomalies génétiques liées à l'X ou encore des différences hormonales. Ces différences de prévalences pourraient aussi être liées à des différences de présentation clinique des troubles, notamment pour les TSA et le TDAH (deHaas, 1986; Werling & Geschwind, 2013).

10

Plusieurs études ont rapporté de meilleures performances linguistiques des filles au cours des premières années de vie ; mais ces différences ne semblent pas subsister à l'âge adulte (Wallentin, 2009). La mesure précoce la plus fréquemment utilisée est le questionnaire de MacArthur qui évalue le lexique de l'enfant (Larry Fenson, Dale, Reznick, & Bates, 1993; S. Kern, Langue, Zesiger, & Bovet, 2010; Sophie Kern, 2003). Fenson et al. (L. Fenson et al., 1994) ont examiné le lexique de 1803 enfants et Feldman et al. (H. M. Feldman et al., 2000) de 2156 enfants de 1 à 2 ans de langue anglaise. Des différences de sexe ont été observées en ce qui concerne le lexique actif et passif, les filles présentant des performances supérieures à celles des garçons. Néanmoins, ces différences sont très faibles, n'expliquant que 1 à 2 % de la variabilité des performances de langage. Ces résultats ont été répliqués dans d'autres langues, par exemple en Suède, sur une cohorte de 1019 enfants de 18 mois (Berglund, Eriksson, & Westerlund, 2005) ou au Danemark, sur une cohorte de 6112 enfants de 8 à 36 mois (Bleses et al., 2008). Ces différences semblent donc robustes même si elles sont de faible taille d'effet. Dans une étude menée sur 3291 enfants de 1 à 6 ans, Bornstein et al. rapportent une disparition de l'avantage des filles au cours des 6 premières années de vie (Marc H. Bornstein, Hahn, & Haynes, 2004). De plus, de meilleures performances des

garçons dans les tâches de perception visuo-spatiale ont été rapportées. Le contexte social des participants pourrait expliquer une part importante de ces différences (Hoffman, Gneezy, & List, 2011), mais d'autres hypothèses sont avancées (Perdue, Snyder, Zhihe, Marr, & Maple, 2011).

A.2.2.2.2. Terme de naissance

Compte tenu des progrès majeurs de la néonatalogie au cours des dernières décennies, une amélioration considérable du devenir cognitif et moteur des enfants nés prématurément a été observée au cours des dernières décennies (Moore et al., 2012). De nombreuses cohortes longitudinales telles que les études EPIPAGE I & II (France) et EPICure I & II (Angleterre) ont permis d'étudier la relation entre le terme de naissance et le développement cognitif normal et pathologique.

La relation entre le terme de naissance (notamment le niveau de prématurité) et le QI est bien établie (Bhutta, Cleves, Casey, Cradock, & Anand, 2002; Moore et al., 2012). Dans la méta-analyse de Bhutta et al. (Bhutta et al., 2002), les enfants nés prématurément avaient en moyenne 10.9 (IC 95% : 9.2 – 12.5 ; $p < 0.001$) points de moins sur les mesures cognitives (moyenne = 100 ; E.T = 15). Cette méta-analyse a été réalisée à partir de 15 études de type cas-témoins qui sont hétérogènes en ce qui concerne la sévérité de la prématurité.

Les enfants prématurés ont une prévalence plus élevée de la plupart des troubles du développement (Delobel-Ayoub et al., 2009; Samantha Johnson & Marlow, 2011) tels que le TDAH (Bhutta et al., 2002), les TSA (Lampi et al., 2012) et les troubles d'acquisition des coordinations motrices (Zwicker et al., 2013).

A.2.2.2.3. Poids de naissance

Un retard dans le développement cognitif a été rapporté de manière robuste chez les enfants nés avec un petit poids de naissance ($PN < 2.5$ Kg) ou avec un faible poids de naissance compte tenu de leur terme de naissance (*small for gestational age*) (N Breslau et al., 1994; McCormick, Brooks-Gunn, Workman-Daniels, Turner, & Peckham, 1992; Ment et al., 2003; Shenkin, Starr, & Deary, 2004). Dans la revue de littérature de Shenkin et al. (Shenkin et al., 2004), la différence de QI entre le groupe d'enfants les plus légers (< 2.5 kg) à la naissance et ceux les plus lourds (> 3.5 kg) était de 10 points de QI. Une nette augmentation de la prévalence des troubles neuro-développementaux a également été rapportée chez les

enfants nés avec un petit poids de naissance (Hack et al., 2004; McCormick et al., 1992; Strauss, 2000).

La relation entre le poids de naissance et le développement cognitif a également été mise en évidence en population générale (Jefferis, Power, & Hertzman, 2002; Matte, Bresnahan, Begg, & Susser, 2001; Richards, Hardy, Kuh, & Wadsworth, 2001; Shenkin et al., 2004; Tong, Baghurst, Vimpani, & McMichael, 2007). Dans l'étude de Matte et al., les analyses univariées mettent en évidence une augmentation de 0.46 points de QI (IC 95% : 0.25 - 0.66) par kg chez les garçons et de 0.28 points de QI (IC 95% : 0.09 - 0.47) chez les filles. Ces estimations suggèrent donc une faible taille d'effet de cette variable. Les auteurs rapportent que ces associations demeuraient statistiquement significatives après ajustement sur les autres prédicteurs du développement cognitif (p-values = 0.0012 chez les garçons; p-values = 0.007 chez les filles).

Certaines études ont suggéré que les enfants nés avec un faible poids de naissance (< 2.5 kg) et/ou nés prématurément (âge gestationnel < 37 semaines) pourraient avoir des déficits spécifiques dans les performances en motricité fine, perception visuo-spatiale et en mathématiques (Klein, Hack, & Breslau, 1989; Rickards et al., 1993; Taylor, Espy, & Anderson, 2009), mais la plupart des études sont en faveur d'un déficit global (N Breslau et al., 1994; N Breslau, Chilcoat, DelDotto, Andreski, & Brown, 1996; S Johnson et al., 2009; Wolke & Meyer, 1999). Par exemple, Breslau et al. rapportent que la relation entre le poids de naissance et le QI concerne tout autant le QI verbal que le QI performance (N Breslau et al., 1996) alors que les résultats de Sommerfelt et al. (Sommerfelt, Ellertsen, & Markestad, 1995) indiquent que le QI performance est plus influencé par le terme de naissance que le QI verbal. Ces potentiels effets différentiels des déterminants du développement cognitif sur les compétences verbales et non-verbales feront l'objet d'une étude spécifique dans ce travail de Thèse (Etude N°2).

A.2.2.3. Caractéristiques de l'environnement familial et social

Selon les variables d'ajustement qui sont incluses dans les modèles statistiques multivariés, la taille de l'effet du niveau socio-économique des parents sur le développement cognitif varie largement. Cependant, le niveau socio-économique des parents (et principalement le niveau d'étude des parents) est clairement le facteur expliquant le plus de variance du développement cognitif des enfants (Jefferis et al., 2002).

A.2.2.3.1. Niveau d'éducation parental

Le niveau d'éducation parental est un important prédicteur du développement cognitif de l'enfant (Bradley & Corwyn, 2002; Davis-Kean, 2005; Duncan, Brooks-Gunn, & Klebanov, 1994; Nagin & Tremblay, 2001; Santos et al., 2008). Dans une cohorte danoise de 1782 enfants, Eriksen et al. rapportent que le QI total à 5 ans (estimé avec la WPPSI-R) augmente de 0.9 points par année d'études des parents (moyenne des niveaux d'éducation des deux parents) dans un modèle multivarié (H. Eriksen et al., 2013).

Dans la plupart des études, l'effet de cette variable a largement été interprété comme résultant de facteurs environnementaux. Jusqu'à récemment, les études génétiques menées sur des populations de jumeaux ne permettaient pas d'estimer l'effet médiateur des facteurs génétiques sur cette relation. L'étude menée par Trzaskowski et al. (Trzaskowski et al., 2014) à partir de la cohorte TEDS (Twins Early Development) a utilisé une méthode d'analyse du génome (Genome-wide Complex Trait Analysis - GCTA) permettant d'étudier la médiation génétique de l'effet du niveau socio-économique des parents sur le développement cognitif des enfants. Les auteurs rapportent que 56% de la corrélation ($r = 0.29$) entre le niveau socio-économique des parents et le QI des enfants à 12 ans est médiée génétiquement.

Certaines études épidémiologiques rapportent que le niveau d'éducation parental pourrait davantage influencer les performances verbales que les performances non-verbales (W. Eriksen, Sundet, & Tambs, 2010; Sommerfelt et al., 1995).

Par ailleurs, plusieurs études (telles que (Rowe, Jacobson, & Van den Oord, 1999) ou (Turkheimer, Haley, Waldron, D'Onofrio, & Gottesman, 2003)) ont mis en évidence un effet modérateur du niveau d'éducation parental sur la transmission génétique du niveau intellectuel général. Ces études suggèrent que la variance du développement cognitif, qui est expliquée par l'environnement partagé des enfants, diminue avec le niveau d'étude parental.

A.2.2.3.2. Revenu des parents

Dans les analyses univariées, une association positive entre les revenus parentaux et les performances cognitives ainsi qu'une association négative avec les difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles sont rapportées de manière consistante (Blau, 1999; Duncan et al., 1994; Gregg, Propper, & Washbrook, 2007; Violato, Petrou, Gray, & Redshaw, 2011; Violato et al., 2011). Dans les analyses multivariées, prenant en compte les principaux prédicteurs du développement cognitif, l'effet du revenu des parents reste

significatif dans la plupart des études, mais avec une taille d'effet largement inférieure à la taille d'effet obtenue dans les modèles univariés (par exemple (Violato et al., 2011)). Dans une cohorte de près de 19000 enfants nés en Grande-Bretagne entre 2000 et 2001, Violato et al. ont estimé que pour une augmentation du revenu annuel de 10,000 £, les performances en vocabulaire (*British Ability Scale naming vocabulary*) augmentaient de 0.22 E.T (~ 3.3 points de QI) dans les analyses univariées et de 0.11 (~ 1.7 points de QI) dans les analyses multivariées.

En dehors des études qui ont inclu des populations exposées à des niveaux de pauvreté pouvant conduire à des situations nutritionnelles ou sanitaires problématiques, l'association entre le développement cognitif général de l'enfant et le revenu parental qui est rapportée par les modèles multivariés est très probablement expliquée par de la variance résiduelle non prise en compte par ces modèles (Santos et al., 2008).

A.2.2.3.3. Rang dans la fratrie

La plupart des études ont rapporté un niveau intellectuel général plus élevé chez les aînés des fratries que chez leur frères et sœurs cadets (Der, Batty, & Deary, 2006; Kristensen & Bjerkedal, 2007) mais pas toutes (Wichman, Rodgers, & Maccallum, 2007). Ces différences seraient de l'ordre de 3 à 4 points de QI entre les aînés et les cadets (Kristensen & Bjerkedal, 2007). L'étude de Kristensen et al. (Kristensen & Bjerkedal, 2007) a apporté des preuves solides pour considérer que le lien entre le rang dans la fratrie et le QI relevait de la position sociale des enfants dans la famille et non de mécanismes biologiques liés à la multiparité. Des associations entre le rang dans la fratrie et de nombreux troubles du développement ont été suggérées par certaines études (I. Berger & Felsenthal-Berger, 2009; Merikangas et al., 2015).

A.2.2.3.4. Allaitement maternel

Plusieurs études ont montré que l'allaitement maternel et sa durée (Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, & et al, 2013; Bernard et al., 2013; Kramer et al., 2008; Leventakou et al., 2013; Tozzi et al., 2012) étaient associés au développement cognitif, mais ce n'est toutefois pas le cas de toutes les études (Der et al., 2006; Jacobson, Chiodo, & Jacobson, 1999; Wichman et al., 2007). Certaines études ont rapporté une association de l'allaitement maternel avec le QI verbal et le QI performance (Belfort MB et al., 2013;

Kramer et al., 2008; Leventakou et al., 2013; Mortensen E, Michaelsen K, Sanders SA, & Reinisch J, 2002) mais d'autres études n'ont rapporté une association de l'allaitement maternel (Tozzi et al., 2012) et de la durée de l'allaitement maternel (Gustafsson, Duchén, Birberg, & Karlsson, 2004; Horwood, Darlow, & Mogridge, 2001; Oddy et al., 2003) qu'avec le QI verbal. Une étude interventionnelle randomisée (randomisation selon les maternités d'une intervention de promotion de l'allaitement maternel) a fourni de solides arguments en faveur du lien causal de cette association (Kramer et al., 2008). Kramer et al. rapportent un effet de l'allaitement maternel sur le QI verbal de 7.5 points (IC 95% : 0.8 à 14.3) et de 2.9 (IC 95% : -3.3 à 9.1) sur le QI performance (Kramer et al., 2008). Une interaction entre un gène impliqué dans le métabolisme des acides gras, *FADS2* (localisé sur le chromosome 11q12.2) et l'effet de l'allaitement maternel sur le développement cognitif des enfants a été mise en évidence par Caspi et al. (Caspi et al., 2007). Les résultats des études observationnelles qui ont pris en compte le QI maternel dans les modèles multivariés suggèrent cependant que l'effet positif de l'allaitement sur le développement cognitif de l'enfant pourrait se faire par d'autres mécanismes que ceux strictement nutritionnels (Der et al., 2006; Walfisch, Sermer, Cressman, & Koren, 2013).

A.2.2.3.5. Interactions parents-enfants

La qualité des interactions entre l'enfant et ses parents, est un prédicteur bien établi du développement cognitif de l'enfant, autant sur les performances générales (le facteur *g*) que sur certaines dimensions plus spécifiques, telles que les troubles du comportement externalisés (Crosnoe, Leventhal, Wirth, Pierce, Pianta, et al., 2010; S. H. Landry, Smith, Swank, & Miller-Loncar, 2000; Susan H. Landry, Smith, & Swank, 2006; Price, Chiapa, & Walsh, 2013; Schoppe, Mangelsdorf, & Frosch, 2001; Sines, Clarke, & Lauer, 1984).

Dans les situations extrêmes, de nombreuses études ont rapporté des performances cognitives inférieures chez les enfants ayant vécu des carences maternelles précoces (Maclean, 2003; Rutter, 2010; Windsor, Glaze, Koga, & Bucharest Early Intervention Project Core Group, 2007).

En épidémiologie, le niveau de stimulation cognitive des enfants est estimé par la mesure du temps passé par les parents pour enrichir le développement cognitif de leur enfant (principalement des mesures de fréquence et de variété d'activités conjointes). Ces mesures ne permettent bien évidemment pas de capturer l'ensemble des aspects éducatifs, affectifs et

pédagogiques qui ont potentiellement un effet sur le développement cognitif. L'effet précoce et durable sur le développement cognitif de la fréquence des stimulations cognitives des enfants par leurs parents est étayé par de nombreuses études (Crosnoe, Leventhal, Wirth, Pierce, Pianta, et al., 2010; S. H. Landry et al., 2000; Susan H. Landry et al., 2006; Ramey & Ramey, 1998).

A.2.2.3.6. Dépression maternelle pendant la grossesse et après la grossesse

La relation négative entre la dépression maternelle prénatale et postnatale et le développement cognitif des enfants a été rapportée par de plusieurs études ayant réalisé des modèles univariés (Lynne Murray & Cooper, 1997; Sohr-Preston & Scaramella, 2006). Cette relation a été plus particulièrement rapportée pour les épisodes dépressifs postnataux chroniques et récurrents (Grace, Evindar, & Stewart, 2003; Kurstjens & Wolke, 2001). Plusieurs études rapportent que cette relation peut être observée précocement dans le développement de l'enfant, c'est-à-dire à 4-5 ans (Cogill, Caplan, Alexandra, Robson, & Kumar, 1986; Sharp et al., 1995) et même à 18 mois (L. Murray, Fiori-Cowley, Hooper, & Cooper, 1996; Lynne Murray, 1992). Dans les modèles multivariés, cette relation semble principalement médiée par la qualité des interactions entre l'enfant et ses parents (Cooper & Murray, 1998; Sohr-Preston & Scaramella, 2006; Stein et al., 2008). D'autres hypothèses de médiation et de modération par le niveau socio-économique des parents ont également été avancées (Rutter, 2010).

La relation entre la dépression maternelle et les troubles externalisés de l'enfant a été largement étudiée (Beck, 1999; S. H. Goodman et al., 2011). Les symptômes dépressifs maternels, principalement postnatals, semblent influencer à la fois les attitudes éducatives parentales et les troubles du comportement de l'enfant (Gau & Chang, 2013). Chi et al. (Chi & Hinshaw, 2002) ont montré que les difficultés émotionnelles chez les mères influenceraient davantage leur propre perception des troubles du comportement de l'enfant que l'intensité réelle des troubles.

Ces différents facteurs environnementaux ont des relations complexes entre eux. Dans l'Etude N°2, nous avons également essayé de modéliser les relations de médiation entre les différents facteurs environnementaux influençant le développement cognitif. L'étude des relations de médiation entre les variables peut potentiellement permettre d'identifier par quel

mécanisme un variable dite « distale », telle que le niveau socio-économique des parents, influence le développement cognitif. Par exemple, la variable « proximale » qui médie l'effet du niveau socio-économique des parents est probablement le niveau de stimulation cognitive des parents. L'étude des médiations est réalisée par des modèles d'équations structurales (SEM).

Tableau A.1. Synthèse de l'effet des facteurs de risque environnementaux sur le développement cognitif.

	Synthèse des résultats antérieurs
Age parental	Sur-risque de TSA (RR=1.18) (Sandin 2015) et TDAH (HR = 2.24) (Chang et al., 2014) chez les mères de moins de 20 ans (vs 20–29 ans ; RR=1.18). Un âge paternel (RR = 1.66) et un âge maternel (RR = 1.15) avancés sont associés à un sur-risque de TSA (Sandin 2015).
Consommation de tabac pendant la grossesse	Effet sur le développement cognitif général absent dans les modèles multivariés (Batty 2013). Sur-risque de TDAH de 1.72 chez les enfants de mères qui ont fumé du tabac pendant la grossesse (Langley 2012).
Consommation d'alcool pendant la grossesse	Difficultés cognitives, relationnelles et comportementales (SAF) pour des doses majeures (≥ 7 verres par semaine, binge drinking [> 4 verres]) (Sayal 2009, 2014). Difficultés relationnelles et comportementales pour des doses modérées (2-6 verres par semaines) (Flak 2014). Pas d'association pour le doses faibles (~ 1 verre par semaines) (Skogerbo 2013).
Sexe	Prévalence des troubles cognitifs garçons > filles (Werling 2013). Performance précoce en langage (filles > garçons) (Wallentin 2009). Meilleures performances linguistiques des filles jusqu'à ~ 4 ans (1-2% de la variance ; taille d'effet très faible) (Bornstein 2004).
Terme de naissance	Les enfants nés prématurément avaient en moyenne 10.9 points de QI de moins que les enfants nés à terme (méta-analyse de Bhutta 2002).
Poids de naissance	Augmentation des TDAH, TSA et TAC chez les enfants nés prématurément (Delobel-Ayoub 2009). Différence de 10 points de QI entre le groupe d'enfants les plus légers à la naissance et les plus lourds (Shenkin 2001). Augmentation de 0.46 points de QI par kg chez les garçons et de 0.28 points de QI chez les filles (population d'enfants nés à terme ; Matte 2001). Effet du terme de naissance pourrait être plus important sur le QI performance que sur le QI verbal (Sommerfelt 1995).
Niveau d'éducation parental	Augmentation du QI total à 5 ans de 0.9 points par année d'étude des parents dans un modèle multivarié (Eriksen 2013). Effet du terme de naissance pourrait être plus important sur le QI performance que sur le QI verbal (Eriksen 2013).
Revenu des parents	Augmentation de 3.3 points de QI par augmentation de 10000 £ dans les analyses univariées et de 0.11 $\sim$ 1.7 points sur une échelle de QI dans les analyses multivariées (BAS naming vocabulary ; Violato 2011).
Rang dans la fratrie	3 à 4 points de QI de plus chez les aînés que les cadets (Kristensen 2007).
Allaitement maternel	Etude interventionnelle de Kramer et al. (2008) : effet de l'allaitement maternel sur le QI verbal de 7.5 points et de 2.9 sur le QI performance. Durée de l'allaitement : augmentation de 0.35 points du QI verbale et 0.29 du QI non-verbal par mois d'allaitement (Belfort 2013).
Interactions parent-enfants	Augmentation de 0.77 points du QI à chaque augmentation d'un point du score HOME (moyenne = 45.6 ; E.T = 4.4) (Epsy 2003).
Dépression maternelle postnatale	Association inconstante de la dépression postnatale avec le QI dans les analyses univariées (< 1 point de QI dans Kurstjens 2001) et nulle dans les analyses multivariées (Sohr-Preston 2006). Augmentation de 4.5 points sur une échelle de QI de l'intensité des symptômes TDAH chez les enfants dont la mère a présenté une dépression postnatale (Grace 2003).

A.2.3. Variance prédite par l'ensemble des facteurs environnementaux

Moins de 50% de la variance des mesures du développement cognitif est expliquée par les modèles multivariés prenant en compte les principaux déterminants. Par exemple, Sameroff et al. (Sameroff, Seifer, Baldwin, & Baldwin, 1993) rapportent que l'ensemble des facteurs influençant le développement cognitif explique 34% de la variance du QI à 4 ans et 37% à 11 ans. L'étude de Law et al. (Law et al., 2012) rapporte que ces facteurs expliquent 16% de la variance des performances linguistiques à 5 ans. L'étude de Reilly et al. (Reilly et al., 2010) estime à 19% (en expression) et 21% (en réception) la variance des performances linguistiques à 4 ans qui est expliquée par des modèles de régression multivariés prenant en compte les principaux facteurs influençant le développement cognitif. La mesure de la variabilité des mesures cognitives qui est liée aux facteurs environnementaux est probablement limitée par les outils de mesure du développement cognitif et des outils de mesure des déterminants. D'autre part, comme nous l'avons vu dans la *section A.2.1*, les études menées sur des populations de jumeaux ou des cohortes d'adoption rapportent des estimations de l'héritabilité d'environ 50% ce qui montre donc qu'il reste qu'environ 50% de la variance à expliquer par les facteurs environnementaux.

A.2.4. Stabilité du développement cognitif

La capacité d'une mesure antérieure du développement cognitif à prédire une mesure ultérieure du développement cognitif est évidemment liée à l'instabilité des trajectoires individuelles [*section A.2*]. En terme statistique, il s'agit d'estimer la force de l'association entre une mesure ultérieure et une mesure antérieure ; cette estimation correspond au coefficient de corrélation (r) ou de détermination (R^2 ; interprété comme la part de variance expliquée) dans les modèles de régression ou encore au d de Cohen (Rubin, 2012). La valeur de ces coefficients dépendra de la distance temporelle entre les deux mesures, de l'âge auquel ces deux mesures sont réalisées, de la stabilité du construit et de la fiabilité de la mesure.

Les performances cognitives vont avoir tendance à se stabiliser au cours du temps ; en termes statistiques, la valeur du r (ou R^2 ou d)³ des modèles de régression va tendre à augmenter au cours du temps si la distance temporelle entre les deux mesures est constante.

³ La stabilité est habituellement considérée comme étant *faible* pour un d de Cohen de 0.20, un R^2 de 1% et un r de 0.10, *modérée* pour un d de Cohen de 0.5, un R^2 de 10% et un r de 0.30 et une stabilité importante pour un d de Cohen de 0.80, un R^2 de 30% et un r de 0.50 (Rubin, 2012).

Les résultats des études longitudinales rapportent une instabilité importante du développement cognitif général pendant la période préscolaire. Il est fréquemment avancé que la relation entre le développement psychomoteur et les mesures ultérieures de l'intelligence est faible voire nulle avant l'âge de 2 ans (Eliot, 2001; Mackintosh & Mackintosh, 2011) alors qu'une stabilité modérée à forte des performances cognitives a été rapportée de manière consistante à partir de l'âge de 5 ans (Bartels, Rietveld, Van Baal, & Boomsma, 2002; Deary, Whiteman, Starr, Whalley, & Fox, 2004; Schneider, Niklas, & Schmiedeler, 2014). Dans une étude longitudinale menée sur 794 enfants âgés de 7, 9, 11 et 13 ans, Moffitt et al. rapportent que pour la majorité des enfants, les changements de la valeur du QI à chaque âge sont négligeables (Moffitt, Caspi, Harkness, & Silva, 1993). La valeur des coefficients de corrélation de la mesure du QI à 9 ans avec les mesures à 7, 11 et 13 ans sont respectivement 0.78, 0.84 et 0.82. D'autres études longitudinales qui se sont intéressées à la stabilité de l'intelligence ont rapporté des valeurs du coefficient de corrélation de 0.72 entre 4 et 13 ans (Sameroff et al., 1993), 0.85 entre 6 et 11 ans (Naomi Breslau et al., 2001).

Des études similaires menées sur le développement du langage rapportent des estimations de stabilité qui sont inférieures à celles obtenues pour le QI. Par exemple, dans l'étude de Law et al., menée sur la Millennium Cohort Study (Angleterre) (N = 13016), l'introduction d'un score de performances linguistiques à 3 ans augmente la part de variance des performances linguistiques à 5-6 ans de 16% seulement. Dans les études conduites par Bornstein et al. sur quatre échantillons indépendants (Marc H. Bornstein et al., 2004), les auteurs rapportent une stabilité modérée (d de Cohen = 0.49) des performances en communication entre 1.8 et 4 ans avec l'échelle de Vinland (*Vineland Adaptive Behavior Scales*).

Pour les cliniciens, la capacité à prédire pendant la période préscolaire le développement cognitif futur, et notamment les troubles du développement, est un enjeu majeur dans la mesure où certaines interventions précoces ont montré un effet thérapeutique (par exemple, dans le cas des déficiences intellectuelles (Guralnick, 2005), des TSA (Dawson et al., 2010; Estes et al., 2015), des troubles des acquisitions du langage (Bishop & Leonard, 2014) ou du TDAH (McGoey, Eckert, & Dupaul, 2002))

A.3. Liens entre les différents domaines du développement cognitif

La proportion élevée de comorbidités entre les différents troubles du développement suggère une influence importante des différents domaines du développement cognitif les uns sur les autres. Comme le mentionne Christopher Gillberg (Gillberg, 2010), « la comorbidité entre les troubles du développement est davantage la règle que l'exception ». Par exemple, les enfants qui ont un trouble d'acquisition du langage oral sont à risque de présenter des difficultés dans d'autres domaines cognitifs, émotionnels, comportementaux et relationnels (Conti-Ramsden, Mok, Pickles, & Durkin, 2013; Durkin & Conti-Ramsden, 2007; Lindsay, Dockrell, & Strand, 2007; Mueller & Tomblin, 2012; Owen & McKinlay, 1997; Sciberras et al., 2014; St Clair, Pickles, Durkin, & Conti-Ramsden, 2011; Visscher, Houwen, Scherder, Moolenaar, & Hartman, 2007). Ces difficultés associées aux troubles de l'acquisition du langage oral ne doivent pas être considérées à priori comme de simples coïncidences. Par exemple, le taux de comorbidité entre les troubles du langage et le TDAH est plus important que ce qui serait attendu si ces pathologies étaient distribuées au hasard. Alors que la prévalence du TDAH est de 5% en population générale, 30% des enfants ayant un trouble du langage ont un TDAH associé (Beitchman et al., 1996, 2001).

20

Un des apports des études épidémiologiques longitudinales est d'identifier la nature des relations entre les différentes dimensions cognitives. Par exemple, plusieurs études ont rapporté un effet unidirectionnel des performances linguistiques précoces sur les symptômes de TDAH pendant la période scolaire (Aro, Laakso, Määttä, Tolvanen, & Poikkeus, 2014; Lindsay et al., 2007; Petersen et al., 2013; St Clair et al., 2011). Les études de Peterson et al. ont identifié cet effet unidirectionnel dans 2 échantillons différents, entre 7 et 13 ans ($N = 585$) et entre 4 et 12 ans ($N = 11,506$) (Petersen et al., 2013). A partir de modèles structuraux appliqués à des données longitudinales, les auteurs ont pu mettre en évidence que cette association était médiée par les capacités d'autorégulation par le discours privé. Dans l'Etude N°3, nous tentons de déterminer si cette association peut être mise en évidence pendant la période préscolaire.

A.4. Questions de recherche

A.4.1. Etude N°1 : Etude des changements des performances linguistiques entre 2 et 3 ans

Plusieurs études longitudinales ont rapporté que les performances en production lexicale à 2 ans ne prédisaient que modérément le niveau de langage ultérieur des enfants (Bishop, Price, Dale, & Plomin, 2003; P. S. Dale, Price, Bishop, & Plomin, 2003; S. R. Feldman, Chen, Hu, & Fleischer, 2002; Henrichs et al., 2011; Law et al., 2012; Reilly et al., 2010). Deux groupes d'enfants ont alors fait l'objet d'une attention particulière, ceux qui ont un retard de langage à 2 ans mais pas à 3 ans (dénommés *Late Bloomers* ; *trajectoire résiliente*) et ceux présentant un retard de langage à 3 ans mais pas à 2 ans (*trajectoire déclinante*). Afin d'améliorer la prédiction des performances linguistiques à 3 ans, certaines études ont déjà cherché à identifier les déterminants pré, péri et postnatals associés à ces deux trajectoires (résilientes et déclinantes) (Henrichs et al., 2011; Law et al., 2012).

Dans cette étude, nous avons cherché à répondre à deux questions :

Questions 1 : Dans quelle mesure, les performances linguistiques à 3 ans peuvent être prédites par les performances linguistiques à 2 ans ainsi que par les principaux facteurs pré, péri et postnatals associés au développement du langage oral ?

Question 2 : Quels sont les facteurs pré, péri et postnatals qui sont associés aux changements des performances linguistiques entre 2 et 3 ans ?

A.4.2. Etude N°2 : Etude de l'effet différentiel des facteurs pré, péri et postnatals sur le développement verbal et non-verbal à 5-6 ans

De nombreuses études se sont fixées pour objectif d'identifier les facteurs pré, péri et postnatals qui influencent le développement cognitif des enfants. Mais peu d'études ont cherché à déterminer si certains de ces facteurs ont un effet spécifique sur certains domaines cognitifs. Les résultats de ces études suggèrent que le niveau d'étude des parents pourrait avoir une influence plus importante sur les performances verbales par rapport aux performances non-verbales (W. Eriksen et al., 2010; Sommerfelt et al., 1995). Certaines études rapportent que les enfants nés avant terme (c'est-à-dire, avant 37 semaines d'aménorrhée) et/ou ceux nés avec un petit poids de naissance (< 2.5 kg) pourraient avoir des

déficits particulièrement dans les performances visuo-spatiales (Klein et al., 1989; Rickards et al., 1993; Taylor et al., 2009). Mais d'autres études sont plutôt en faveur d'un déficit cognitif plus global (N Breslau et al., 1994, 1996; S Johnson et al., 2009; Wolke & Meyer, 1999). Plusieurs études ont rapporté une association de l'allaitement maternel (Tozzi et al., 2012) et de la durée d'allaitement maternel (Gustafsson et al., 2004; Horwood et al., 2001; Oddy et al., 2003) avec le QI verbal uniquement alors que d'autres ont rapporté une association avec le QI verbal et le QI performance (Belfort MB et al., 2013; Kramer et al., 2008; Leventakou et al., 2013; Mortensen E et al., 2002). Cependant, ces études n'ont pas utilisé des méthodologies d'analyse suffisamment robustes pour établir si un facteur avait un effet significativement plus important sur un domaine cognitif par rapport à un autre. En effet, ces études utilisent des modèles de régression multivariés séparés pour les différentes variables à expliquer ; et ce type d'approche ne permet pas de déterminer si l'association d'un facteur avec les différentes variables à expliquer diffère significativement.

Objectif : nous avons donc cherché à déterminer si certains facteurs pré, péri et postnatals avaient un effet différentiel sur le développement cognitif des enfants à 5-6 ans.

22 **A.4.3. Etude N°3 : Relations entre le développement du langage et les symptômes de TDAH entre 3 et 5-6 ans**

La période préscolaire est une période d'instabilité du développement du langage (Law et al., 2012) et c'est également pendant cette période que les symptômes de difficultés émotionnelles, comportementales et sociales apparaissent (Kessler RC et al., 2005). Les études précédentes ont rapporté un effet unidirectionnel des performances linguistiques précoces sur les symptômes de TDAH ultérieure pendant la période scolaire (Aro et al., 2014; Lindsay et al., 2007; Petersen et al., 2013; St Clair et al., 2011). En outre, les études de Peterson *et al.* ont identifié cet effet unidirectionnel dans 2 échantillons différents, entre 7 et 13 ans (N = 585) et entre 4 et 12 ans (N = 11,506) (Petersen et al., 2013). L'hypothèse la plus probable pour expliquer cet effet est que les enfants qui ont de moins bonnes performances linguistiques ont de moins bonnes compétences d'autorégulation par le discours privé (*self-directed speech*) (Barkley, 1997; A. Berger, 2011; Luria, 1961; Petersen, Bates, & Staples, 2014; Vygotsky, 1962).

Pour cette étude nous nous sommes fixés deux objectifs :

Objectif 1 : Déterminer si les résultats des études antérieures concernant la relation unidirectionnelle des performances linguistiques précoces sur les symptômes de TDAH ultérieurs peuvent être observés pendant la période préscolaire.

Objectif 2 : Tester deux hypothèses alternatives à celle du *self-directed speech* pour expliquer la relation entre les performances linguistiques précoces et les symptômes de TDAH ultérieurs. La première est que cette relation pourrait être médiée par des difficultés dans les relations sociales (Hinshaw, 1992; Menting, van Lier, & Koot, 2011). La seconde est que les facteurs pré, péri et postnatals communs au développement du langage et aux symptômes de TDAH pourraient manifester leur effet plus précocement sur le développement du langage et plus tardivement sur les symptômes de TDAH (Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler, & Angold, 2003).

A.4.4. Etude N°4 : Etude des difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles des enfants avec un haut potentiel intellectuel pendant la période préscolaire

A partir des données actuelles de la littérature, il est difficile de déterminer si les enfants qui ont un haut potentiel intellectuel (QI total > 130) ont davantage de difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles que les enfants dans la zone normale (QI total entre 70 et 130). Par exemple, en ce qui concerne les symptômes anxieux, certains rapportent une augmentation de ces symptômes chez les enfants qui ont un haut potentiel intellectuel (Forsyth, 1987; Harrison & Haneghan, 2011), d'autres ne mettent pas en évidence d'association (Beer, 1991; Guénolé et al., 2013; Norman, Ramsay, Martray, & Roberts, 1999; Pufal- Struzik, 1999), et d'autres études rapportent au contraire une réduction de l'anxiété (Scholwinski & Reynolds, 1985; Shechtman & Silektor, 2012; Zeidner & Shani-Zinovich, 2011). Dans une méta-analyse récente, Martin et al. (L. T. Martin, Burns, & Schonlau, 2010) conclut que les enfants avec un haut potentiel intellectuel ont moins de trouble anxieux et de troubles de l'humeur. Martin et al. notent que la plupart des études (i) ne clarifient pas correctement la définition qui est utilisée pour identifier les enfants avec un haut potentiel et que, par ailleurs, (ii) ces études présentent de nombreux biais liés à la constitution des échantillons cliniques. Enfin, les difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles des enfants avec un haut potentiel intellectuel n'ont jamais été étudiées pendant la période préscolaire. Compte tenu de la rareté du phénomène clinique (logiquement environ 2.5% de la

population), il est évident que la plupart des études menées en population générale ne peuvent inclure qu'un nombre très faible de cas d'enfants avec un haut QI mais elles limitent les biais liés à la constitution des échantillons cliniques.

Objectif : Nous nous sommes fixés comme objectif de déterminer si les enfants qui ont un haut potentiel intellectuel ont davantage de difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles que les enfants dans la zone normale pendant la période préscolaire.

A.4.5. Etude N°5 : Quel est l'apport des repères développementaux avant l'âge de 2 ans pour la prédiction du QI à 5-6 ans ?

La manière dont le développement psychomoteur au cours des premières années de vie contribue à l'intelligence future a fait l'objet de nombreuses recherches. Les résultats des études longitudinales rapportent une instabilité importante du développement cognitif pendant la période préscolaire. Il est fréquemment avancé que la relation entre le développement psychomoteur et les mesures ultérieures de l'intelligence est faible voire nulle avant l'âge de 2 ans (Eliot, 2001; Mackintosh & Mackintosh, 2011) alors qu'une stabilité modérée à forte des performances cognitives a été rapportée de manière convergente à partir de l'âge de 5 ans (Bartels et al., 2002; Naomi Breslau et al., 2001; Deary et al., 2004; Moffitt et al., 1993; Sameroff et al., 1993; Schneider et al., 2014). L'identification des domaines du développement psychomoteur (motricité globale, motricité fine, langage, socialisation) au cours des deux premières années de vie qui permettent le mieux de prédire le QI ultérieur n'a pas fait l'objet d'études spécifiques avec des méthodologies adaptées.

A partir de la cohorte longitudinale EDEN, qui a exploré de nombreuses étapes développementales au cours des deux premières années de vie, notre étude a pour objectifs de (i) déterminer si les étapes développementales à 4, 8, 12 et 24 mois permettent de prédire le QI à 5-6 ans, (ii) d'identifier les domaines cognitifs au cours des deux premières années de vie qui prédisent le mieux le QI à 5-6 ans et (iii) de déterminer si les enfants présentant une déficience intellectuelle ou un haut-potentiel intellectuel ont un retard (ou une avance) dans l'acquisition des étapes développementales à 4, 8, 12 et 24 mois.



Il y a très peu d'études longitudinales, menées en langue française sur un échantillon de plus de 1000 enfants en population générale, qui a recueilli des données concernant le développement cognitif des enfants. La seule exception est la cohorte canadienne ELDEQ (Étude longitudinale du développement des enfants du Québec) dont une partie seulement des enfants a été évaluée en langue française. La plupart des recherches sur ce type de cohorte proviennent de population de langue anglaise, telles que la cohorte Millenium Cohort Study (Angleterre), la cohorte Victoria Study (Australie) ou encore la cohorte US National Longitudinal Survey of Youth. Notre travail de Thèse a porté sur la cohorte EDEN (l'Étude des **D**éterminants pré- et postnatals du développement et la santé de l'**E**nfant). Dans une première partie nous présenterons les objectifs généraux de cette cohorte [section B.1]. Puis, nous présenterons les critères d'inclusion et le déroulement de la collecte des données [section B.2]. Ensuite nous présenterons les variables que nous avons été amenés à examiner dans ce travail de Thèse [section B.3]. Enfin, nous présenterons brièvement la population sur laquelle nous avons conduit nos recherches [section B.4]. Dans la mesure, où les études que nous avons menées (**Etudes N°1 à N°5**) ont porté sur des échantillons différents de l'une à l'autre, les caractéristiques des patients inclus seront décrites de manière détaillée dans les **Etudes** [section C].

B.1. Présentation générale et objectif

La cohorte EDEN est une enquête épidémiologique longitudinale française menée par des équipes de recherche INSERM. Elle a permis l'inclusion de 2002 femmes enceintes entre 2003 et 2006, ainsi que le suivi de leurs enfants. De nombreuses données concernant l'environnement des enfants et leur développement ont été recueillies régulièrement. L'objectif principal de cette cohorte est d'améliorer la compréhension des liens entre le développement de l'enfant et son environnement. A ce jour, le suivi des enfants et de leur famille se poursuit. Dans ce travail de Thèse, nous nous sommes exclusivement intéressés aux données recueillies jusqu'à l'âge de 5-6 ans.

La cohorte EDEN a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Bicêtre. Elle 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.

B.2. Inclusion et collecte des données

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. 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. D'autres critères d'inclusion 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.

Le recrutement, le recueil des données et le suivi des enfants et de leur famille 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 maternels et paternels, de questionnaires administrés par les enquêtrices, d'examens cliniques et neuropsychologiques et de prélèvements biologiques réalisés dans les centres de recrutement.

27

B.3. Données utilisées

Les **Figures 1** et **2** résument les principales données présentées dans cette section (à la fin de la *section B*).

B.3.1. Évaluation du développement psychomoteur de l'enfant

Les évaluations du développement psychomoteur qui ont été analysées dans notre travail de Thèse ont été effectuées par auto-questionnaires maternels (à 4, 8, 12 et 24 mois, 3 ans et 5-6 ans), par des questionnaires administrés par les enquêtrices (à 1 an), par un examen clinique réalisé par un médecin (à 1 an) et également par des tests neuropsychologiques (à 3 et 5-6 ans).

B.3.1.1. Développement psychomoteur à 4, 8, 12 et 24 mois

B.3.1.1.1 Questionnaires issus de l'échelle de Brunet-Lézine

Les principaux repères du développement cognitif du jeune enfant ont été recueillis par des questionnaires maternels (à 4 et 8 mois, 12 et 24 mois), par des questionnaires administrés par les enquêtrices (à 1 an) et par un examen clinique par un médecin (à 1 an). Ces questionnaires ont été extraits de l'échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine (Josse, 1997). Il s'agit de questions à réponses binaires (oui/non). Au cours des deux premières années de vie, 133 questions portant sur les différents domaines cognitifs (motricité globale, motricité fine, autonomie, sociabilité, langage, etc...) ont été recueillies :

- 14 questions à 4 mois.
- 29 questions à 8 mois.
- 53 questions à 12 mois (14 questions évaluées par les parents, 10 questions évaluées par un médecin et 29 questions administrées par les enquêtrices).
- 37 questions évaluées à 24 mois).

28 Nous avons mené des analyses spécifiques sur les principaux repères du développement cognitif du jeune enfant dans l'**Etude N°5** [section C.5].

B.3.1.1.2. Inventaire français du développement communicatif à 2 ans (CDI-2)

L'inventaire français du développement communicatif est l'adaptation française des MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (CDI-2) (Larry Fenson et al., 1993; S. Kern et al., 2010; Sophie Kern, 2003). Il s'agit de questionnaires parentaux évaluant le développement gestuel et langagier du jeune enfant. Dans la cohorte EDEN, nous avons utilisé la version courte du questionnaire MacArthur 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.

B.3.1.2. Difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles à 3 et 5-6 ans

Le questionnaire SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire) (R. Goodman, 1997; Shojaei, Wazana, Pitrou, & Kovess, 2009) a été utilisé pour mesurer les difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles à 3 et 5-6 ans. Il s'agit d'un auto-

questionnaire parental comportant 25 questions avec des réponses sur une échelle de 1 à 3. Cette échelle comprend 5 scores (calculés chacun par une somme non pondérée de réponses à 5 questions) : Difficultés émotionnelles, Problèmes de comportement, Inattention/Hyperactivité, Difficultés relationnelles et Comportement pro-sociaux. Des scores élevés indiquent des difficultés dans les domaines cognitifs mesurés par chacun de ces scores, hormis pour le score SDQ Comportement pro-sociaux.

B.3.1.3. Évaluations par examen neuropsychologique à 3 et 5-6 ans

Les tests neuropsychologiques ont été réalisés par une psychologue différente dans chaque centre. L'examen neuropsychologique a été réalisé à 3 et 5-6 ans par des psychologues et comprenait plusieurs épreuves issues de batteries de tests cognitifs : WPPSI-III, ELOLA (De Agostini et al., 1998), NEPSY (Kemp, Kirk, et Korkman 2001; Korkman M, Kirk U, et le S 2003), le Number Knowledge Test (NKT) (Gersten, Jordan, & Flojo, 2005) et le Peg-moving task (PMT) (Curt, De Agostini, Maccario, & Dellatolas, 1995; Nunes et al., 2008).

B.3.1.2.1. 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).

Les tests de la batterie ELOLA qui ont été utilisés sont :

- **Fluence verbale à 3 ans** : 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. Ce test est conçu pour mesurer le vocabulaire expressif et l'accès lexical.
- **Répétition de mots/pseudomots à 3 ans** : 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 consonnance 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 1er essai, 1 point pour une réussite au 2nd essai, et 0 point en cas d'échec après deux essais. Le score final était compris entre 0 et 24 points. Le score moyen de répétition de mots et pseudomots a été utilisé. Ce test est conçu pour mesurer les compétences phonologiques et la mémoire à court terme.

- **Dénomination à 3 ans** : L'épreuve de dénomination nécessitait que l'enfant énonce 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. Ce test est conçu pour mesurer le vocabulaire expressif.

B.3.1.2.2. 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 et a ensuite été adaptée en français. Elle contient des épreuves évaluant cinq domaines du développement (fonctions exécutives, langage, fonctions sensori-motrices, habiletés visuo-spatiales, mémoire). Dans la cohorte EDEN, plusieurs épreuves ont été réalisées lors de l'examen neuropsychologique à 3 et 5-6 ans : la compréhension de consignes à 3 ans, la répétition de phrases à 3 et 5-6 ans, la copie de figures à 3 et 5-6 ans et la répétition de pseudomots à 5-6 ans.

Les tests de la batterie NEPSY qui ont été utilisés sont:

- **Compréhension de consignes à 3 ans** : 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. Ce test est conçu pour mesurer les compétences de l'enfant pour comprendre et exécuter des instructions dont les énoncés augmentent progressivement en complexité sur le plan syntaxique.

- **Répétition de phrases à 3 et 5-6 ans** : L'épreuve de répétition de phrases a permis d'évaluer la mémoire immédiate des enfants. La psychologue énonçait des 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. Ce test est conçu pour mesurer les compétences syntaxiques et la mémoire à court terme.

- **Répétition de pseudomots à 5-6 ans** : La psychologue énonçait 13 pseudomots (composés d'un total de 46 syllabes) que l'enfant devait répéter. La répétition sans erreur rapportait 1 point. Ce test est conçu pour mesurer les compétences phonologiques et la mémoire à court terme.

- **Copie de figures à 5-6 ans** : L'épreuve de copie de figures évaluait les capacités de perception visuo-spatiale et de coordination motrice des enfants. 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. Chacune des 18 figures était cotée de 0 à 4.

B.3.1.2.3. Batterie WPPSI-III à 5-6 ans

Une évaluation psychométrique de référence a donc été réalisée à l'âge de 5-6 ans. Dans certaines études nous avons utilisé le QI total et le QI verbal et performance (**Etude préliminaire** et **Etude N°4**). Dans d'autres études (**Etudes N°2** et **N°3**), nous avons particulièrement étudié certains subtests :

- **Information à 5-6 ans** : Le score correspond au nombre de réponses correctes (réponses verbales ou en pointant une image) à des questions concernant des connaissances générales de l'enfant. Ce test est conçu pour mesurer la compréhension du langage, les connaissances conceptuelles de l'enfant et ses capacités expressives.

- **Vocabulaire à 5-6 ans** : Le score correspond au nombre de mots correctement définis (25 items). Ce test est conçu pour mesurer le vocabulaire réceptif, les connaissances conceptuelles de l'enfant et ses capacités expressives.

- **Raisonnement verbal à 5-6 ans** : Le score correspond au nombre de concepts correctement identifiés à partir d'une série d'indices (28 items). Ce test est conçu pour mesurer la compréhension du langage, les connaissances conceptuelles de l'enfant et ses capacités de raisonnement.

- **Cubes à 5-6 ans** : Le score correspond au nombre de configurations correctes de cubes en 3D qui sont réalisées (20 items). Ce test est conçu pour mesurer la formation de concepts non-verbaux, la perception visuo-spatiale et les coordinations motrices.
- **Matrice à 5-6 ans** : Le score correspond au nombre de matrices correctement complétées (29 items). Ce test est conçu pour mesurer la formation de concepts non-verbaux, la perception visuo-spatiale.
- **Identification de concept à 5-6 ans** : Le score correspond au nombre de sélections correctes de 2 ou 3 images avec des caractéristiques en commun (28 items). Ce test est conçu pour mesurer les compétences en raisonnement abstrait.

B.3.1.2.4. NKT1 à 5-6 ans

Le NKT1 permet de mesurer les compétences en mathématiques. Le score correspond à la somme des réponses correctes à 13 exercices de calcul (dénumérer, additionner et soustraire).

B.3.1.2.5. Peg Moving Task à 5-6 ans

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. Le temps total de 4 passages (2 par mains) permet de mesurer les habiletés manuelles des enfants. Les corrélations entre les différentes mesures du développement cognitif sont présentées sur la **Table B.2** (à la fin de la *section B*).

B.3.2. Facteurs pré, péri et postnataux

B.3.2.1. Caractéristiques parentales

L'âge maternel à l'inclusion a été calculé à partir de la date d'inclusion et de la date de naissance de la mère.

Au 6^{ème} 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 questionnaires ont permis de générer une variable binaire de consommation de tabac pendant la grossesse (oui / non).

La consommation de boissons alcoolisées au cours du 1^{er} trimestre de grossesse a été déclarée aux enquêtrices lors de la visite au 6^{ème} 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.

B.3.2.2. 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.

B.3.2.3. Caractéristiques de l'environnement familial et social

Dans le questionnaire administré au 6^{ème} mois de grossesse, les (futures) mères ont déclaré leur plus haut diplôme obtenu. Les 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, un diplôme national du brevet correspondait à 9 années d'études, un baccalauréat à 12 années d'études, et un diplôme d'enseignement supérieur à 17 années d'études. 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.

Lors de l'administration du questionnaire au 6^{ème} 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.

Le nombre d'accouchements antérieurs a été obtenu à partir du dossier obstétrical et a permis de déterminer la primiparité de la mère (oui / non). A partir des questionnaires à 5 ans, nous avons déterminé le nombre de frères et sœurs plus âgés que l'enfant index ainsi que le nombre de frères et sœurs plus jeunes que l'enfant inclus dans la cohorte EDEN.

Le mode d'allaitement pendant le séjour à la maternité et à sa sortie a été extrait du dossier obstétrical. Les questionnaires parentaux à 4, 8, 12 et 24 mois comportaient des questions sur la poursuite de l'allaitement maternel et ses caractéristiques (exclusif/partiel, au sein/au biberon). Deux variables concernant le mode d'allaitement (allaitement maternel au moins 3 jours ; oui / non) et la durée de l'allaitement maternel (partiel ou exclusif) ont été générées à partir de ces différents questionnaires.

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, employé agréé, conjoint ou mère elle-même. Ces données ont été regroupées en 4 catégories : mère / famille / crèche / autre mode de garde.

34 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. Cette variable générée a permis une évaluation de la fréquence des activités entre la mère et l'enfant.

A 5-6 ans, les stimulations de l'enfant au domicile ont été évaluées par une psychologue utilisant trois sous-score de l'échelle Home Observation for the Measurement of the Environment (HOME) : stimulation linguistique, stimulation académique et variété des expérimentations (Caldwell, Bradley, & Education, 1984; Frankenburg & Coons, 1986). Plus les scores étaient élevés plus ils indiquaient un niveau élevé de support cognitif et émotionnel.

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.

Les antécédents de trouble du langage oral chez l'un des deux parents ont également été collectés.

La dépression maternelle pendant la grossesse a été évaluée à partir du questionnaire Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D) entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (un cut-off de 16 a été utilisé pour définir la dépression (Hann, Winter, & Jacobsen, 1999; Morin et al., 2011)). La dépression du post-partum a également été évaluée par le questionnaire Edinburgh Postnatal Depression Scale à 4, 8 et 12 mois (un cut-off de 13 a été utilisé pour définir la dépression (Adouard, Glangeaud-Freudenthal, & Golse, 2005; Teissedre & Chabrol, 2004)) et le CES-D à 3 et 5 ans après l'accouchement (un cut-off de 16 a été utilisé pour définir la dépression).

Le bilinguisme a été évalué par des questionnaires parentaux.

B.3.3. Autres variables à prendre en compte dans les modèles statistiques

Le centre d'accouchement (Poitiers / Nancy) des mères qui ont participé à la cohorte EDEN a été inclus dans les analyse statistique afin de tenir compte des différences potentielles dans les caractéristiques des participants, des structures de soin et de suivi, mais surtout en raison de potentiels cotations différentiels des tests neuropsychologiques.

L'âge exact de passation des tests neuropsychologiques a été pris en compte dans les différents modèles.

B.4. Population incluse dans les analyses

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 renseignée 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 questionnaires parentaux concernant l'enfant à 4, 8 et 12 et 24 mois ont été retournés respectivement par 1638, 1630, 1524 et 1432 familles. Le questionnaire MacArthur à 2 ans était complet pour 1415 enfants. Le questionnaire SDQ des enfants à 3 ans a été réalisé auprès de 1319 enfants et celui à 5-6 ans auprès de 1186 enfants. L'examen neuropsychologique des enfants à 3 ans a été réalisé auprès de 1235 enfants et celui à 5-6 ans auprès de 1122 enfants.

Les caractéristiques des familles et de leurs enfants sont décrites sur la Table 1 de chacune des Etudes N°1 à N°5. Des comparaisons des enfants inclus dans les analyses et ceux exclus sont également présentées dans les Etudes. Globalement, les sujets inclus dans les analyses étaient significativement moins exposés aux différents facteurs influençant négativement le développement cognitif que les sujets exclus des analyses (en raison de données manquantes, de perdus de vue et d'arrêt de participation à l'étude). Ce type d'attrition différentielle est classique dans les études longitudinales et diminue logiquement la puissance statistique des tests sans pour autant biaiser les résultats des analyses de régression. D'autre part, les sujets inclus dans les analyses avaient significativement de meilleures performances cognitives que ceux exclus des analyses. Ce type d'attrition différentielle conduit logiquement à l'exclusion de nombreux sujets présentant des troubles du développement et diminue également la puissance statistique des tests.

En comparaison avec l'enquête nationale menée sur 14,482 femmes ayant accouché en France en 2003 (Blondel, Supernant, Du Mazaubrun, Bréart, & pour la Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales, 2006), les femmes qui ont participé à la cohorte EDEN présentent un niveau socio-économique similaire mais un niveau d'étude plus élevé et ont plus fréquemment une profession (Drouillet et al., 2009).

B.5. Conclusion

La cohorte longitudinale EDEN a permis de mesurer les principaux facteurs environnementaux susceptibles d'influencer le développement cognitif de l'enfant ainsi que de nombreuses dimensions cognitives tout au long de la période préscolaire. Ces données permettront de répondre aux questions de recherche qui seront traités dans la *section C*.

Figure B.1. Recueil des données de la cohorte EDEN jusqu'à 1 an.

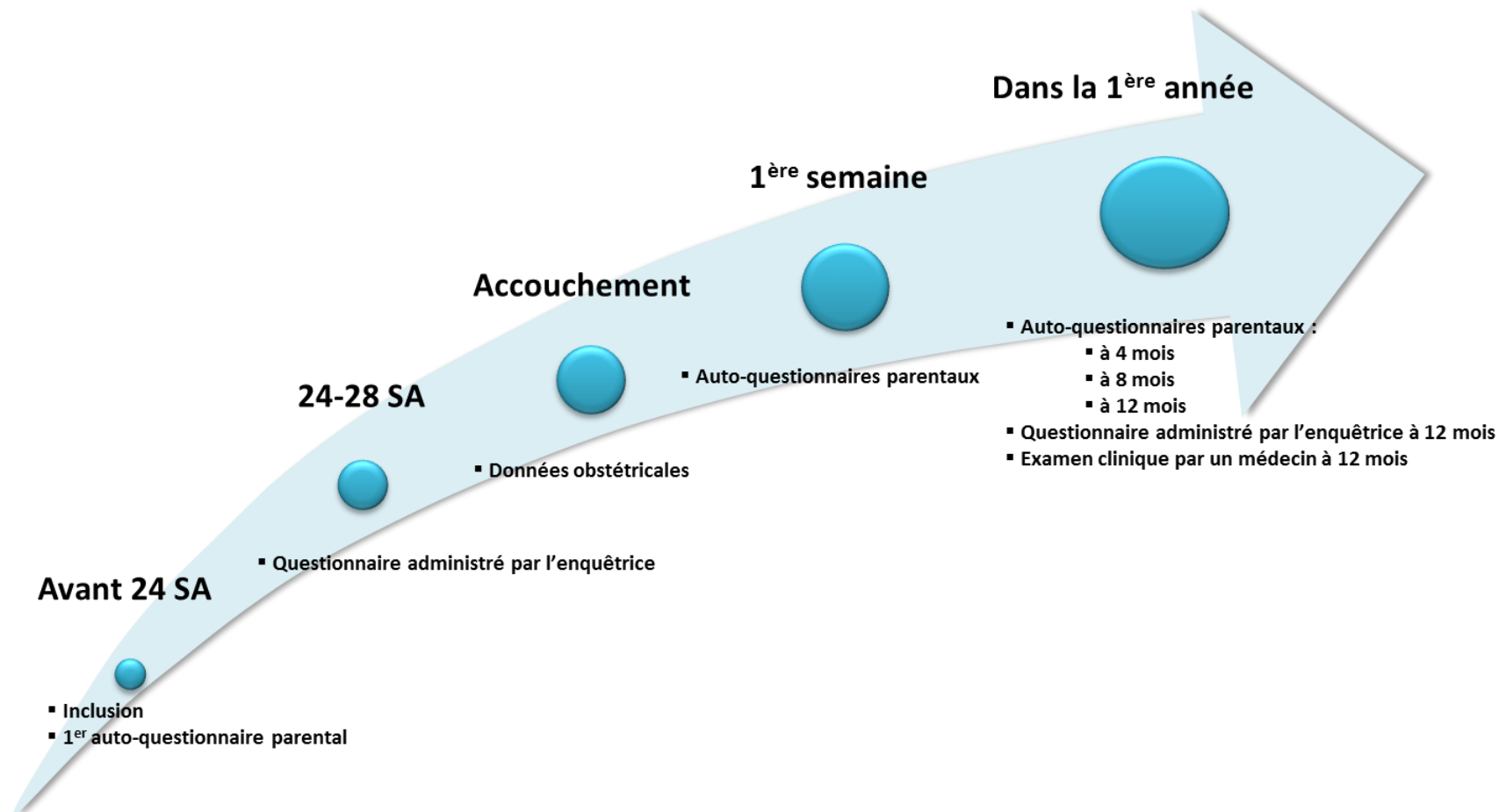


Figure B.2. Recueil des données de suivi des enfants de la cohorte EDEN de 1 à 5-6 ans.

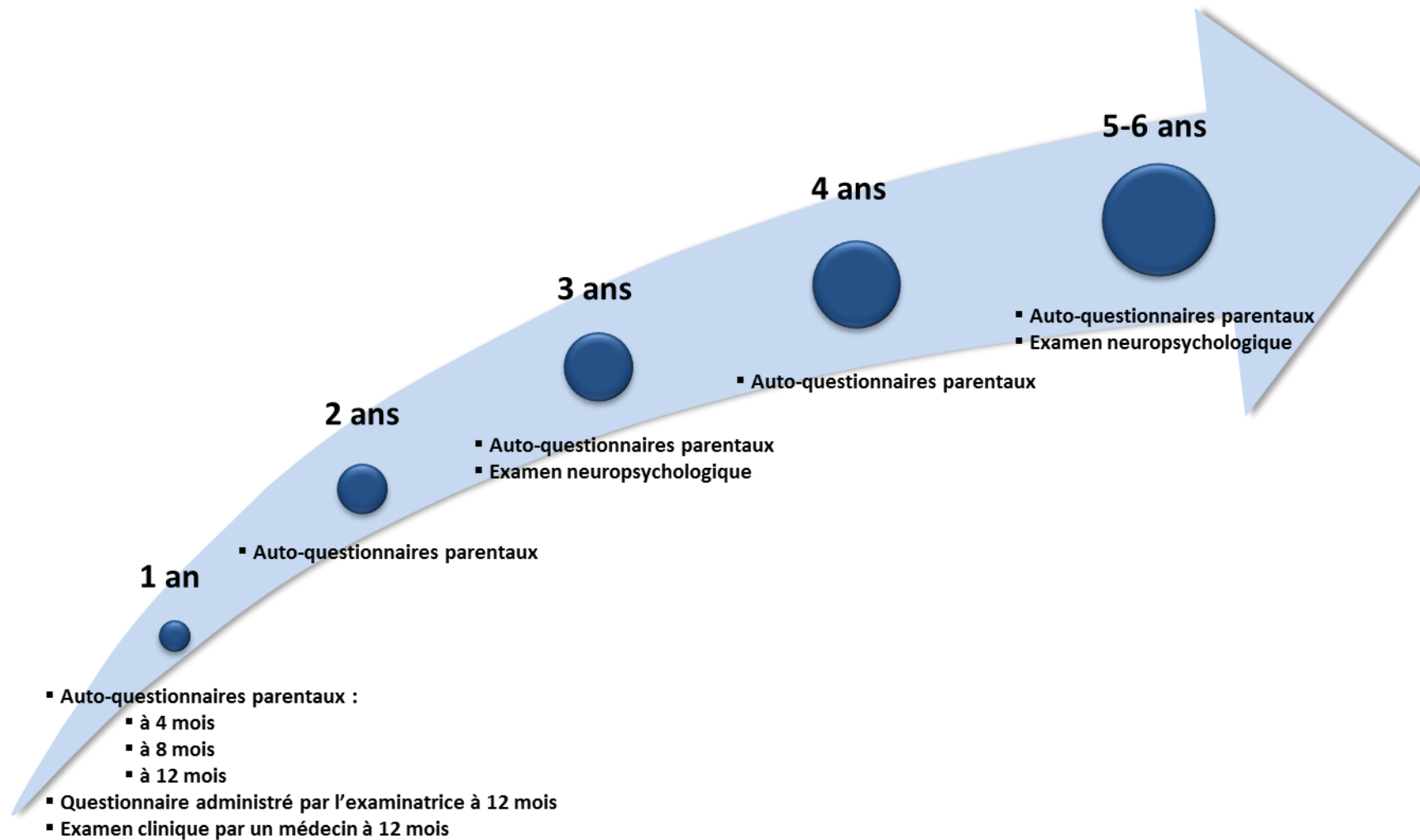


Tableau B.1. Description des tests neuropsychologiques réalisés à 3 et 5-6 ans.

Age	Tests neuropsychologiques	Domaine cognitif mesurés	Moyenne	E.T	Min.	Max.
3 ans	Fluence verbale	Le vocabulaire expressif et l'accès lexical	6.9	3.9	0	22
	Répétition de mots/pseudomots	Les compétences phonologiques et la mémoire à court terme	7.6	3.2	0	12
	Répétition de phrases	Les compétences syntaxiques et la mémoire à court terme	7.2	3.3	0	19
	Dénomination	Le vocabulaire expressif	7.0	1.9	0	10
	Compréhension de consignes	La compréhension et les compétences syntaxiques	8.5	3.0	0	13
5-6 ans	QI verbal	L'Intelligence verbale, les connaissances conceptuelles et le vocabulaire	106.6	14.2	44	147
	QI performance	L'Intelligence non-verbal, la perception visuo-spatiale et les coordinations motrices	99.3	13.8	48	144
	QI total	Les compétences cognitives générales	103.0	13.6	41	142
	Information	La compréhension du langage, les connaissances conceptuelles et les capacités expressives	25.0	3.0	12	32
	Vocabulaire	Le vocabulaire réceptif, les connaissances conceptuelles et les capacités expressives	23.6	5.7	5	40
	Raisonnement verbal	La compréhension du langage, les connaissances conceptuelles et les capacités de raisonnement	16.1	4.7	0	27
	Cubes	la formation de concepts non-verbaux, la perception visuo-spatiale et les coordinations motrices	28.1	3.7	16	40
	Matrice	la formation de concepts non-verbaux, la perception visuo-spatiale	15.4	3.9	5	28
	Identification de concept	Les compétences en raisonnement abstrait.	14.3	3.9	2	25
	Répétition de pseudomots	Les compétences phonologiques et la mémoire à court terme	28.0	8.1	5	45
	Répétition de phrases	Les compétences syntaxiques et la mémoire à court terme	15.4	4.1	2	28
	Copie de figure	La perception visuo-spatiale et les coordinations motrices	41.1	7.6	15	58
	NKT1	les compétences en mathématiques	7.0	3.4	0	13
	PMT-5 (temps ; inversé)	Les habiletés manuelles	-28.2	5.2	-51	-18

Tableau B.2. Corrélation (Pearson) entre les mesures du développement cognitif à 2, 3 et 5-6 ans.

2 ans	Score au questionnaire MacArthur	v1	5-6 ans	QI verbal	v12	5-6 ans	Score SDQ Difficultés émotionnelles	v26
3 ans	Fluence verbale	v2		QI performance	v13		Score SDQ Difficultés comportementales	v27
	Répétition de mots/pseudomots	v3		QI total	v14		Score SDQ Inattention/Hyperactivité	v28
	Répétition de phrases	v4		Information	v15		Score SDQ difficultés relationnelles	v29
	Dénomination	v5		Vocabulaire	v16		Score SDQ comportements pro-sociaux	v30
	Compréhension de consignes	v6		Raisonnement verbal	v17			
	Score SDQ Difficultés émotionnelles	v7		Cubes	v18			
	Score SDQ Problèmes de comportement	v8		Matrice	v19			
	Score SDQ Inattention/Hyperactivité	v9		Identification de concept	v20			
	Score SDQ Difficultés relationnelles	v10		Répétition de pseudomots	v21			
	Score SDQ Comportements pro-sociaux	v11		Répétition de phrases	v22			
				Copie de figure	v23			
				NKT1	v24			
				PMT-5 (inversé)	v25			

	v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12	v13	v14	v15	v16	v17	v18	v19	v20	v21	v22	v23	v24	v25	v26	v27	v28	v29
v1																													
v2	0.39																												
v3	0.57	0.39																											
v4	0.43	0.45	0.43																										
v5	0.41	0.38	0.43	0.43																									
v6	0.41	0.41	0.37	0.44	0.48																								
v7	0.03	0.02	0.06	-0.02	0.05	0.04																							
v8	-0.05	-0.06	-0.08	-0.09	-0.08	-0.10	0.17																						
v9	-0.12	-0.11	-0.10	-0.21	-0.14	-0.18	0.15	0.42																					
v10	-0.11	-0.05	-0.09	-0.11	-0.14	-0.08	0.28	0.17	0.07																				
v11	0.11	0.12	0.10	0.13	0.08	0.10	-0.10	-0.36	-0.28	-0.28																			
v12	0.45	0.46	0.39	0.48	0.49	0.52	-0.01	-0.13	-0.18	-0.09	0.11																		
v13	0.26	0.22	0.18	0.26	0.29	0.36	-0.06	-0.12	-0.21	-0.05	0.08	0.49																	
v14	0.42	0.40	0.35	0.42	0.45	0.50	-0.02	-0.13	-0.22	-0.09	0.10	0.85	0.84																
v15	0.44	0.39	0.38	0.42	0.49	0.49	0.01	-0.15	-0.18	-0.09	0.09	0.84	0.42	0.72															
v16	0.34	0.38	0.29	0.38	0.34	0.37	0.01	-0.08	-0.12	-0.06	0.08	0.85	0.36	0.69	0.58														
v17	0.43	0.43	0.37	0.46	0.47	0.51	-0.01	-0.13	-0.18	-0.10	0.11	0.86	0.47	0.77	0.70	0.63													
v18	0.20	0.15	0.13	0.19	0.19	0.24	-0.03	-0.10	-0.17	-0.03	0.04	0.35	0.74	0.62	0.36	0.26	0.36												
v19	0.17	0.14	0.13	0.16	0.19	0.25	-0.05	-0.07	-0.13	0.00	0.02	0.35	0.75	0.61	0.28	0.28	0.34	0.43											
v20	0.20	0.17	0.14	0.23	0.22	0.29	-0.01	-0.09	-0.15	-0.07	0.10	0.36	0.69	0.59	0.32	0.31	0.37	0.33	0.26										
v21	0.45	0.29	0.49	0.46	0.30	0.31	0.04	-0.04	-0.11	-0.02	0.06	0.49	0.26	0.44	0.47	0.40	0.45	0.23	0.16	0.23									
v22	0.46	0.39	0.41	0.57	0.40	0.44	0.01	-0.11	-0.19	-0.09	0.08	0.64	0.38	0.58	0.59	0.51	0.60	0.30	0.29	0.27	0.61								
v23	0.19	0.13	0.21	0.18	0.20	0.21	0.04	-0.08	-0.14	-0.02	0.03	0.25	0.40	0.40	0.31	0.16	0.28	0.43	0.26	0.29	0.26	0.21							
v24	0.29	0.29	0.25	0.38	0.28	0.40	0.02	-0.11	-0.17	-0.06	0.06	0.51	0.46	0.56	0.48	0.41	0.49	0.35	0.35	0.36	0.33	0.49	0.24						
v25	0.11	0.02	0.14	0.06	0.16	0.05	0.04	-0.05	-0.04	-0.09	0.08	0.12	0.17	0.20	0.19	0.07	0.14	0.21	0.05	0.18	0.19	0.07	0.35	0.08					
v26	0.03	0.01	0.04	-0.04	-0.05	0.02	0.46	0.15	0.15	0.27	-0.09	-0.04	-0.07	-0.06	-0.04	-0.03	-0.05	-0.01	-0.06	-0.06	-0.03	-0.08	0.03	-0.03	-0.01				
v27	-0.07	-0.11	-0.05	-0.11	-0.09	-0.14	0.11	0.57	0.34	0.16	-0.22	-0.12	-0.11	-0.14	-0.14	-0.09	-0.13	-0.06	-0.09	-0.12	-0.04	-0.11	-0.10	-0.10	-0.07	0.20			
v28	-0.17	-0.15	-0.12	-0.24	-0.20	-0.24	0.09	0.34	0.59	0.07	-0.18	-0.24	-0.22	-0.27	-0.26	-0.17	-0.23	-0.16	-0.17	-0.17	-0.15	-0.24	-0.15	-0.20	-0.05	0.19	0.47		
v29	-0.09	-0.09	-0.08	-0.11	-0.13	-0.11	0.18	0.14	0.12	0.42	-0.15	-0.11	-0.07	-0.11	-0.08	-0.08	-0.13	0.01	-0.06	-0.09	-0.07	-0.09	-0.05	-0.07	-0.08	0.30	0.25	0.21	
v30	0.12	0.08	0.07	0.09	0.09	0.08	-0.12	-0.24	-0.17	-0.24	0.45	0.11	0.05	0.10	0.09	0.09	0.10	0.00	0.03	0.09	0.04	0.08	0.05	0.05	0.06	-0.09	-0.39	-0.27	-0.30

En orange p < 0.01. En jaune p < 0.05.



Etude N°1. Predicting changes in language skills between 2 and 3 years in the EDEN mother-child cohort

Hugo Peyre^{1,2}, MD, Jonathan Y. Bernard^{3,4}, PhD, Anne Forhan^{3,4}, MPH, Marie-Aline Charles^{3,4}, MD, PhD, Maria De Agostini^{3,4}, PhD, Barbara Heude^{3,4}, PhD, Franck Ramus¹, PhD, on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group.

1 Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique, Ecole Normale Supérieure, CNRS, EHESS, Paris, France.

2 Hôpital Robert Debré, Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, APHP, Paris, France.

3 Inserm, Centre for research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Epidemiology of diabetes and renal diseases lifelong approach team, F-94807, Villejuif, France.

4 University Paris-Sud, UMRS 1018, F-94807, Villejuif, France.

Abstract

Objective: To examine the factors predicting changes in language skills between 2 and 3 years. **Methods:** By using longitudinal data concerning 1002 children from the EDEN study, linear regression was used to predict 3-year language performance from 2-year language performance and the risk factors associated with language delays. Logistic regressions were performed to examine two change trajectories: children who fall below the 10th percentile of language skills between 2 and 3 years (declining trajectory), and those who rose above the 10th percentile (resilient trajectory). **Results:** The final linear model accounted for 43% of the variance in 3-year language scores, with 2-year language scores accounting for 22%. Exposure to alcohol during pregnancy, earlier birth term, lower level of parental education and lower frequency of maternal stimulation were associated with the declining trajectory. Breastfeeding was associated with the resilient trajectory. **Conclusions:** This study provides a better understanding of the natural history of early language delays by identifying biological and social factors that predict changes in language skills between the ages of 2 and 3 years.

For some children, a very limited expressive vocabulary at 2 years is the first indication of a persistent language impairment (Rice, Taylor, & Zubrick, 2008). Early identification of these children could lead to effective interventions to improve their social integration and academic performance (Law, Garrett, & Nye, 2003). However, several longitudinal studies have reported that language skills in toddlerhood only poorly predict subsequent language outcome (Bishop et al., 2003; P. S. Dale et al., 2003; Heidi M Feldman et al., 2005; Henrichs et al., 2011; Law et al., 2012; Reilly et al., 2010; Zubrick, Taylor, Rice, & Slegers, 2007). Even when the biological and environmental factors typically associated with language delays were added in the models, the prediction accuracy was low.

In a large Dutch sample, Henrichs et al. (Henrichs et al., 2011) reported that the receiver operating characteristic (ROC) curve using CDI-N (Dutch version of the MacArthur-Bates Communicative Development Inventory) expressive vocabulary scores at 18 months to predict LDS (Language Development Survey ; expressive vocabulary skills) delay status at 30 months had an Area Under the Curve (AUC) of 0.74, indicating only moderate predictive value. In a small study including 113 children, Feldman et al. (Heidi M Feldman et al., 2005) reported slightly higher AUC (0.79) between CDI scores at 2 and 3 years. In the Generation R study (Henrichs et al., 2011), most children delayed at 18 months on the CDI-N scored in the normal range at 30 months on the LDS (positive predictive value = 29%) and most children delayed at 30 months had not scored below the 10th percentile at 18 months (sensitivity = 30%). These findings are similar to those of Westerlund, Berglund, & Eriksson (2006), who reported that the positive predictive value from the Swedish version of the CDI at 18 months was only 17.6% and that half the children delayed at 3 years of age had not been delayed at 18 months. (P. S. Dale et al., 2003) and (Heidi M Feldman et al., 2005) reported higher positive predictive values (44% and 64%, respectively) and sensitivity (39% and 50%, respectively) when language delay at 2 and 3 years of age were cross-tabulated, yet more than half the children with an expressive language delay at 3 years of age in these studies had not been delayed at 2 years of age.

The picture improves only slightly when taking into account factors typically associated with language delays. In the Generation R study (Henrichs et al., 2011), when maternal age and education, marital status, family income, child ethnicity, parenting stress, gestational age, birth weight, child gender and age and 18-months vocabulary scores were used in a linear regression to predict LDS scores at 30 months, the model accounted for only 17.7% of the variance, with 18-months vocabulary scores accounting for 11.5%.

In the Early Language in Victoria Study (Reilly et al., 2010), when relying on both earlier measures of language at 2 years and the risk factors typically associated with language delays, statistical models predicted 30.4% of the variance of expressive language skills at 4 years, with late talking status at 2 years accounting for 9.5%. Reilly et al. (2010) also investigate the extent to which the effects of various risk factors vary across development. Biological influences on language outcomes were found to be strong at 2 years, but social disadvantage became increasingly important at age 4.

In sum, although many children show a discontinuity in the development of their language skills between 2 and 3 years, early communication was the best predictor of subsequent language functioning. Because of this discontinuity, the identification of the factors predicting trajectory changes, that is, children whose language performances vary between two time points (*i.e.*, those who fall below the 10th percentile of language skills between two time points: the declining trajectory, and those who rose above the 10th percentile: the resilient trajectory) raise particular interest. In an article using data from children ($n = 13,016$) of the Millennium Cohort Study by Law et al. (2012), children were categorized into four groups: a Typical Language (TL) group scoring within normal limits at both times points; an Increasingly Vulnerable Language (IVL) group with a score below the norm only at the second time point; a Resilient Language (RL) group with a score below the norm only at the first time point and a Consistently Low Language (CLL) group with language delay with a score below the norm at both time points. Law et al. (2012) examined changes in language skills between 3 and 5 years. Among other results, that study indicated that a higher educational level of the mother was associated with the resilient trajectory (*i.e.*, maternal education significantly distinguished CLL and RL groups). Between 18 and 30 months, the risk factors associated with the declining trajectory have been specifically studied by (Henrichs et al., 2011). Children in the IVL group were more likely to have mothers with younger ages and a low educational level, and to come from families with non-western parents and more parenting stress than children in the TL group. That study also reported that children in the RL group (called late bloomers) were more likely to have mothers with older ages, to come from families with non-western parents and to have lower gestational ages than children in the TL group.

In the present study, we examine the factors that predict change in language skills in a large sample of children between 2 and 3 years of age. In 2006, the US Preventive Services Task

Force review examined the predictors of speech and language delays in preschool-aged children (Nelson et al., 2006). The most consistently reported risk factors included a family history of speech and language delay, male gender, and perinatal factors. Other risk factors reported less consistently included educational levels of the mother and father, birth order, and family size. In the present study, we also considered tobacco and alcohol consumption during pregnancy, maternal age at birth and breastfeeding because they are well established determinants of cognitive development (Bernard et al., 2013; Farah et al., 2008; C. O’Leary, Zubrick, Taylor, Dixon, & Bower, 2009; Whitehouse, Robinson, Li, & Oddy, 2011).

We specifically aimed to address the following questions:

Question 1: To what extent can language skills at 3 years be predicted from language skills at 2 years and from typical risk factors? As reported by previous studies, we expect language skills at 2 years to only poorly predict language skills at 3 years (sensitivity < 50%), and we expect a statistical model relying on language score at 2 years and the risk factors typically associated with language delays to predict no more than 50% of the variance of language scores at 3 years, with language scores at 2 years explaining a large amount of this variance.

Question 2: What are the major risk factors associated with changes in language skills between 2 and 3 years? In particular, what are the risk factors differentiating children whose performance changes over time, *i.e.* showing resilient or increasingly vulnerable language, from those whose performance remains stable (consistently low and typical language respectively)?

Method

Data source

Mother-child pairs were recruited as part of the EDEN prospective mother-child cohort study (<http://eden.vjf.inserm.fr>). The primary aim of the EDEN cohort was to identify prenatal and early postnatal nutritional, environmental and social determinants associated with children's health and their normal and pathological development. Pregnant women seen for a prenatal visit at the departments of Obstetrics and Gynecology of the University Hospitals of Nancy and Poitiers before their twenty-fourth week of amenorrhea were invited to participate. Exclusion criteria were personal history of diabetes, multiple pregnancies, intention to deliver outside the university hospital or to move out of the study region within the next 3 years, and

inability to speak French. The participation rate among eligible women was estimated to be 55%. Enrolment started in February 2003 in Poitiers and in September 2003 in Nancy; it lasted 27 months in each center and allowed the inclusion of 2002 women. Compared to the national perinatal survey carried out on 14,482 women who delivered in France in 2003 (Blondel, Supernant, Du Mazaubrun, & Breart, 2006), women included in the EDEN study had similar socio-demographic characteristics except that they were more educated and more often employed (details of the EDEN study protocol have been described in Drouillet et al., 2009).

A very broad range of data on each child's environment and development were collected from obstetrical records, questionnaire and neuropsychological tests (Drouillet et al., 2009).

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.

Of the 2002 singleton pregnant women participating in the EDEN prospective mother-child cohort study, 1002 children were included in the analysis (**Table 1** and **Figure 1**).

Variables

Risk factors

Child factors

In the EDEN cohort, gender, gestational age and birth weight were collected from obstetrical records. Of the 1002 children included in the analysis, 52% were male and 48% were female. Mean ($\pm$ SD) birth weight and birth term were 3.3 ($\pm$ 0.49) kg and 39.3 ($\pm$ 1.65) years respectively.

Mother factors

Mothers completed questionnaires on maternal age at birth and alcohol and tobacco consumption during pregnancy. In our sample, mean maternal age at birth was 29.5 ($\pm$ 4.7) years, 8% of the mothers reported more than 3 units of alcohol per week during pregnancy and 21% reported tobacco consumption during pregnancy.

Family history of speech and language delay

Mothers and fathers completed questionnaires on history of speech and language delay. 12% of the children included in the analysis had at least one parent with a history of speech and language delay.

Breastfeeding

Of the 1002 children included in the analysis, 73% were breastfed for at least 3 days (breastfeeding initiation) and the mean duration of breastfeeding (including both partial and exclusive breastfeeding) was 4.7 ($\pm$ 3.7) weeks.

Child environmental factors

Mothers and fathers completed questionnaires on family income during pregnancy (> 3000 euros/months vs. 2300 to 3000 euros/months vs. < 2300 euros/months), parental education (mean of maternal and paternal school years) and the child's caretaker (mothers reported the main caretaker in the 2-year questionnaire: mother, family (father, grandparents), nursery and others (child minder, neighbor)). We further included an estimate of maternal cognitive stimulation (by averaging the weekly frequencies of storytelling, singing and playing with the child, as reported by mothers at 2 and 3 years). Birth order (number of older siblings in three classes: 0, 1 or more than 1), bilingualism (yes vs. no), the child's entry to pre-elementary school (yes vs. no; and the date of the child's entry to pre-elementary school if applicable) and the recruitment center were also considered in the analysis. Descriptive statistics of the participants are shown in **Table 1**.

Language Measures

2 year-old Language Measure

At 24 months of age, parents completed the short French version of the MacArthur-Bates Communicative Development Inventory [CDI-2] (S Kern, 2003; S Kern, Langue, Zesiger, & Bovet, 2010). Parents were asked to indicate from a list of 100 words if their child could say the word spontaneously (expressive vocabulary). Scores are the number of words produced by the child. The psychometric properties of the short French version of the MacArthur-Bates Communicative Development Inventory at 24 months have been analyzed by Kern et al. (S Kern et al., 2010), showing high test-retest reliability and strong associations with the corresponding scores from the complete version.

3 year-old Language Measures

Trained psychologists individually assessed each child at 3 years by using neuropsychological tests from the ELOLA (*Evaluation du Langage Oral de L'enfant Aphasique*) (De Agostini et al., 1998) and NEPSY (*A Developmental NeuroPSYchological Assessment*) (Kemp et al., 2001; Korkman M et al., 2003) batteries.

Five tests were used:

Semantic fluency (ELOLA), which was scored as the sum of the number of animals named in one minute and of the number of objects named in one minute. As can be seen in **Table 1**, the mean score on the Semantic fluency test was 6.83 words (± 3.94).

Word and nonword repetition (ELOLA), scored as the number of words (6 items) and nonwords (6 items) repeated correctly. In our sample, the mean score on the Word and nonword repetition test was 7.60 words (± 3.24).

Sentence comprehension (NEPSY), a sentence comprehension task requiring pointing at one amongst 8 pictures, was scored as the number of correct answers (13 items, *e.g.*, “montre-moi un grand lapin” [“show me a large rabbit”]). The mean score on this test was 8.63 (± 2.96).

Sentence repetition (NEPSY) scored as the number of sentences (17 items, *e.g.*, “dors bien” [“sleep well”]) repeated correctly. The mean score on this test was 7.21 (± 3.35).

Picture naming (ELOLA), scored as the number of pictures named correctly (10 items, *e.g.*, “cheval” [“horse”]). The mean score on this test was 7.04 (± 1.32).

Since an exploratory factor analysis of the 5 variables yielded a single factor (first factor eigenvalue = 2.63; second factor eigenvalue = 0.65) explaining 53% of the total variance and having similar loadings on all variables (Semantic fluency = 0.52, Word and nonword repetition = 0.50, Sentence comprehension = 0.53, Sentence repetition = 0.57, Picture naming = 0.52), a single language component (LC-3) representing language skills at 3 years was calculated as the mean of the five scores (each score was first converted into a z-score in order for each test to have the same weight) (**Table 1**). The skewness (0.37) and kurtosis (0.17) of LC-3 indicate a normal distribution.

LC-3 was calculated if the number of missing scores was less than or equal to three ; this inclusive strategy is justified by the fact that for three out of five tests, the data were not missing at random, *i.e.*, children with missing scores had significantly lower language performance (similar results were found by (Mäntynen, Poikkeus, Ahonen, Aro, & Korkman, 2001)).

Because measures were not taken exactly on each child's birthday (mean age: 24.26 ± 0.81 and 38.05 ± 0.81 months for CDI-2 and LC-3 respectively), both scores were linearly

corrected for the actual age of the child (children had an average increase of about 5 words per month on the 2 year-old language measure and 0.16 standard deviation per month on the 3 year-old language measure).

We defined children as being language-delayed if they were below the 10th percentile (on CDI-2 or on LC-3); this arbitrary cut-off is in line with previous research (P. S. Dale et al., 2003; Henrichs et al., 2011).

Exclusion criteria

The population includes all children without previously known conditions associated with speech and language delay, such as hearing and neurological impairments (**Figure 1**).

Attrition analysis of the children without exclusion criteria (see **Supplementary Table**)

In this longitudinal study, the attrition rates were 29% at 2 years and 36% at 3 years.

Similar attrition and missing data rates were reported by Henrichs et al. (Henrichs et al., 2011). In the Generation R Study, 29% of the children who had vocabulary scores at 2 years had missing language scores at 30 months; in our study this rate was 26%.

Compared to the 1031 children whose language scores at both ages were available, the 370 children with LC-3 only missing (due to attrition as well as other mechanisms) differed in several determinants of language skills. In particular, they were more likely to have a family history of language delay ($p < 0.001$) and they were less likely to attend school at 3 years ($p < 0.001$); Moreover, they showed significantly lower language skills at 2 years ($p = 0.004$). Compared to the 1401 children whose language scores at 2 years were available (CDI-2), the 485 children who had missing CDI-2 also differ in several determinants of language skills. In particular, their mothers were younger ($p < 0.001$), more likely to smoke during pregnancy ($p < 0.001$), and their parents had lower family income ($p < 0.001$) and lower educational level ($p < 0.001$). Moreover, they were less likely to be the eldest child of the family and had a lower frequency of maternal stimulation during the first 2 years.

In the Generation R Study, Henrichs et al. (Henrichs et al., 2011) also found evidence of some selective bias due to missing data (*e.g.*, compare to children with vocabulary scores at both ages, children who had missing language scores at 30 months were more likely to have a lower birth weight and less likely to have mothers with high levels of education).

Statistical analysis

Question 1: Prediction of language skills at 3 years.

First, languages measures (CDI-2 and LC-3) were analyzed as quantitative variables. An estimation of the coefficient of determination (R^2) was conducted in three linear regression models: models A1 and A2: with CDI-2 and LC-3 (respectively) as the dependent variable and the risk factors as independent variables; model A3: with LC-3 as the dependent variable and CDI-2 and the risk factors as independent variables.

Second, prediction of language delay at 3 years given language level at 2 years was assessed by examining sensitivity and specificity (CDI-2 as binary variable) and area under the ROC curve (CDI-2 as continuous variable).

Question 2: Risk factors associated with changes in language skills between 2 and 3 years.

First, the risk factors associated with changes in language skills were examined in the model A3 described above.

Second, four patterns of change were determined following Law et al. (2012): a Typical Language group (TL) scoring within normal limits at both 2 and 3 years; an Increasingly Vulnerable Language (IVL) group with typical development at 2 years but language delay by 3 years; a Resilient Language (RL) group with language delay at 2 years but not anymore at 3 years; and a Consistently Low Language (CLL) group with language delay at both time points. Logistic regressions were performed to examine risk factors associated with two change profiles (RL group compared to CLL group [model B1] and IVL group compared to TL group [model B2]). Variables that showed some evidence ($p < 0.15$) of univariate association with the change trajectories were entered into the multiple logistic regression models. The significance threshold for removing variables was set at 0.15 (backward stepwise selection).

All statistical analyses were performed using SAS 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Question 1: Table 2 shows the results of the regression analyses for the CDI-2 (model A1) and the LC-3 (model A2). Variance explained by risk factors increased slightly between 2 years (15.6%) [model A1] and 3 years (21%) [model A2], suggesting that these risk factors helped explain more variation in language skills at 3 years than at 2 years. The addition of CDI-2 to model A2 increased the variance of LC-3 explained from 21% to 43.4% [model A3]. Factors associated with both CDI-2 and LC-3 included gender, breastfeeding initiation, birth

term, child's caretaker and frequency of maternal stimulation. Alcohol consumption was also significantly associated with CDI-2 only; family history of language delay; parental education and pre-elementary schooling were associated with LC-3 only.

Sensitivity of the CDI-2 to predict delayed children at 3 years was 41.0%, the positive predictive value of the CDI-2 to predict delayed children at 3 years was also 41.0% and the AUC = 0.85 (95% CI: 0.81-0.88).

Question 2: While most risk factors had a significant influence on language skills at 2 and at 3 years [models A1 and A2], only some risk factors had an influence between 2 and 3 years: once language level at 2 years was known, only male gender ($p = 0.001$), income ($p = 0.04$), level of parental education ($p < 0.001$) and frequency of maternal stimulation ($p = 0.02$) explained additional variance at 3 years [model A3].

There were 41 children in the Consistently Low Language (CLL) group, 59 in the Resilient Language (RL) group, 59 in the Increasingly Vulnerable Language (IVL) group and 843 in the Typical Language (TL) group (**Table 1**). Model B1 indicated that only breastfeeding distinguished between RL and CLL groups (OR = 3.75; IC-95% [1.60-8.78]; p -value = 0.002) (**Table 3**). In the RL group 75% were breastfed ($n = 44$; among these children, the mean breastfeeding duration = 4.15 (± 3.35)) whereas in the CLL group, only 44% were breastfed ($n = 18$; mean breastfeeding duration = 4.69 (± 4.19)). In model B2, alcohol consumption during pregnancy (OR = 2.29; IC-95% [1.04-5.02] ; $p = 0.04$), birth term (OR = 0.81; IC-95% [0.71-0.93]; $p < 0.001$), parental education (OR = 0.76; IC-95% [0.67-0.87]; $p < 0.001$) and frequency of maternal stimulation (OR = 0.52; IC-95% [0.37-0.75]; $p = 0.001$) significantly differentiated between IVL and TL groups.

Discussion

With respect to our first question, our ability to predict language skills at 3 years remains limited. Indeed, linear models including a measure of language at 2 years and the main risk factors predict only 43% of the variance of language at 3 years, with CDI-2 scores at 2 years accounting for 22%. Our estimates of the variance explained are higher than those found in the Generation R study (the model accounted for only 18% of the variance of LDS scores at 30 months, with 18-months vocabulary scores accounting for 12%) and in the Early Language in Victoria Study (30% of the variance of expressive language skills at 4 years was explained by the model, with late talking status at 2 years accounting for 10%), but this may be at least partly explained by the shorter lag between the two time points in our study. Although

language skills at 2 years have a fair predictive power of language skills at 3 years, more than half the children with an expressive language delay at 3 years of age had not been delayed at 2 years of age (sensitivity = 41%). Regarding our ability to predict language skills at 3 years from language skills at 2 years, the sensitivity, positive predictive value (41%) and AUC (0.85) were similar to those of (Heidi M Feldman et al., 2005).

In line with those studies, the best predictor of language functioning was found to be early vocabulary (Question 2). Changes in language skills between the ages of 2 and 3 years was influenced by gender (-0.16 SD in male) and several factors related to the child's environment: the level of parental education (+0.08 SD *per year*), income (-0.11 SD and -0.17 SD for incomes < 2300 and between 2300 and 3000 euros/months compared to income > 3000 euros/months) and the frequency of maternal stimulations (+0.09 SD *per unit*).

We also identified risk (and protective) factors differentiating children whose performance changed over time, *i.e.* showing resilient or increasingly vulnerable language, compared to those whose performance remains stable (consistently low and typical language respectively). Children who showed a declining trajectory between 2 and 3 years had increased exposure to alcohol during pregnancy, lower level of parental education, earlier birth term and lower frequency of maternal stimulation. On the other hand, breastfeeding increased the likelihood of having a resilient trajectory. These are all well-known determinants of cognitive development among young children. Less linguistically rich environments have been consistently associated to poorer child language outcomes (Farah et al., 2008). In the Generation R study, (Henrichs et al., 2011) also reported that children who showed a declining trajectory were more likely to have mothers with a low educational level. The effect of alcohol consumption during pregnancy (depending on dose, duration, and pattern of drinking) on the cognitive development of the child is well supported by the scientific literature (Larroque et al., 1995; C. O'Leary et al., 2009). Even in children born after 37 weeks (only 2.2% of the children were born preterm in our sample), associations between birth term and cognitive development have been reported (Yang, Platt, & Kramer, 2010). Many studies have shown that breastfeeding was associated with better language skills in children (Bernard et al., 2013; Whitehouse et al., 2011). In our study, the effects of alcohol consumption during pregnancy, birth term and breastfeeding seem to be partly delayed. These results contrast with the intuitive idea that such biological factors show mostly early influences (*i.e.*, up to 2 years), and that social factors rather have later influences. In fact it is

perfectly possible that some biological factors may show increasing effects when language abilities become more elaborated (*i.e.*, between 2 and 3 years).

The strengths of the EDEN study include its longitudinal design with repeated measurements of language development. Although the language measure at 2 years was based solely on parental report of expressive vocabulary, the measures at 3 years were made by trained clinicians using several tests tapping multiple relevant dimensions of language (vocabulary, phonology, syntax). Whereas the richness of the 3-year-old measures is a strength, the qualitative differences between language measures at the two time points is a limitation, thus estimates of the increase of variance explained by risk factors between 2 and 3 years needs to be interpreted cautiously. There was also evidence for some selective bias due to missing data; indeed, children whose data were available at both ages had better language skills at 2 years and fewer risk factors for language delay than children with missing LC-3 or CDI-2 (see **Supplementary Table**). Such a bias reduces the variance of our sample and therefore the statistical power of our analysis.

Our ability to predict which toddlers have language delay at 3 years remains modest at best. As language skills are still unstable after 3 years (as shown by the study of Law et al. (2012)), analyses of language measures acquired in the EDEN study at 5 years and later ages will be important to further refine our understanding of the trajectories of language development. Future research is also needed to identify the age period in which population-wide screenings for language problems are the most useful.

Table 1 (Etude N°1): Summary statistics of the participating children [mean (SD) or N (%)].

	Sample of Analysis (N = 1002)	Typical Language group (N = 843)	Resilient Language group (N = 59)	Increasingly Vulnerable Language group (N = 59)	Consistently Low Language group (N = 41)
Child					
Male gender, <i>N (%)</i>	520 (52)	423 (50)	39 (66)	33 (56)	25 (61)
Birth weight, <i>kg</i>	3.30 (0.49)	3.31 (0.47)	3.36 (0.50)	3.17 (0.54)	3.24 (0.58)
Birth term, <i>weeks</i>	39.30 (1.65)	38.93 (2.17)	38.69 (2.04)	39.17 (1.99)	39.37 (1.55)
Mother					
Maternal age at birth of child, <i>years</i>	29.52 (4.67)	29.49 (4.72)	30.49 (4.41)	28.83 (4.38)	29.73 (4.35)
Alcohol during pregnancy (>3 units/week), <i>N (%)</i>	79 (8)	61 (7)	7 (12)	9 (15)	2 (5)
Tobacco during pregnancy, <i>N (%)</i>	209 (21)	171 (20)	13 (22)	16 (27)	9 (22)
Family history of language delay, <i>N (%)</i>	121 (12)	93 (11)	8 (14)	12 (20)	8 (20)
Breastfeeding					
Initiation, <i>N (%)</i>	731 (73)	630 (75)	44 (75)	39 (66)	18 (44)
Duration, <i>months</i>	4.71 (3.74)	4.81 (3.75)	4.15 (3.65)	3.87 (3.41)	4.45 (4.20)
Child's environment					
Household income (euros), <i>N (%)</i>					
<2300	403 (40)	318 (38)	26 (44)	34 (58)	25 (61)
2300-3000	298 (30)	258 (31)	14 (24)	15 (25)	11 (27)
>3000	301 (30)	267 (32)	19 (32)	10 (17)	5 (12)
Parental education, <i>years</i>	13.70 (2.29)	13.88 (2.26)	13.42 (2.30)	12.40 (1.92)	14.43 (2.18)
Caretaker, <i>N (%)</i>					
Nursery	226 (23)	202 (24)	10 (17)	8 (14)	6 (15)
Other	468 (47)	411 (49)	22 (37)	22 (37)	13 (32)
Family	94 (9)	70 (8)	10 (17)	7 (12)	7 (17)
Mother	214 (21)	160 (19)	17 (29)	22 (37)	15 (37)
Number of older siblings, <i>N (%)</i>					
0	489 (49)	434 (51)	21 (36)	21 (36)	13 (32)
1	344 (34)	278 (33)	25 (42)	22 (37)	19 (46)
>1	169 (17)	131 (16)	13 (22)	16 (27)	9 (22)
Bilingualism, <i>N (%)</i>	94 (9)	82 (10)	6 (10)	5 (8)	1 (2)
Frequency of maternal stimulation [#]					
between 0-2 years	3.32 (0.72)	3.35 (0.69)	3.23 (0.80)	3.18 (0.77)	2.94 (0.98)
between 2-3 years	3.19 (0.71)	3.25 (0.67)	2.95 (0.79)	2.86 (0.80)	2.83 (0.85)
between 0-3 years	3.26 (0.61)	3.30 (0.58)	3.09 (0.69)	3.02 (0.67)	2.89 (0.81)
Pre-elementary schooled					
Yes, <i>N (%)</i>	676 (67)	584 (69)	29 (49)	36 (61)	27 (66)
School attendance, <i>months</i>	3.14 (3.35)	3.18 (3.28)	2.67 (3.71)	2.54 (3.05)	3.81 (4.32)
Recruitment centre (Poitiers), <i>N (%)</i>	520 (52)	434 (51)	27 (46)	29 (49)	30 (73)
Language measures					
CDI-2	61.03 (28.80)	69.88 (24.21)	13.27 (5.66)	41.19 (17.36)	10.80 (5.52)
LC-3	0.01 (1.01)	0.28 (0.78)	-0.46 (0.59)	-1.84 (0.41)	-2.16 (0.54)
Semantic fluency	6.83 (3.94)	7.54 (3.67)	4.87 (3.31)	1.79 (2.07)	1.44 (1.59)
Word and nonword repetition	7.60 (3.24)	8.37 (2.64)	5.48 (3.37)	2.89 (2.31)	1.68 (1.98)
Sentence comprehension	8.63 (2.96)	9.17 (2.61)	8.17 (2.46)	4.46 (2.49)	4.10 (2.26)
Sentence repetition	7.21 (3.35)	7.80 (3.12)	5.75 (2.69)	3.23 (2.08)	2.38 (1.75)
Picture naming	7.04 (1.32)	7.40 (1.52)	6.92 (1.29)	4.31 (1.67)	3.73 (1.78)

[#] On a scale of 1 (shared activities less than once per week) to 5 (shared activities nearly every day). The frequency of maternal stimulation between 0 and 3 years correspond to the average of this measure between 0 and 2 years and between 2 and 3 years.

Abbreviations: CDI-2: MacArthur Communicative Development Inventory at 2 years. LC-3: Language component at 3 years. SD: Standard deviation.

Table 2 (Etude N°1): Factors predicting language performance at 2, 3 and between 2 and 3 years (N=1002).

<i>Dependent variable</i> <i>Independent variables</i>		Model A1		Model A2		Model A3	
		CDI-2		LC-3		LC-3	
		Risk factors R ² = 15.6 %		Risk factors R ² = 21.0 %		CDI-2 and risk factors R ² = 43.4 %	
		β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Child							
	Male gender	-7.55	<0.001	-0.30	<0.001	-0.16	0.001
	Birth weight, <i>kg</i>	2.53	0.3	0.12	0.1	0.09	0.2
	Birth term, <i>weeks</i>	1.81	0.005	0.05	0.03	0.01	0.47
Mother							
	Maternal age at birth of child, <i>years</i>	-0.12	0.6	0.01	0.3	0.01	0.08
	Alcohol during pregnancy (>3 units/week)	-6.07	<0.001	-0.13	0.2	-0.03	0.8
	Tobacco during pregnancy	1.11	0.6	-0.01	0.9	-0.01	0.6
Family history of language delay		-4.98	0.06	-0.19	0.03	-0.10	0.2
Breastfeeding Initiation		4.86	0.02	0.15	0.03	0.06	0.3
Child's environment							
	Household income (euros)		0.3		0.1		0.04
	<2300	-2.22		-0.16		-0.11	
	2300-3000	1.40		-0.16		-0.17	
	>3000	<i>ref.</i>		<i>ref.</i>		<i>ref.</i>	
	Parental education, <i>years</i>	0.75	0.1	0.09	<0.001	0.08	<0.001
	Caretaker		<0.001		0.006		0.4
	Nursery	6.86		0.12		0.00	
	Other	8.41		0.20		0.06	
	Family	-1.02		-0.12		-0.09	
	Mother	<i>ref.</i>		<i>ref.</i>		<i>ref.</i>	
	Number of older siblings		0.2		0.1		0.2
	0	2.68		0.18		0.14	
	1	-1.21		0.08		0.11	
	>1	<i>ref.</i>		<i>ref.</i>		<i>ref.</i>	
	Bilingualism	2.89	0.3	0.05	0.6	0.00	1
	Frequency of maternal stimulation [#]						
	between 0-2 years	8.79	<0.001	-	-	-	-
	between 2-3 years	-	-	-	-	0.09	0.02
	between 0-3 years	-	-	0.27	<0.001	-	-
	Pre-elementary schooled	-	-	0.14	0.03	0.09	0.09
Recruitment centre (Poitiers)		-0.35	0.8	-0.03	0.6	-0.02	0.7
Language measures							
	CDI-2	-	-	-	-	0.02	<0.001

[#] On a scale of 1 (shared activities less than once per week) to 5 (shared activities nearly every day). The frequency of maternal stimulation between 0 and 2 years was used in model A1, between 0 and 3 years in model A2 and between 2 and 3 years in model A3.

Abbreviations: CDI-2: MacArthur Communicative Development Inventory at 2 years. LC-3: Language component at 3 years. β : Regression coefficient with 95% confidence interval (95% CI). *p* = p-value. R²: Coefficient of determination.

Table 3 (Etude N°1): Factors associated with the resilient trajectory (model B1: Resilient Language group vs. Consistently Low Language group) and the declining trajectory (model B2: Increasingly Vulnerable Language group vs. Typical Language group).

	Model B1				Model B2			
	Resilient Language vs Consistently Low Language				Increasingly Vulnerable Language vs Typical Language			
	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
Alcohol during pregnancy (>3 units/week)	-	-	-	-	2.29	1.04	- 5.02	0.04
Breastfeeding initiation	3.75	1.60	- 8.78	0.002	-	-	-	-
Birth term, <i>weeks</i>	-	-	-	-	0.81	0.71	- 0.93	<0.001
Parental education, <i>years</i>	-	-	-	-	0.76	0.67	- 0.87	<0.001
Frequency of maternal stimulation [#]	-	-	-	-	0.52	0.37	- 0.75	0.001

[#] On a scale of 1 (shared activities less than once per week) to 5 (shared activities nearly every day). The variable frequency of maternal stimulation between 2 and 3 years was used in models B1 and B2.

Abbreviations: OR: Odds ratios with 95 % confidence interval (95% CI) / *p* = *p*-value (in bold if *p* < 0.05).

Supplementary table (Etude N°1): Attrition analysis of children without exclusion criteria (N = 1886) [mean (SD) or %].

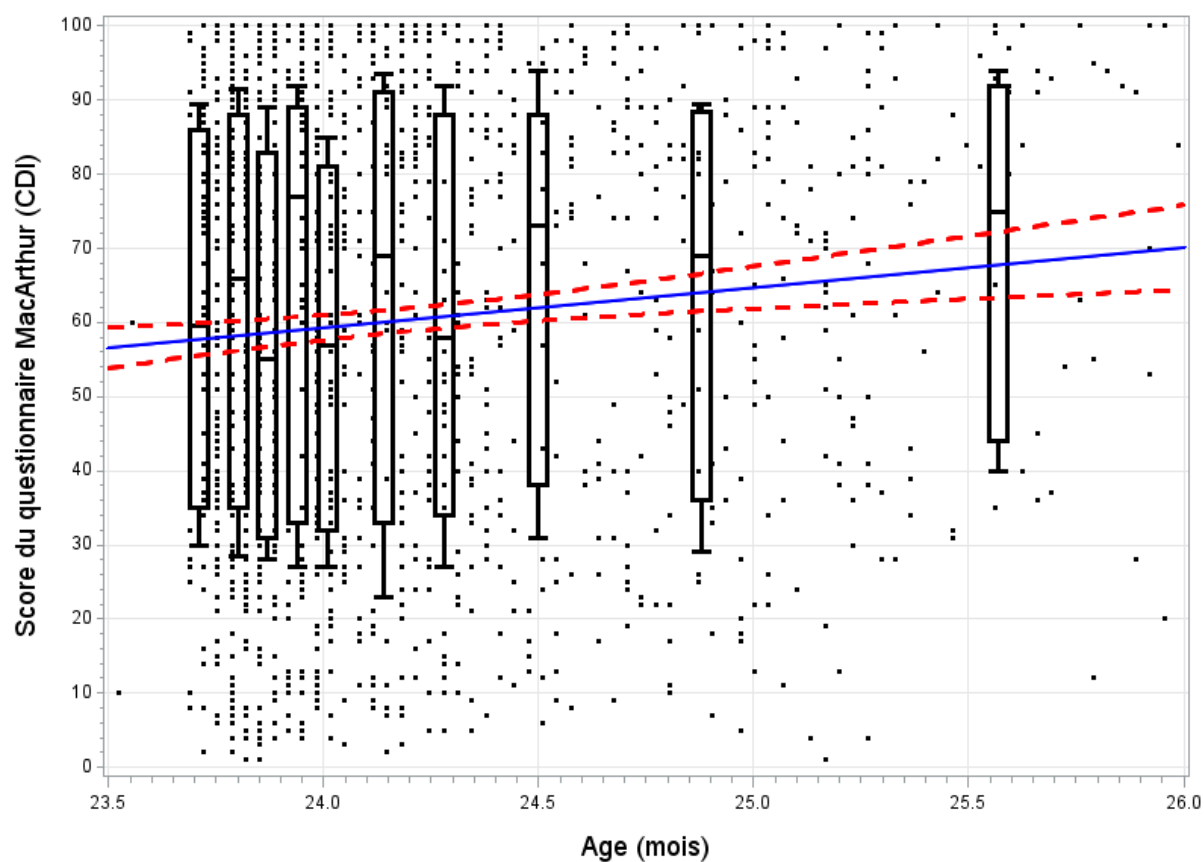
	Sample with LC-3 available [Group 1] N = 1031	Children excluded because LC-3 was missing [Group 2] N = 370	Children excluded because CDI-2 was missing [Group 3] N = 485	Wald F Test Group 1 vs. Group 2 (<i>p</i> value)	Wald F Test Group 1 + Group 2 vs. Group 3 (<i>p</i> value)
Child					
Male gender, %	52	51	48	0.1 (0.8)	0.4 (0.5)
Birth weight, <i>kg</i>	3.30 (0.49)	3.23 (0.55)	3.26 (0.53)	5.2 (0.02)	1.1 (0.3)
Birth term, <i>weeks</i>	39.30 (1.65)	39.09 (1.80)	39.15 (1.69)	4.4 (0.04)	0.9 (0.3)
Mother					
Maternal age at birth of child, <i>years</i>	29.52 (4.67)	28.78 (4.90)	28.15 (5.17)	6.6 (0.01)	20.6 (<0.001)
Alcohol during pregnancy (>3 units/week), %	8	7	6	0.6 (0.4)	0.6 (0.4)
Tobacco during pregnancy, %	21	27	38	5.6 (0.02)	42.1 (<0.001)
Family history of language delay, %	12	16	15	16.0 (<0.001)	0.2 (0.7)
Breastfeeding					
Initiation, %	73	72	72	0.0 (0.9)	0.1 (0.7)
Duration, <i>months</i>	4.71 (3.75)	4.19 (3.58)	3.92 (3.12)	3.9 (0.05)	8.6 (0.003)
Child's environment					
Household income (euros), %				7.48 (0.02)	38.0 (<0.001)
<2300	40	47	59		
2300-3000	30	23	21		
>3000	30	30	20		
Parental education, <i>years</i>	13.67 (2.29)	13.25 (2.42)	12.58 (2.33)	9.1 (0.003)	60.4 (<0.001)
Caretaker, %				36.4 (<0.001)	276 (<0.001)
Nursery	22	22	1		
Other	47	31	2		
Family	9	14	1		
Mother	21	33	97		
Number of older siblings, %				2.0 (0.4)	20.0 (<0.001)
0	48	44	36		
1	35	38	40		
>1	17	17	24		
Bilingualism, %	10	9	0	0.2 (0.6)	20.1 (0.001)
Frequency of maternal stimulation [#]					
between 0-2 years	3.32 (0.72)	3.34 (0.71)	2.07 (0.34)	0.2 (0.6)	318.9 (<0.001)
between 2-3 years	3.19 (0.70)	3.20 (0.48)	3.18 (0.37)	0.0 (0.9)	0.1 (0.8)
between 0-3 years	3.25 (0.61)	3.27 (0.50)	2.78 (0.36)	0.2 (0.7)	212.8 (<0.001)
Pre-elementary schooled					
Yes, %	67	51	67	16.0 (<0.001)	0.2 (0.7)
School attendance, <i>months</i>	3.07 (3.34)	1.49 (2.59)	2.77 (3.39)	11.4 (<0.001)	0.6 (0.5)
Recruitment centre (Poitiers), %	52	36	47	25.8 (<0.001)	3.4 (0.06)
Language measures					
CDI-2	61.12 (28.72)	54.80 (30.19)	na	12.6 (0.004)	Na
LC-3	0.01 (1.01)	na	na	na	Na

[#] On a scale of 1 (shared activities less than once per week) to 5 (shared activities nearly every day).

The frequency of maternal stimulation between 0 and 3 years correspond to the average of this measure between 0 and 2 years and between 2 and 3 years.

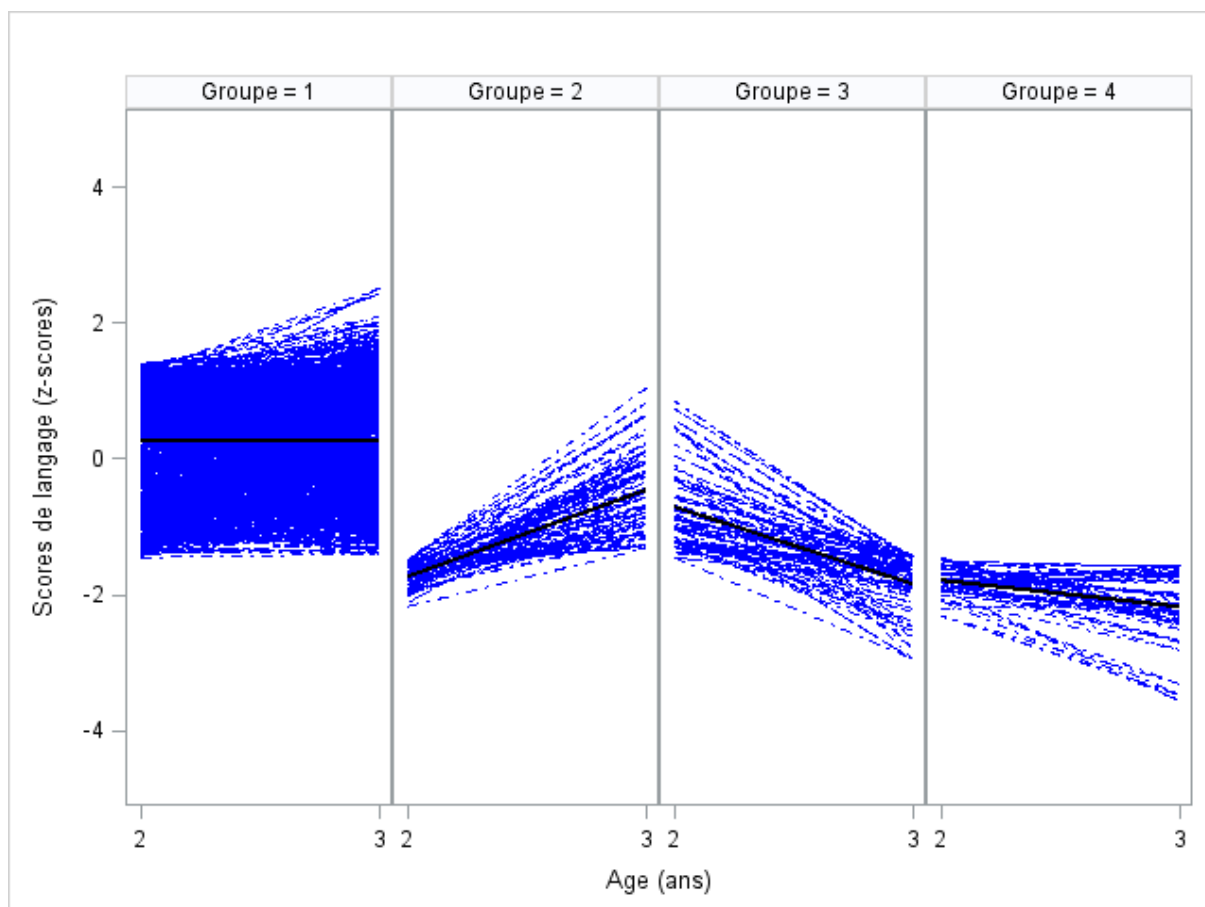
Abbreviations: CDI-2: MacArthur Communicative Development Inventory at 2 years. LC-3: Language component at 3 years. SD: Standard deviation. na: non applicable.

Graphique supplémentaire 1 (Etude N°1). Distribution du score du questionnaire MacArthur (CDI) selon l'âge de l'enfant.



Légende du graphique : Les boxplot correspondent à chaque décile d'âge. La pente de la droite de régression (en bleu ; intervalle de confiance à 95% en pointillés en rouge) indique une augmentation moyenne de 4.9 (E.T = 1.4) mots par mois ($p\text{-value} < 0.001$). Chaque enfant correspond à un point en noir. Etude EDEN (N = 1418).

Graphique supplémentaire 2 (Etude N°1). Trajectoires individuelles des performances linguistiques entre l'âge de 2 et 3 ans.



Légende du graphique : Le groupe 1 correspond aux enfants ayant une trajectoire typique ($N = 843$; scores $\geq 10^{\text{ème}}$ percentile à 2 et 3 ans), le groupe 2 correspond aux enfants ayant une trajectoire résiliente ($N = 59$; score $< 10^{\text{ème}}$ percentile à 2 ans et score $\geq 10^{\text{ème}}$ percentile à 3 ans), le groupe 3 correspond aux enfants ayant une trajectoire déclinante ($N = 59$; score $\geq 10^{\text{ème}}$ percentile à 2 ans et score $< 10^{\text{ème}}$ percentile à 3 ans), le groupe 4 correspond aux enfants ayant une trajectoire faible de manière consistante ($N = 41$; scores $< 10^{\text{ème}}$ percentile à 2 et 3 ans). Les trajectoires individuelles sont en bleu. La moyenne des trajectoires pour chaque groupe est en noir. Voir l'**Etude N°1** pour des détails concernant les scores de langage à 2 et 3 ans. Etude EDEN ($N = 1002$).

Etude N°2. Differential effects of factors influencing cognitive development at the age of 5-to-6 years

Hugo Peyre^{1,2}, M.D., M.P.H., Jonathan Y. Bernard³, Ph.D., Nicolas Hoertel^{4,5}, M.D., M.P.H., Anne Forhan³, Marie-Aline Charles³, M.D., Ph.D., Maria De Agostini³, Ph.D., Barbara Heude³, Ph.D., Franck Ramus¹, Ph.D., and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group.

1 Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique (ENS, EHESS, CNRS), Ecole Normale Supérieure, PSL Research University, Paris, France.

2 Hôpital Robert Debré, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, APHP, Paris, France.

3 INSERM UMR 1153, Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), Developmental Origins of Health and Disease (ORCHAD) Team, F-94807 Villejuif, France; Paris Descartes University, France.

4 Department of Psychiatry, Corentin Celton Hospital, APHP, Issy-les-Moulineaux; Paris Descartes University, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

5 INSERM UMR 894, Psychiatry and Neurosciences Center; Paris Descartes University, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

Abstract

Objective: This study aims to determine whether early predictors of cognitive development affect some cognitive functions more than others. **Methods:** Children (N = 1129) from the EDEN mother-child cohort were assessed at the age of 5-to-6 years using 11 cognitive tests (*e.g.*, WPPSI-III, NEPSY batteries, the Number Knowledge Test and the Peg-Moving Task). Exploratory factor analysis (EFA) was performed to examine the latent structure underlying the 11 neuropsychological scores and determine the different cognitive dimensions. We used structural equation modeling to simultaneously examine effects of a broad range of predictors on each cognitive dimension outcome and to test differential effect of each predictor on each outcome. **Results:** A two-factor solution corresponding to verbal and nonverbal skills provided an excellent fit to the data. Consistent with previous studies, a variety of variables showed unique influences on cognitive skills, including family stimulation, household income, birth weight, breastfeeding duration, parental education and number of older and younger siblings. Furthermore, effects of family stimulation, breastfeeding duration, parental education and number of older siblings were significantly more strongly related to verbal than to nonverbal cognitive measures. **Conclusions:** Our findings provide robust evidence that some modifiable aspects of the early environment are associated with children's cognitive development and may be more strongly associated with their verbal than nonverbal skills. These findings highlight the fact that some environmental factors play a role in the modularisation of the cognitive architecture, and may help guide prevention and education measures to improve children's cognitive development.

The degree to which the mind is modular is a long-standing debate in cognitive science (Fodor, 1983; Sperber, 2001). Research on intelligence has established that performance in a wide variety of cognitive tasks is positively correlated (across individuals), such that it is possible to explain a substantial part of variance in all tests by one factor, called *g* for general intelligence (Spearman, 1904; Sternberg & Grigorenko, 2002). However, the existence of a general statistical factor does not imply that cognitive functions are entirely undifferentiated, and therefore does not contradict the idea that the mind is, to some degree, modular. Indeed many studies have attempted to explain how such diverse cognitive functions may turn out to share so much variance. Attempts to identify *g* with a single cognitive or brain function have been largely unsuccessful (see reviews in (Mackintosh & Mackintosh, 2011; Sternberg & Grigorenko, 2002)). Other approaches have appealed to the idea that genes influencing cognition tend to have very general effects across the brain and cognitive functions (Kovas & Plomin, 2006) or have elaborated sophisticated models of the mutual influences between cognitive functions in the course of development (van der Maas et al., 2006). In contrast, relatively little attention has been paid to the role of environmental factors in shaping cognitive architecture, the *g* factor, and modularity.

Prior research suggests that many environmental factors, when examined independently, are associated with children's cognitive skills. The level of parental education, parental income and the home environment are strong contributors to children's cognitive development (Crosnoe, Leventhal, Wirth, Pierce, & Pianta, 2010; Tong et al., 2007). Preterm birth (gestational age (GA) < 37 weeks) (Poulsen et al., 2013) and/or low birth weight (< 2.5 kg) (Elgen, Sommerfelt, & Ellertsen, 2003) also have deleterious cognitive effects, and even studies conducted among children with birth weight within the normal range have reported a significant association between birth weight corrected for GA and cognitive skills (W. Eriksen et al., 2010; Matte et al., 2001). Breastfeeding and its duration (Belfort MB et al., 2013; Bernard et al., 2013; Kramer et al., 2008; Leventakou et al., 2013; Tozzi et al., 2012), as well as birth rank (Kristensen & Bjerkedal, 2007) are also linked with cognitive skills in some studies, but not all (Der et al., 2006; Jacobson et al., 1999; Wichman et al., 2007).

Because all these environmental factors seem to be very general, it may be expected that, like so-called "generalist genes", they have effects on all cognitive functions, and therefore that they contribute to the "positive manifold" and to the *g* factor. Yet, this hypothesis has not been tested as such before. Furthermore, there are some suggestions from the literature that

some of these would-be “generalist environmental factors” may have more specific effects than expected (see below). In the present study, we aim to address the question whether certain general environmental factors have an influence that is *specific* to one or several cognitive skills (as opposed to all of them), or a *greater influence* on some cognitive skills than on others, or whether they are all really “generalist environmental factors”.

Results of epidemiological studies have suggested that the level of parental education and the amount of cognitive stimulation from parents have a greater influence on children’s verbal than nonverbal skills (W. Eriksen et al., 2010; Sommerfelt et al., 1995). Some studies have suggested that preterm children (GA < 37 weeks) and/or those born with a low birth weight (< 2.5 kg) may have particular problems with visual or spatial skills and mathematical skills (Klein et al., 1989; Rickards et al., 1993; Taylor et al., 2009), but most studies have argued for a generalized cognitive deficit (N Breslau et al., 1994, 1996; S Johnson et al., 2009; Wolke & Meyer, 1999). For example, Breslau et al. reported that the gradient relationship of birth weight with IQ applies equally to verbal and performance IQ (N Breslau et al., 1996). Contrariwise, findings from Somerfield et al. (Sommerfelt et al., 1995) suggest that performance IQ was more influenced by birth weight than verbal IQ. Some studies reported effects of breastfeeding on both verbal and performance IQ (Belfort MB et al., 2013; Kramer et al., 2008; Leventakou et al., 2013; Mortensen E et al., 2002) whereas others have reported a significant association of breastfeeding (Tozzi et al., 2012) or breastfeeding duration (Gustafsson et al., 2004; Horwood et al., 2001; Oddy et al., 2003) solely with verbal IQ. Belfort et al. (Belfort MB et al., 2013) also reported that breastfeeding duration may not be associated to better visual memory skills. No differential effects on verbal and performance IQ has ever been reported concerning the ‘birth order effect’ (Kristensen & Bjerkedal, 2007). Thus, some studies have suggested differential cognitive effects of some factors, but none has tested this hypothesis in a statistically rigorous manner. Indeed, testing the difference between the regression parameters of a single determinant on two different cognitive measures raises methodological problems and cannot be performed by the statistical softwares the most widely used in epidemiology; for details see **supplementary methods**).

This report aims at identifying specific effects of a broad range of factors on children’s verbal and nonverbal skills, using structural equation modeling (SEM). Based on prior literature, we hypothesized 1) that factors related to the child’s cognitive environment are more strongly associated with verbal than with nonverbal skills and 2) that birth weight is more strongly

associated with nonverbal than with verbal skills. With respect to breastfeeding, given the conflicting results yielded by prior studies, our study also sought to determine whether its effects are global or restricted to language abilities. SEM provides a useful inference framework for the epidemiology of cognitive development because it (i) simultaneously takes into account the causal and temporal relationships between all factors and allows the estimation of both the indirect effect (*i.e.*, effect that is mediated by other factors) and direct effect (*i.e.*, effect that are not mediated by other factors) of a given factor on each cognitive measure (Kaplan, 2000) and (ii) allows testing for differential effect of a specific factor on different cognitive skills in a statistically rigorous manner.

METHODS

Study design

Mother-child pairs were recruited as part of the EDEN prospective mother-child cohort study (Heude et al., 2015). Pregnant women seen during a prenatal visit at the departments of Obstetrics and Gynecology of the French University Hospitals of Nancy and Poitiers before their twenty-fourth week of amenorrhea were invited to participate. Exclusion criteria included a personal history of diabetes, twin pregnancy, intention to deliver outside the university hospital or to move out of the study region within the next 3 years, and inability to speak French. The participation rate among eligible women was 53%. Enrolment started in February 2003 in Poitiers and in September 2003 in Nancy and lasted for 27 months in each center and resulted in the inclusion of 2002 pregnant women. Compared to the national perinatal survey carried out on 14,482 women who delivered in France in 2003 (Blondel, Supernant, Du Mazaubrun, Bréart, et al., 2006), female participants in the EDEN study had similar sociodemographic characteristics except they had higher educational background and were more often employed (Drouillet et al., 2009). Detailed data on each child's environment and cognitive development were collected using obstetrical records, questionnaires and neuropsychological tests. The study was approved by the Ethical Research Committee (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) of Bicêtre Hospital and by the Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Informed written consents were obtained from parents for themselves at the time of enrollment and for the newborn after delivery.

Participants

Among the 2002 women included in the EDEN study, 1907 were still in the cohort at delivery (Drouillet et al., 2009). Some analyses of neuropsychological data collected at 2 and 3 years have previously been published (Bernard et al., 2013; Peyre et al., 2014). In this longitudinal study, the attrition rate was 39% at 5 years. At the age of 5-to-6 years, 1129 children have been assessed with at least one of the eleven neuropsychological tests described below. Compared to the 776 children who have not been assessed with neuropsychological tests at the age of 5-to-6 years, the children included in our analyses significantly differ in several potential determinants of cognitive development; notably, they had higher levels of parental education ($p < 0.001$) and income ($p < 0.001$) (**Table 1**).

Variables

Predictors of cognitive development

Sex, gestational age and birth weight were collected from obstetrical records. Mothers completed questionnaires on partial or exclusive breastfeeding duration (Bernard et al., 2013) and their date of birth. Both parents completed questionnaires on family income and education level. The average level of parental education and the household income (k€/months) were used in the analyses. The number of older and younger siblings were also assessed. At child's age 5-6, stimulation of the child at home was assessed by a psychologist using three subscales of the Home Observation for the Measurement of the Environment Scale: language stimulation, academic stimulation, and variety of experimentations (Caldwell et al., 1984; Frankenburg & Coons, 1986). Higher scores represent greater cognitive stimulation and emotional support. Our framework is based on a distinction between proximal and distal processes, a distinction that has its origins in ecological models of development (Bronfenbrenner, 1979, 1986). A distal factor describes some feature of the child's background that is correlated with developmental outcomes. Proximal factors can be thought of as mediating pathways, or interceding mechanisms through which the distal factor exerts an influence on the outcome. Proximal factors are closer to the lived experience of the child and impact directly on attainment, such as the nature of day-to-day parent-child interactions.

Neuropsychological Measures

Trained psychologists in the two recruiting centers assessed each child's cognitive skills between 5 and 6 years (mean = 67.9 months; SD = 1.8) by using neuropsychological tests from the WPPSI-III (D Wechsler, 1967) and NEPSY (Kemp et al., 2001; Korkman M et al., 2003) batteries and the Peg-moving task (PMT-5) (Curt et al., 1995; Nunes et al., 2008) and the Number Knowledge Test (Okamoto & Case, 1996).

Eleven tests were used (**Table 1**): (1) **Nonword Repetition** (NEPSY), scored as the number of syllables repeated correctly (out of 46 syllables in 13 nonwords (*e.g.*, [kiutsa], a nonword with two syllables). This test is designed to measure phonological processing and verbal short-term memory. (2) **Sentence Repetition** (NEPSY), scored as the number of sentences (17 items, *e.g.*, “dors bien” [“sleep well”]) repeated correctly. This test is designed to measure syntactic skills and verbal short-term memory. (3) **Information** (WPPSI-III), scored as the number of correct answers (verbally or by pointing) to questions that address a broad range of general knowledge topics (34 items). This test is designed to measure language comprehension, conceptual knowledge and verbal expressive ability. (4) **Vocabulary** (WPPSI-III), scored as the number of words correctly defined (25 items). This test is designed to measure receptive vocabulary, conceptual knowledge and verbal expressive ability. (5) **Word Reasoning** (WPPSI-III), scored as the number of concepts correctly identified from a series of clues (28 items). This test is designed to measure language comprehension, conceptual knowledge and general reasoning ability. (6) **Block Design** (WPPSI-III), scored as the number of correct designs recreated using blocks (20 items). This test is designed to measure nonverbal concept formation, visual perception and organization and visual-motor coordination. (7) **Matrix Reasoning** (WPPSI-III), scored as the number of matrices correctly completed (29 items). This test is designed to measure nonverbal concept formation and visual perception and organization. (8) **Picture Concepts** (WPPSI-III), scored as the number of correct selections of 2 or 3 pictures with common characteristics (28 items). This test is designed to measure abstract categorical reasoning ability. (9) **Design Copying** (NEPSY), scored as the number of figures correctly copied (18 items; each item rated from 0 to 4). This test is designed to measure visual perception and organization and visual-motor coordination. (10) **Number Knowledge** (NKT-1), scored as the number of correct answers to 13 calculation exercises (counting, adding, and subtracting) ; (11) **Peg-moving task** (PMT-5), for which children had to move five pegs, one by one, in a forward motion pattern, beginning with the

peg at the side of each hand. The task started with the preferred hand and the subject had to perform three complete trials with each hand. This test is designed to measure visual-motor coordination.

The manual of WPPSI-III reports evidence of high subtest reliability (0.83 to 0.95), internal consistency, test-retest stability, and validity for all subtests (D Wechsler, 1967). The nonword repetition, sentence repetition and design copying tests from the NEPSY had a high internal consistency (0.80, 0.81 and 0.79) in a population of 5 to 12 years children (Korkman M et al., 2003). The PMT-5 has been widely used to study manual skill development and its relationship to cognitive development in children (Curt et al., 1995; Nunes et al., 2008). The Number Knowledge Test is amongst the most well-known informal measures of number sense and it has been used in many studies (Gersten et al., 2005).

Exploratory factor analysis (EFA) and structural equation modeling (SEM)

We used exploratory factor analysis (EFA) to identify the latent structure underlying the 11 neuropsychological scores and determine the different cognitive dimensions to be used as outcomes. For the EFA, analysis with oblique rotation was conducted, because it was not presumed that the underlying cognitive dimensions would be orthogonal to each other.

Next, we performed a structural equation model (SEM) to simultaneously examine the effect of each predictor on each cognitive dimension, while ensuring that postulated causal relationships respected obvious temporal relationships. Structural equation modeling allows to parse total effect of each determinant on each cognitive outcome into direct effect (effect of the predictor on the outcome that is independent of effects of other factors) and indirect effect (effect between one predictor and one outcome that is mediated by other predictors) (Bollen, 1989).

We used standardized data because they are less affected by the scales of measurement and can be used to evaluate the relative impact of each predictor (Kline, 2010). Non-significant ($p > 0.05$) paths were removed from the model. Modification indices (*i.e.* chi-square tests with 1 *df*) were examined to test if any residuals were significantly correlated. Significant residual correlations considered theoretically relevant to our model were included in the final model. Last, we used a robust difference test to compare the magnitude of regression coefficients of

the associations of each predictor with the different cognitive dimensions (Wald test of parameter equalities).

Rates of missing data ranged from 0.6% to 3.6% (Sentence Repetition and Number Knowledge) for neuropsychological measures and from 0.0% to 3.5% (score for family stimulation at 5 years) for determinants of cognitive development. Missing data were handled using the Maximum Likelihood (ML) method (Schafer, 1997). Excluding individuals with missing data from our analyses did not alter the significance of our results.

We examined measures of goodness-of-fit, including the comparative fit index (CFI), the Tucker–Lewis index (TLI), the root mean squared error of approximation (RMSEA) and the chi-square test of model fit. CFI and TLI values greater than 0.95 and values of RMSEA less than 0.06 are commonly used to indicate good model fit and were used as cut-offs (Hooper, Coughlan, & Mullen, 2008).

Statistical significance was evaluated using a two-sided design with alpha set at 0.05. All analyses were conducted in Mplus Version 7.1 (Muthen & Muthen, 1998).

RESULTS

Characteristics of study population are described in **Table 1**. Of the 1129 children included, 53.3 % were male, mean (SD) birth weight was 3.3 (0.5) kg, and mean gestational age was 39.3 (1.7) weeks (**Table 1**). The mean (SD) breastfeeding duration was 3.3 (3.7) months, the mean maternal age at delivery was 29.7 (SD = 4.7) and the mean number of older and younger siblings were respectively 0.8 (0.9) and 0.5 (0.6).

Structure of neuropsychological scores

The exploratory factor analysis of the 11 neuropsychological scores returned three factors with eigenvalues greater than 1. However, in the scree plot, the elbow is at two factors and the third factor was difficult to interpret. Consequently, the 2-factor solution was selected (see **Table 2**). The first latent variable, measured by Nonword Repetition (NEPSY), Sentence Repetition (NEPSY), Information (WPPSI-III), Vocabulary (WPPSI-III), Word Reasoning (WPPSI-III), Picture Concepts (WPPSI-III) and Number Knowledge (NKT-1) tests was labeled “Verbal Skills”. The second latent variable, measured by Block Design (WPPSI-III), Matrix Reasoning (WPPSI-III), Picture Concepts (WPPSI-III), Design Copying (NEPSY),

Number Knowledge (NKT-1) and Peg-moving task (PMT) tests was named “Nonverbal Skills”.

The 2-factor CFA model provided a very good fit to the data: CFI = 0.997, TLI = 0.993, RMSEA = 0.019 (0.003, 0.031) and Chi-Square Test of Model Fit = 51.4 ($df = 36$; $p = 0.0465$). We used all of the relevant information present at the manifest variable level in the 2-factor CFA model; we allowed cross loadings (loading > 0.20) and we did not exclude any neuropsychological test.

Structural equation model of verbal and nonverbal skills

As most neuropsychological measures were significantly associated with children’s age at the time of testing and recruitment center, we adjusted for these variables in all analyses. Based on the examination of modification indices, we allowed a cross-loading of Picture Concepts (WPPSI-III) and Number Knowledge (NKT-1), a residual covariance between Nonword Repetition (NEPSY) and Sentence Repetition (NEPSY), between Nonword Repetition (NEPSY) and Vocabulary (WPPSI-III), between Vocabulary (WPPSI-III) and Word Reasoning (WPPSI-III), between Number Knowledge (NKT-1) and Picture Concepts (WPPSI-III) and residual covariance between Block Design (WPPSI-III) and Peg Moving Task. These adjustments make sense with respect to the cognitive requirements of these tests (*e.g.*, Picture Concepts and Number Knowledge tap both verbal and nonverbal skills).

The network of the relationships between factors and the two cognitive dimension outcomes is shown in **Figures 1 and 2** (**Figure 1** and **Figure 2** represent two parts of the same model). The final structural equation model shows a very good fit to the data: CFI = 0.982; TLI = 0.974; RMSEA = 0.026 (CI 95%: 0.021-0.031); Chi-Square Test of Model Fit = 281.4 ($df = 160$, $p < 0.001$) (**Figure 1 and 2**). Our model explained respectively 20% and 12% of the variance of verbal and nonverbal skills.

Lower score for family stimulation at 5-6 years, household income, breastfeeding duration, parental education and number of older siblings significantly decreased verbal skills independently of effects of other predictors (**Table 3**). Lower score for family stimulation at 5-6 years, birth weight household income, parental education and greater number of younger siblings significantly decreased nonverbal skills independently of effects of other predictors. Score for family stimulation at 5-6 years (total and direct effects: $p = 0.042$), parental education (total effects: $p = 0.014$; direct effects: $p = 0.036$), number of older siblings ($p =$

0.021; $p = 0.036$) and breastfeeding duration (total and direct effects: $p = 0.041$) were significantly more strongly related to verbal than nonverbal skills (p-values of Wald tests of parameter equalities). Each point of the score for family stimulation at 5-6 years increased verbal skills by 0.079 (0.015) standard deviations and nonverbal skills by 0.044 (0.017). Each year of parental education increased verbal skills by 0.117 (0.017) standard deviations and nonverbal skills by 0.074 (0.020). The variables “Breastfeeding duration” and “Number of older siblings” were significantly associated to the latent variable verbal skills only (both total and direct effects). Each month of breastfeeding increased verbal skills by 0.019 (0.008) standard deviations and did not affect nonverbal skills. Each older sibling decreased verbal skills by 0.121 (0.037) standard deviations and did not affect nonverbal skills. No test for differential effect on children’s verbal and nonverbal skills was significant for indirect effects.

DISCUSSION

Using the EDEN prospective mother-child cohort, we identified a broad range of factors each predicting a unique share of variance in verbal and/or nonverbal skills in children aged 5-6 years. They include family stimulation at 5-6 years, parental education, breastfeeding duration, birth weight, household income and number of older and younger siblings, and are largely consistent with previous studies. Our structural equation modeling results also suggest that, while many factors (such as birth weight or household income) have similar effects on verbal and nonverbal skills, some of them seem to have differential effects. In particular, the score for family stimulation and the level of parental education were significantly more strongly related to verbal than to nonverbal skills. Most strikingly, breastfeeding duration and the number of older siblings significantly influenced verbal skills only.

These results should be interpreted in the light of several limitations. First, although this study examined a wide range of predictors previously reported as associated with cognitive ability in children, several factors, such as genetic factors and certain familial characteristics (*e.g.*, maternal and paternal IQ and the language and literacy levels of the parents) were not included in our study. Second, our study examined predictors of verbal and nonverbal skills in children aged 5-6 years. The pattern of associations may differ for younger or older children. Finally, we focused on a limited number of broad robust cognitive constructs (verbal and nonverbal skills) rather than on very specific cognitive skills (such as visuospatial or memory

skills). Future studies with greater sample size would benefit from replicating our results in such assessments using more specific cognitive skills.

Despite these limitations, our findings advance our knowledge of factors contributing to verbal and nonverbal skills in children.

First, as expected, many factors were found to have similar effects on verbal and nonverbal skills at 5-6 years of age. These include male sex (negative), birth weight (positive), household income (positive), maternal age (positive), gestational age (positive), and the number of younger siblings (positive). These associations are consistent with previous studies (Crosnoe, Leventhal, Wirth, Pierce, & Pianta, 2010; W. Eriksen et al., 2010; Shenkin et al., 2004; Tong et al., 2007, 2007; Wallentin, 2009), except the positive association with the number of younger siblings which had rarely been examined in previous studies. These results suggest that, just like genes, many environmental factors affecting child development can be thought of as “generalist environmental factors”. Thus, these factors are likely to contribute to the emergence of the positive manifold that underlies the *g* factor (van der Maas et al., 2006).

We found that both parental education and home cognitive stimulation were more strongly associated with verbal than nonverbal skills. Previous studies had suggested similar results but these studies had not tested these differential effects in a statistically rigorous manner (H. Eriksen et al., 2013; Sommerfelt et al., 1995). The level of parental education is known to be highly correlated with children’s verbal and performance IQ as well as to the child’s cognitive environment. Therefore, the differential effect found in our study should be considered as additional evidence of the greater impact of the child’s cognitive environment on verbal than on nonverbal skills.

Some earlier studies have suggested differential effects because they reported a significant association of breastfeeding duration with verbal IQ only (Gustafsson et al., 2004; Horwood et al., 2001; Oddy et al., 2003). We also found an association between breastfeeding duration exclusively with verbal skills and breastfeeding duration was significantly more associated with verbal than nonverbal skills. The interpretation of the effects of breastfeeding on cognitive development remain debated. They broadly include nutritional mechanisms but also social/affective mechanisms (Doyle, Rickards, Kelly, Ford, & Callanan, 1992). Given that no component of human milk known to be involved in the brain’s maturation has been reported to specifically promote language-related brain areas (*e.g.*, long-chain poly-unsaturated fatty acids are ubiquitous components of neuron’s membranes (German, 2011)), our finding of a

selective effect on verbal skills seems more compatible with a social mediation of that effect. This issue nevertheless remains to be further explored.

This study is the first to our knowledge to show that the number of older siblings is more strongly negatively associated with verbal than with nonverbal skills. The study of Kristensen et al. (Kristensen & Bjerkedal, 2007) provided evidence that the relation between birth order and IQ score is dependent on the actual rank in the family and not on birth order as such. The fact that older siblings seem to have a negative effect on language development runs against the belief that older siblings increase the cognitive stimulation of the child. However, the key mechanism may be that, the greater the number of older siblings, the less undivided attention of the parents the child receives in the first years.

The relationships between the number of older siblings and verbal skills as well as between breastfeeding duration and verbal skills may actually be mediated by aspects of the child's cognitive environment that were not otherwise captured by the proximal variables included in our model (Walfisch et al., 2013). This hypothesis is supported by the fact that the direction of the differential effects (a greater association with verbal than with nonverbal skills) of breastfeeding duration and the number of older siblings were similar to the direction of the differential effects of factors shown to influence the cognitive environment of the child (*i.e.*, the score for family stimulation and the level of parental education). Future studies comparing siblings brought up in the same family may be useful for controlling for the cognitive environment of the child and address this issue.

Against our expectations (Sommerfelt et al., 1995), we did not find that birth weight was significantly more associated with nonverbal than with verbal skills, although this determinant was significantly associated to the latent variable nonverbal skills only. Our study may have lacked power to detect this differential effect; indeed, the ratio of the two regression parameters was relatively high (verbal/nonverbal = 2.2), suggesting a potential substantial differential effect.

In conclusion, by using a latent variable approach which allows testing for differential effect of specific factor on specific cognitive skills in a large mother-child cohort, we have provided evidence that, although many broad environmental factors exert broad effects on both verbal and nonverbal skills in children aged 5-6 years, some factors (home cognitive stimulation, parental education, breastfeeding duration, and number of older siblings) show differential effects, *i.e.*, greater effects on verbal than on nonverbal skills. Thus whereas most general

environmental factors promote the emergence of the positive manifold and the g factor, some factors may have more specific cognitive effects and contribute to the modularisation of the child's mind.

Table 1 (Etude N°2). Characteristics of included and non-included participants.

	Sample of analysis	Not included in the analysis	Comparison
	N = 1129	N = 776	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
	or %	or %	Wald Test [p value]
Factors			
Male (<i>vs.</i> female)	53.3	51.3	0.7 [0.3]
Birth weight (kg)	3.29 (0.51)	3.27 (0.51)	0.5 [0.5]
Score for family stimulation at 5 years	17.2 (2.3)	17.0 (2.1)	0.2 [0.7]
Breastfeeding duration (months)	3.3 (3.7)	3.1 (3.6)	1.5 [0.2]
Parental education (years)	13.5 (2.3)	13.0 (2.5)	23.8 [<0.001]
Household income (k€/months)	2.7 (1.0)	2.4 (1.1)	30.6 [<0.001]
Maternal age at birth of child (years)	29.6 (4.7)	28.2 (5.0)	39.5 [<0.001]
Gestational age (weeks)	39.3 (1.7)	39.2 (1.8)	1.2 [0.3]
Number of older siblings	0.8 (0.9)	0.9 (1.0)	2.4 [0.1]
Number of younger siblings	0.5 (0.6)	0.1 (0.4)	175.1 [<0.001]
Recruitment centre (% Nancy)	43.4	61.2	57.7 [<0.001]
Age of the child at the time of testing (months)	67.9 (1.8)	N/A	N/A

In bold $p < 0.05$. N/A = Non Applicable.

Table 2 (Etude N°2). Exploratory Factor Analysis of the 11 neuropsychological tests.

Neuropsychological Tests	N = 1129 Mean (SD)	2-factor solution (EFA / GEOMIN)	
		F-1	F-2
Nonword Repetition (NEPSY)	28.0 (8.1)	0.602	-0.003
Sentence Repetition (NEPSY)	15.4 (4.1)	0.793	-0.059
Information (WPPSI-III)	25.0 (3.0)	0.777	0.054
Vocabulary (WPPSI-III)	23.6 (5.7)	0.768	-0.092
Word Reasoning (WPPSI-III)	16.1 (4.7)	0.821	0.028
Block Design (WPPSI-III)	28.1 (3.7)	0.078	0.658
Matrix Reasoning (WPPSI-III)	15.4 (3.9)	0.177	0.397
Picture Concepts (WPPSI-III)	14.3 (3.9)	0.233	0.351
Copying Figures (NEPSY)	41.1 (7.6)	-0.013	0.643
Number Knowledge (NKT-1)	7.0 (3.4)	0.514	0.207
Peg Moving Task 5 [¥]	-28.2 (5.2)	-0.043	0.384

Footnotes : N = 1129.

Eigenvalues : 4.521 (1); 1.357 (2); 1.048 (3); 0.759 (4).

Loadings > 0.20 in bold.

¥ The sign of the time measure has been reversed.

Fit indices: Chi-Square Test of Model Fit = 51.4 (DF=36; p = 0.0465); RMSEA = 0.019; CFI=0.997; TFI = 0.993.

Table 3 (Etude N°2). Differential effects of factors on Verbal and Nonverbal skills latent dimensions at 5 years (N=1129) (Figure 1 & 2).

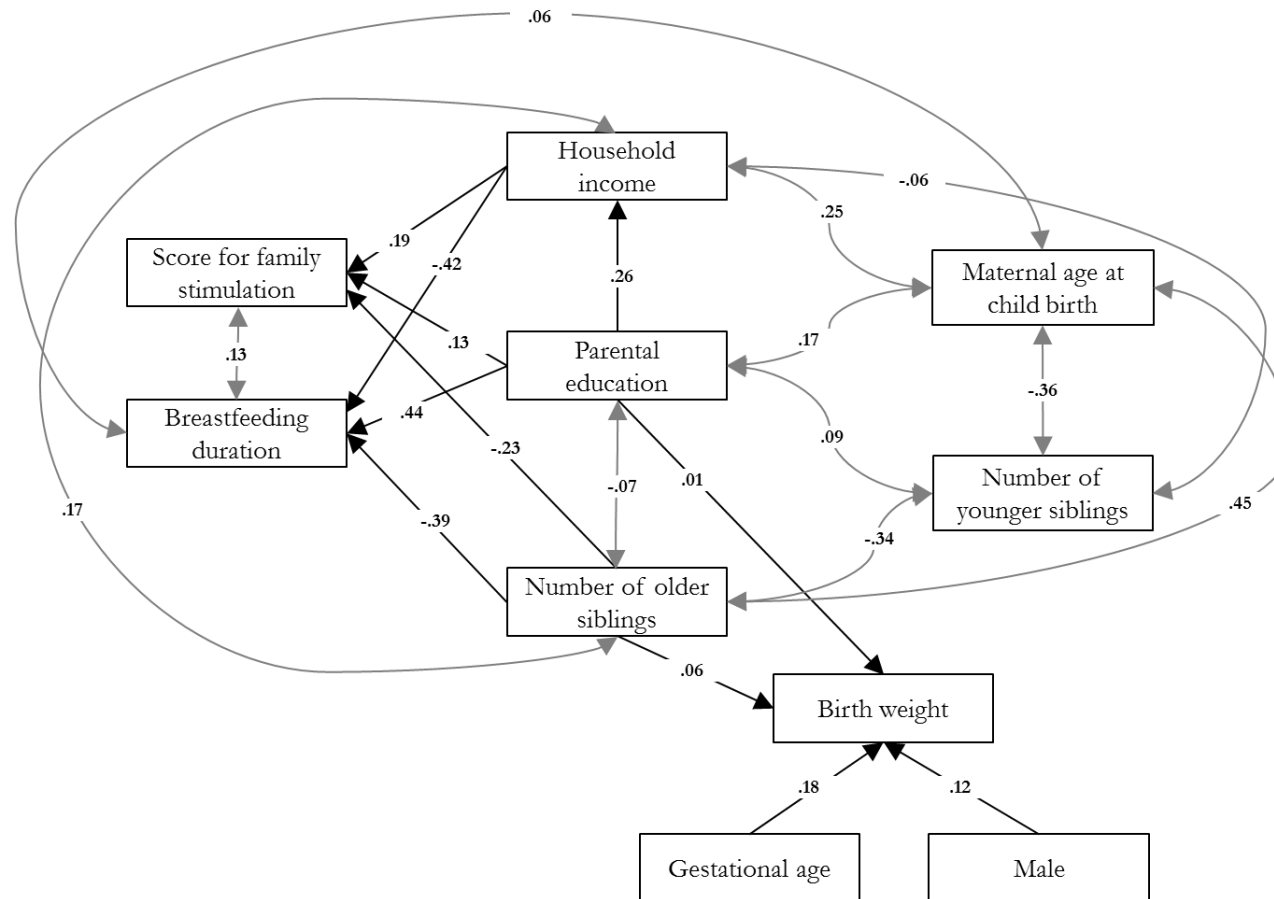
TOTAL EFFECTS	a. Verbal skills			b. Non-verbal skills			Wald tests of parameter equalities ($d \neq 1$)
	Estimates(a)	SD(a)	p-value	Estimates(b)	SD(b)	p-value	a = b p-value
TOTAL EFFECTS							
Male gender (% female)	-0.069	0.059	0.243	-0.009	0.068	0.893	ns
Birth weight (kg)	0.092	0.073	0.208	0.206	0.085	0.014	ns
Score for family stimulation at 5 years	0.079	0.015	0.000	0.044	0.017	0.009	0.0450
Breastfeeding duration (months)	0.019	0.008	0.022	-0.001	0.010	0.938	0.0215
Parental education (years)	0.162	0.014	0.000	0.121	0.016	0.000	0.0143
Household income (k€/months)	0.098	0.040	0.014	0.150	0.045	0.001	ns
Maternal age at birth of child (years)	0.011	0.008	0.156	0.002	0.009	0.801	ns
Gestational age (weeks)	0.035	0.017	0.038	0.034	0.020	0.088	ns
Number of older siblings	-0.126	0.037	0.001	-0.027	0.042	0.516	0.0205
Number of younger siblings	0.035	0.056	0.523	0.134	0.064	0.036	ns
DIRECT EFFECTS							
Male gender (% female)	-0.080	0.060	0.178	-0.034	0.069	0.618	ns
Birth weight (kg)	0.092	0.073	0.208	0.206	0.085	0.014	ns
Score for family stimulation at 5 years	0.079	0.015	0.000	0.044	0.017	0.009	0.0418
Breastfeeding duration (months)	0.019	0.008	0.022	-0.001	0.010	0.938	0.0434
Parental education (years)	0.117	0.017	0.000	0.074	0.020	0.000	0.0347
Household income (k€/months)	0.091	0.040	0.021	0.141	0.046	0.002	ns
Maternal age at birth of child (years)	0.011	0.008	0.156	0.002	0.009	0.801	ns
Gestational age (weeks)	0.019	0.021	0.377	-0.003	0.025	0.902	ns
Number of older siblings	-0.121	0.037	0.001	-0.030	0.042	0.479	0.0354
Number of younger siblings	0.035	0.056	0.523	0.134	0.064	0.036	ns
INDIRECT EFFECTS							
Male gender (% female)	0.011	0.009	0.221	0.025	0.011	0.027	ns
Birth weight (kg)	0.000	N/A	N/A	0.000	N/A	N/A	ns
Score for family stimulation at 5 years	0.000	N/A	N/A	0.000	N/A	N/A	Ns
Breastfeeding duration (months)	0.000	N/A	N/A	0.000	N/A	N/A	Ns
Parental education (years)	0.045	0.011	0.000	0.047	0.013	0.000	Ns
Household income (k€/months)	0.007	0.009	0.455	0.008	0.007	0.197	Ns
Maternal age at birth of child (years)	0.000	N/A	N/A	0.000	N/A	N/A	Ns
Gestational age (weeks)	0.016	0.013	0.210	0.037	0.015	0.015	Ns
Number of older siblings	-0.005	0.009	0.611	0.003	0.009	0.748	Ns
Number of younger siblings	0.000	N/A	N/A	0.000	N/A	N/A	Ns

Fit indices: RMSEA = 0.026 (IC 95%: 0.021 - 0.031); CFI = 0.982; TLI = 0.974; Chi-Square Test of Model Fit = 281.4 ($df=160$).

In bold $p < 0.05$. ns = non significant at $p < 0.05$. N/A = Non Applicable.

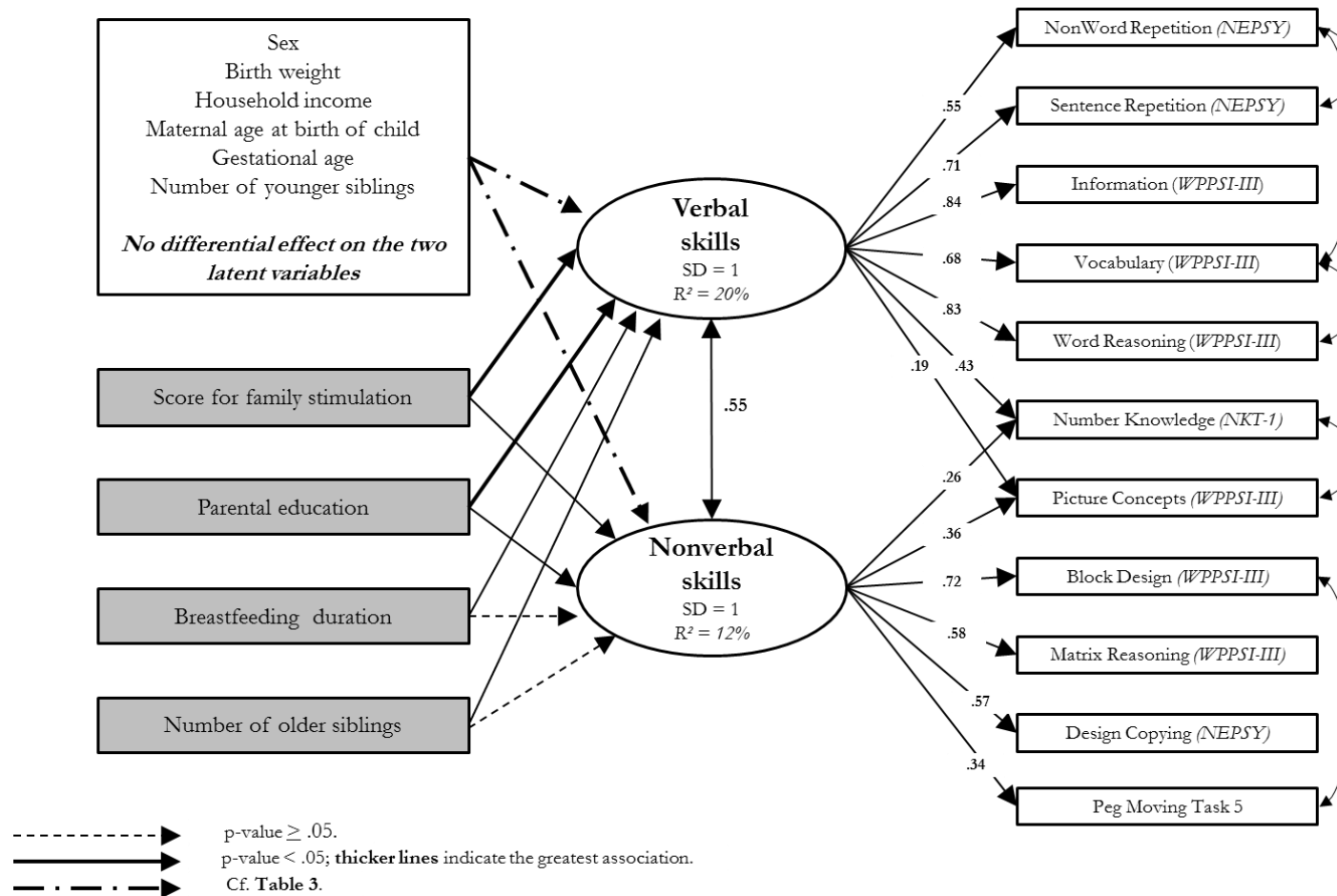
All regression coefficients are standardized and adjusted for recruiting center and child's age.

Figure 1 (Etude N°2). The network of the relationships between all predictors.



Single headed arrows represent direct effect (unstandardized coefficient are indicated). Double headed arrows indicate correlations. Figure 1 and Figure 2 represent two parts of the same model.

Figure 2 (Etude N°2). Significant differential direct effects of predictors on latent variables representing verbal and nonverbal skills in a sample of 1126 children aged 5 to 6 years.



Notes: Ellipses are used to denote latent constructs, rectangles are used to denote the observed variables. Variables in gray boxes have significant differential effects on the latent variables representing verbal and nonverbal skills. Figure 1 and Figure 2 represent two parts of the same model.

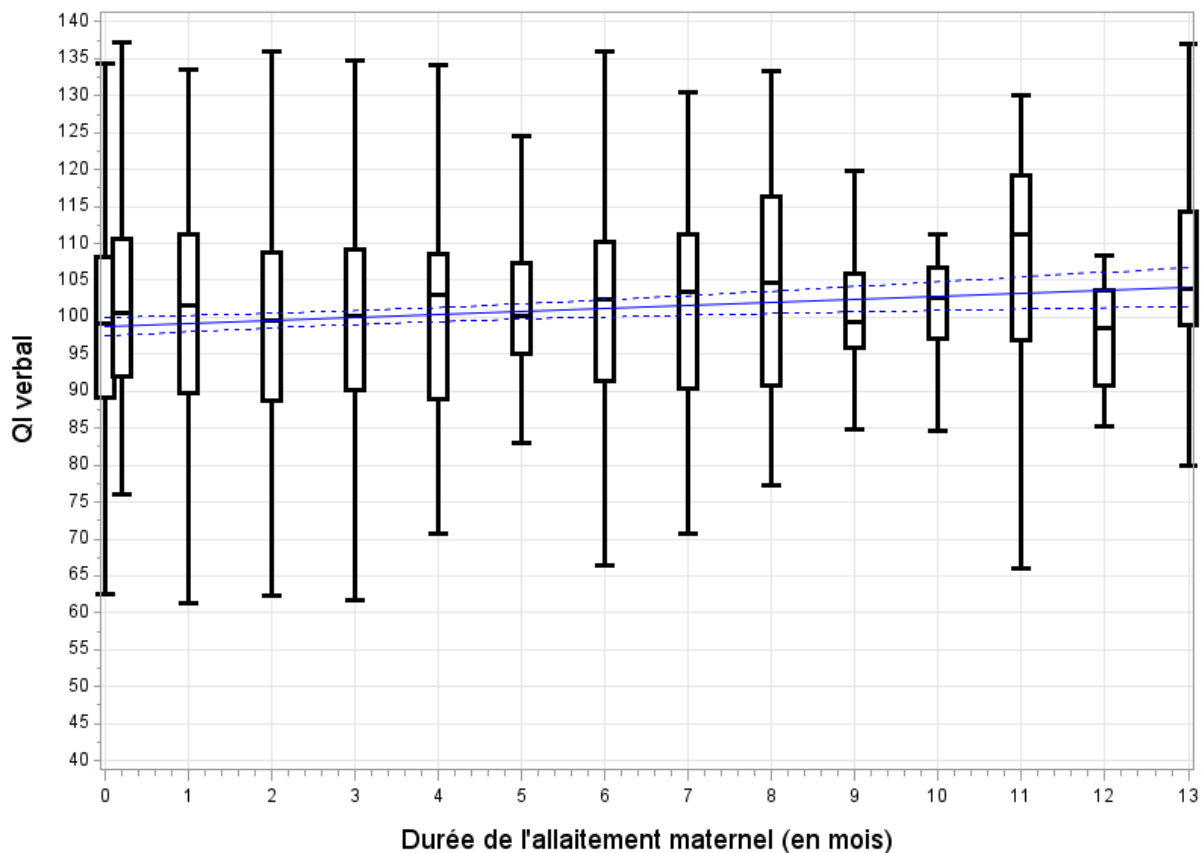
Supplementary methods

Testing the difference between the regression parameters of a single determinant on two different cognitive measures raises methodological problems. To illustrate this point, we take as an example the results of a well-conducted study of the relationship between breastfeeding duration and cognitive skills at 7 years of age [N = 1037]. Belfort et al. (Belfort MB et al., 2013) reported that the adjusted association (linear multivariate regression) of the duration of breastfeeding was significant with verbal IQ (KBIT-II verbal; mean (standard deviation) = 112.5 (0.5); parameter (95% CI): 0.35 [0.16 to 0.53]) but not with visual memory (Wide Range Assessment of Memory and Learning [WRAML]; mean (standard deviation) = 16.9 (0.1); parameter (95% CI): 0.04 (−0.02 to 0.11)). However, it would be wrong to conclude, from the lack of overlap of confidence intervals, that the duration of breastfeeding has a significantly greater effect on verbal IQ than on visual memory. Indeed, the two variables are not commensurate, so they would need to be standardized before statistically comparing the regression parameter values. If one puts them on comparable scales, say, by multiplying visual memory scores by 5 in order to equalize standard deviations, then the regression parameter value would be approximately 0.20 (−0.10 to 0.55) and would thus not statistically differ from the regression parameter value of the verbal IQ measure. Other examples of this kind can be easily found in the epidemiological literature (Kesmodel et al., 2012; Poulsen et al., 2013).

Analyses supplémentaires

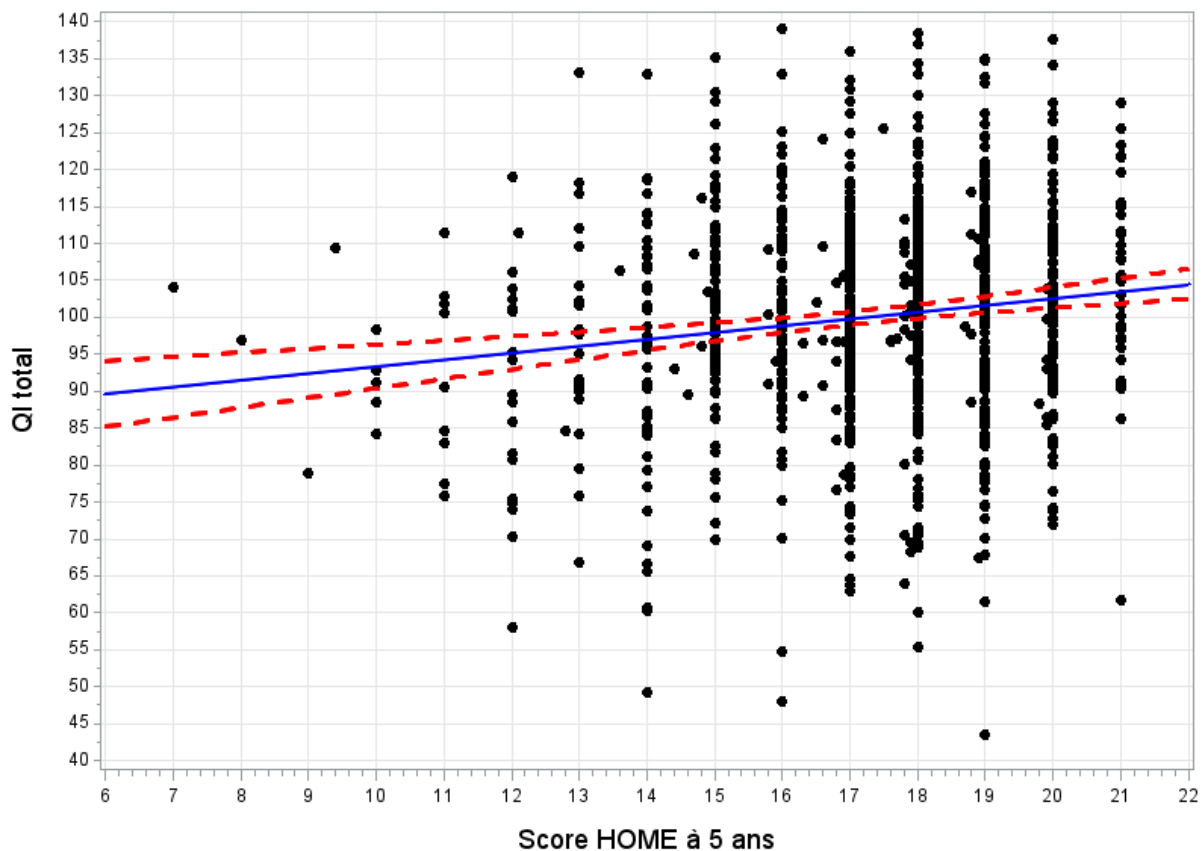
Afin de pouvoir représenter graphiquement certains résultats de l'étude N°2, nous avons réalisé plusieurs analyses supplémentaires. Des modèles multivariés ont été réalisés en considérant le QI total (**Graphiques supplémentaires 2 et 3**) ou le QI verbal (**Graphique supplémentaire 1**) comme variable dépendante et les principaux prédicteurs du développement cognitifs comme variables indépendantes. Nous avons extrait les résidus de ces modèles multivariés afin de fournir une représentation graphique de la relation entre les mesures du développement cognitif général à 5-6 ans et certains facteurs environnementaux : l'allaitement maternel sur le **Graphique supplémentaire 1**, le score HOME à 5-6 ans sur le **Graphique supplémentaire 2** et le niveau d'éducation parental sur le **Graphique supplémentaire 3**.

Graphique supplémentaire 1 (Etude N°2). Relation entre le QI verbal à 5-6 ans et allaitement maternel.



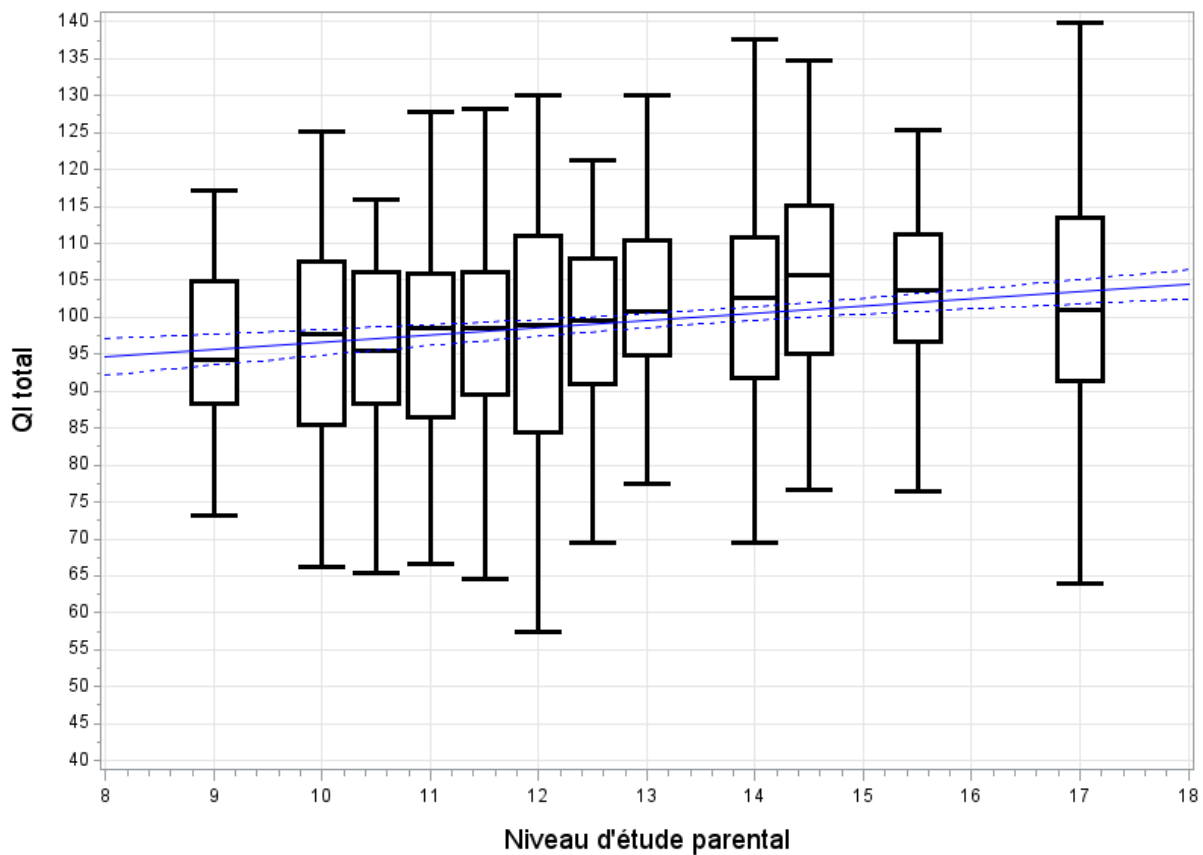
Légende du graphique : Les *box plots* correspondent au QI verbal à 5-6 ans (z-score) selon la durée de l'allaitement maternel (en mois). La droite de régression est également représentée avec son intervalle de confiance à 95% en bleu (augmentation du QI total de 0.36 points (E.T = 0.13) par mois d'allaitement ; $p = 0.009$). Analyses ajustées sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, mesures des stimulations cognitives à 3 et 5-6 ans, dépression pendant et après la grossesse, niveau d'éducation et revenu parental, poids et terme de naissance, âge maternel, rang dans la fratrie, antécédents familiaux de troubles du langage, âge exact de l'enfant au moment de la passation des tests neuropsychologiques). Etude EDEN (N = 929).

Graphique supplémentaire 2 (Etude N°2). Relation entre le QI total à 5-6 ans et le score HOME à 5-6 ans.



Légende du graphique : La droite de régression est en bleu et son intervalle de confiance à 95% (en pointillés) en rouge. La régression linéaire indique une relation entre le QI total à 5-6 ans et le score HOME (augmentation de 0.89 points de QI (E.T = 0.20) par unité du score HOME ($p < 0.001$)). Analyse ajustée sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, durée de l'allaitement, dépression pendant et après la grossesse, nombre d'aînés dans la fratrie, poids et terme de naissance, âge maternel, antécédents familiaux de troubles du langage, âge exact de l'enfant au moment de la passation des tests neuropsychologiques). Les variables distales (niveau d'éducation parental et revenu du foyer) n'ont pas été incluses dans le modèle. Etude EDEN (N = 1011).

Graphique supplémentaire 3 (Etude N°2). Relation entre le QI total à 5-6 ans et le niveau d'éducation parental.



Légende du graphique : Les *box plots* correspondent au QI total à 5-6 ans (z-score) selon le niveau d'éducation parental (moyenne du niveau d'éducation paternel et maternel). La droite de régression est également représentée avec son intervalle de confiance à 95% en bleu (augmentation du QI total de 0.95 points (E.T = 0.22) par année d'étude ; $p < 0.001$). Analyse ajustée sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, mesures des stimulations cognitives à 3 et 5-6 ans, durée de l'allaitement maternel, dépression pendant et après la grossesse, revenu du foyer, nombre d'aînés dans la fratrie, poids et terme de naissance, âge maternel, antécédents familiaux de troubles du langage, âge exact de l'enfant au moment de la passation des tests neuropsychologiques). Etude EDEN (N = 925).

Etude N°3. Relationship between early language skills and the development of symptoms of hyperactivity/inattention during the preschool period: Results of the EDEN mother-child cohort

Hugo Peyre^{1,2}, Cedric Galera^{3,4}, Judith van der Waerden⁵, Nicolas Hoertel^{6,7}, Jonathan Y. Bernard⁸, Maria Melchior⁵, Franck Ramus¹, on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group.

1. Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique (ENS, EHESS, CNRS), Ecole Normale Supérieure, PSL Research University, Paris, France.
2. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Robert Debré Hospital, APHP, Paris, France.
3. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charles Perrens Hospital, Bordeaux, France.
4. The Bordeaux School of Public Health (Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement), Centre INSERM U897, Epidemiology-Biostatistics, Bordeaux, France.
5. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Department of Social Epidemiology, 75012, Paris, France.
6. Department of Psychiatry, Corentin Celton Hospital, APHP, Issy-les-Moulineaux; Paris Descartes University, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris, France.
7. INSERM UMR 894, Psychiatry and Neurosciences Center; Paris Descartes University, PRES Sorbonne Paris Cité, Paris, France.
8. INSERM UMR 1153, Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), Developmental Origins of Health and Disease (ORCHAD) Team, F-94807 Villejuif, France; Paris Descartes University, France.

ABSTRACT

Introduction: This study aims to examine the relationships between children's language skills and symptoms of hyperactivity/inattention between 3 and 5.5 years. **Method:** Children (N = 1,459) from the EDEN mother-child cohort were assessed at the age of 3 and 5.5 years. Language skills were based on tests from the WPPSI-III, NEPSY and ELOLA batteries. Symptoms of hyperactivity/inattention and other behavioral, emotional and social problems were measured using the parent-rated Strengths & Difficulties Questionnaire (SDQ) and relevant covariates for children's cognitive development were collected. Using a Structural Equation Modeling (SEM) approach, we tested the direction of effect between language skills and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms, and some hypothesized mediating mechanisms. **Results:** SEM analyses indicated a small negative effect of language skills at 3 years on ADHD symptoms at 5.5 years after adjusting for ADHD symptoms at 3 years and other factors associated with cognitive development. Children's ADHD symptoms at 3 years did not predict language skills at 5.5 years. The relationship between early language skills and later ADHD symptoms was not significantly mediated by peer relationships and prosocial behavior, and was hardly reduced when adjusting for a broad range of pre- and postnatal environmental factors and performance IQ. Finally, among linguistic skills, syntax at 3 years was the most strongly associated with ADHD symptoms at 5.5 years. **Conclusion:** Poor language skills at age 3 may predict symptoms of hyperactivity/inattention when a child enters primary school. Our results do not support the hypothesis that this relationship is mediated by social difficulties during the preschool period, nor do they support the idea that it is primarily due to the delayed effects of environmental factors. They are compatible with the hypothesis that internal language promotes behavioral regulation skills. Implications for the understanding and the prevention of the co-occurrence of language disorders and ADHD are discussed.

The preschool years are a crucial period in children's psychological development. Several longitudinal studies have found that a substantial proportion of children whose language at 2-3 years is significantly delayed will have caught up by 4-5 years of age (P. Dale & Hayiou-Thomas, 2013; Dollaghan, 2013; Law et al., 2012; Rescorla, 2013), suggesting developmental variability of language skills. For some children, the onset of behavioral, emotional and/or social problems occurs during the preschool years. Kessler *et al.* (Kessler RC et al., 2005) reported that in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), the 10th percentile on the age-of-onset distribution of DSM-IV disorders was 5 years for anxiety disorders and 6 years for impulse-control disorders (*i.e.*, oppositional-defiant disorder, conduct disorder, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and intermittent explosive disorder).

Prior research tended to consider separately factors predicting language skills and those impacting on behavioral, emotional and social skills. However, developmental difficulties rarely occur in isolation. For example, language disorders are highly comorbid with ADHD (Helland, Helland, & Heimann, 2014; Miniscalco, Nygren, Hagberg, Kadesjö, & Gillberg, 2006; Snowling, Bishop, Stothard, Chipchase, & Kaplan, 2006), conduct disorders (Beitchman et al., 2001; Petersen et al., 2013) and anxiety disorders (Beitchman et al., 1996, 2001). As noticed by Gillberg (Gillberg, 2010), "*co-existence of disorders is the rule rather than the exception in child psychiatry and developmental medicine*". These findings underscore the importance of taking into account the co-occurrence between behavioral, emotional and social difficulties in the study of the association between language impairment and behavioral problems, especially symptoms of ADHD (Petersen et al., 2014; Aro, Eklund, Nurmi, & Poikkeus, 2012).

During the school-age period, language difficulties are associated with later behavioral problems, even when prior levels of behavioral problems are accounted for (Aro et al., 2014; Lindsay et al., 2007; Petersen et al., 2013; St Clair et al., 2011). Although this relationship might be bidirectional, Petersen et al. (Petersen et al., 2013) found in two different samples of children aged 7 to 13 years (N = 585) and aged 4 to 12 years (N = 11,506) that language ability better predicts later behavior problems (including symptoms of hyperactivity/inattention and externalizing problems) than the opposite. However, given the large time range used in those studies, the direction of the association still needs to be confirmed during the preschool years. One important issue is thus to examine whether poor language early in the preschool period may increase the risk of ADHD symptoms in the short term or whether this effect can only be observed over the long term.

Prior research have first hypothesized that difficulties in language skills may be associated with ineffective use of self-directed speech, which may be subsequently associated with a lack of self-regulation skills (*i.e.*, cognitive, emotional, and behavioral regulatory processes that promote adaptive or goal-directed behavior that can predict later behavioral problems (Barkley, 1997; A. Berger, 2011; Luria, 1961; Petersen et al., 2014; Vygotsky, 1962)). However, two alternative hypotheses have been proposed: (i) the link between language skills and behavioral problems may be mediated by the development of social difficulties, and particularly peer rejection (Hinshaw, 1992; Menting et al., 2011) and (ii), language skills and behavioral problems may share some etiological factors (such as genetic or pre- and postnatal environmental factors) that might first impact on language skills and might have delayed effects on behavioral (*i.e.*, heterotypic continuity (Costello et al., 2003)). A better understanding of the mechanisms mediating this association and the identification of particular aspects of early language skills (*i.e.*, phonology, vocabulary, syntax and/or comprehension) most strongly associated to the development of ADHD symptoms could contribute to best target early intervention for children with early language delays.

In the present study, we used data from a large (N=1,459) prospective mother-child cohort to determine the influence of language skills at 3 years on the risk of ADHD symptoms during the preschool period (*i.e.*, between 3 and 5.5 years). Next, we sought to determine whether a particular aspect of language skills at 3 years is associated to the development of hyperactivity/inattention at 5.5 years. Finally, we sought to test two prior hypotheses that might explain the association of early language skills with later ADHD symptoms: (i) the association may be mediated by social difficulties (Hypothesis 1) (Hinshaw, 1992; Menting et al., 2011) and (ii) pre- and postnatal environmental factors may explain both language skills and ADHD symptoms (Hypothesis 2) (Costello et al., 2003).

METHOD

Study design

Mother-child pairs were recruited as part of the EDEN prospective mother-child cohort study (Heude et al., 2015). Pregnant women seen during a prenatal visit before their twenty-fourth week of amenorrhea at the departments of Obstetrics and Gynecology of the French University Hospitals of Nancy and Poitiers were invited to participate. The participation rate among eligible women was 55%. Enrolment started in February 2003 in Poitiers and in September 2003 in Nancy and lasted for 27 months in each center, allowing the inclusion of 2002 women. Compared to the national perinatal survey carried out on 14,482 women who

delivered in France in 2003 (Blondel, Supernant, Du Mazaubrun, & Breart, 2006), women included in the EDEN study had similar socio-demographic characteristics except that they had higher educational attainment and were more often employed (Drouillet et al., 2009). Detailed data on each child's environment and cognitive and behavioral development were collected from obstetrical records, questionnaires and neuropsychological tests (including language tests). Neuropsychological tests were rated by two different examiners, one in each center (Nancy and Poitiers). The study was approved by the ethical research committee (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) of Hospital 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.

Participants

Among the 2002 pregnant women included in the EDEN study, 1907 children were followed-up after birth, as described in detail elsewhere (Drouillet et al., 2009). Some analyses of neuropsychological data collected at 2 and 3 years have previously been published (Bernard et al., 2013; Peyre et al., 2014). At the age of 5.5 years, 1,459 children had completed language tests and/or the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) at ages 3 and/or 5.5 years [full sample], 914 of which had completed language tests and SDQ at 3 and 5.5 years [complete data sample] (the flowchart is shown in **Figure 1**). Analyses were conducted on the full sample [N = 1,459].

Of the 1,459 children included, 53 % were male, mean (SD) birth weight was 3.3 (0.5) kg (4.8% were born with a low birth weight; *i.e.*, < 2.5 kg), and mean gestational age was 39.3 (1.7) weeks (5-6% of births occurred preterm; *i.e.*, < 37 weeks' gestation) (**Table 1**). The mean maternal age at delivery was 29.4 (SD = 4.8). The mean number of alcoholic drinks per week during pregnancy was 0.5 (SD = 1.5) and most mothers declared no alcohol consumption during pregnancy (53.8%). 21% of mothers regularly smoked during pregnancy. Three-quarters of the children were breastfed for at least 3 days. In our sample, 21% of mothers suffered from depression during pregnancy and 32% of them in the 4 months to 5 years period following delivery.

Variables

Emotional and behavioral problems assessment

The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (R. Goodman, 1997; Shojaei et al., 2009) was used to measure emotional and behavioral problems when children were aged 3 and 5.5 years. The SDQ is a 25-item scale (3-point ratings) comprising five scores covering peer relationships, conduct problems, symptoms of hyperactivity/inattention, emotional problems and pro-social behavior. Higher scores represent worse functioning except for the pro-social behavior score. In order to address Hypothesis 1, we have considered two sub-scales of the Strength and Difficulties Questionnaires (reflecting peer relationship problems and prosocial behavior) that provide reasonable estimates of the degree to which a child may have social difficulties, including peer rejection (Marryat, Thompson, Minnis, & Wilson, 2014)).

In the present data, the Cronbach's alphas for each SDQ scale, at 3 and 5.5 years, were respectively: 0.55 and 0.60 for emotional symptoms, 0.69 and 0.73 for conduct problems, 0.70 and 0.76 for hyperactivity/inattention, 0.48 and 0.54 for peer relationship problems and 0.60 and 0.69 for prosocial behavior. These reliability estimates were similar to those found in a representative sample of 1,348 French children aged 6–11 years old (Shojaei et al., 2009).

92

Language measures

Trained psychologists (one in each center: Nancy and Poitiers) individually assessed each child's cognitive skills at 3 years (mean = 38.0 months; SD = 0.8) and 5.5 years (mean = 67.8 months; SD = 1.8; min = 59.5 months; max = 82.1 months) by using neuropsychological tests from the WPPSI-III, ELOLA (Evaluation du Langage Oral de L'enfant Aphasique) (De Agostini et al., 1998) and NEPSY (A Developmental NEuroPSYchological Assessment) (Kemp et al., 2001; Korkman M et al., 2003) batteries.

At age 3, five tests were used (Table 1):

- Semantic fluency (ELOLA), scored as the sum of the number of animals named in one minute plus the number of objects named in one minute. This test is designed to measure expressive vocabulary and lexical retrieval.
- Word and nonword repetition (ELOLA); scored as the number of words (6 items) and nonwords (6 items) repeated correctly. This test is designed to measure phonological processing and verbal short-term memory.

- Sentence repetition (NEPSY) scored as the number of sentences of increasing complexity and length repeated correctly (17 items, *e.g.*, “dors bien” [“sleep well”]). This test is designed to measure syntactic skills and verbal short-term memory.
- Picture naming (ELOLA), scored as the number of pictures named correctly (10 items, *e.g.*, “cheval” [“horse”]). This test is designed to measure expressive vocabulary.
- Comprehension of instructions (NEPSY), a sentence comprehension task scored as the number of correct answers by pointing at one of 8 pictures (13 items, *e.g.*, “montre-moi un grand lapin” [“show me a large rabbit”]). This subtest is designed to assess the ability to receive, process, and execute oral instructions of increasing syntactic complexity.

At age 5.5, five tests were used (Table 1):

- Nonword Repetition (NEPSY), scored as the number of syllables repeated correctly (out of 46 syllables in 13 nonwords (*e.g.*, [kiutsa], a nonword with two syllables). This test is designed to measure phonological processing and verbal short-term memory.
- Sentence Repetition (NEPSY), scored as the number of sentences (17 items, *e.g.*, “dors bien” [“sleep well”]) repeated correctly. This test is designed to measure syntactic skills and verbal short-term memory.
- Information (WPPSI-III), scored as the number of correct answers (verbally or by pointing) to questions that address a broad range of general knowledge topics (34 items). This test is designed to measure language comprehension, conceptual knowledge and verbal expressive ability.
- Vocabulary (WPPSI-III), scored as the number of correctly defined words (25 items). This test is designed to measure receptive vocabulary, conceptual knowledge and verbal expressive ability.
- Word Reasoning (WPPSI-III), scored as the number of concepts correctly identified from a series of clues (28 items). This test is designed to measure language comprehension, conceptual knowledge and general reasoning ability.

The manual of WPPSI-III reports evidence of high subtest reliability (0.83 to 0.95), internal consistency, test-retest stability, and validity for all subtests (D Wechsler, 1967). The sentence repetition and comprehension of instructions tests from the NEPSY had a high internal consistency (0.91 and 0.89) in a population of 3 to 4 years children as well as the nonword repetition and sentence repetition tests (0.80 and 0.81) in a population of 5 to 12 years children (Korkman M et al., 2003). In the present data, the Cronbach’s α s of the test from the

ELOLA battery semantic fluency, word and nonword repetition and picture naming were respectively 0.57, 0.86 and 0.57.

Covariates

We adjusted for several factors known to be associated with cognitive development (**Table 1**). Gender, gestational age at birth, birth weight and maternal age at delivery were collected from obstetrical records. Mothers completed questionnaires on tobacco and alcohol consumption during pregnancy (number of drinks per week), partial and exclusive breastfeeding duration (Bernard et al., 2013). Maternal depression during pregnancy was assessed by the Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D) between 24 and 28 gestational weeks (a cut-off of 16 was used to define depression (Hann et al., 1999; Morin et al., 2011)). We assessed postpartum depression status with the Edinburgh Postnatal Depression Scale at 4, 8 and 12 months (a cut-off of 13 was used to define depression (Adouard et al., 2005; Teissedre & Chabrol, 2004)) and with the CES-D at 3 and 5 years following delivery (a cut-off of 16 was also used to define depression). Mothers and fathers completed questionnaires on their history of speech and language delay. Family income, education level and number of older siblings were also assessed. We included an estimate of maternal cognitive stimulation at age 3 (by averaging the weekly frequency of 8 activities; e.g., storytelling, singing, drawing, etc.). When the children were 5.5 years old, stimulation of the child at home was assessed by the psychologist using three subscales of the Home Observation for the Measurement of the Environment Scale: language stimulation, academic stimulation, and variety of experimentations (Caldwell et al., 1984; Frankenburg & Coons, 1986). Higher scores represent greater cognitive stimulation and emotional support.

At age 5.5, performance IQ of the children was assessed using the WPPSI-III (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3rd Edition).

Statistical analysis

We first used confirmatory factor analysis (CFA) to identify the latent structure underlying the language skills at 3 and 5.5 years respectively.

Next, we performed cross-lagged structural equation models (SEM) (Arnett et al., 2012) to simultaneously examine the complex relationships between the latent variables (language skills at age 3 and at age 5.5) and the manifest variables (*i.e.*, SDQ scores) at each time point (Arnett et al., 2012; Greven, Rijdsdijk, Asherson, & Plomin, 2012). Particular attention was paid to the longitudinal cross-lagged associations between different areas, *i.e.*, the regression

coefficients of language skills at 5.5 years on SDQ hyperactivity/inattention scores at 3 years and to the regression coefficients of SDQ hyperactivity/inattention scores at 5.5 years on language skills at 3 years (**Table 2**). We also examined longitudinal cross-lagged associations between language skills at 3 and 5.5 years and between the SDQ scores at 3 and 5.5 years (*i.e.*, stability paths), and concurrent associations (*i.e.*, the correlation between variables measured at the same time).

We examined measures of goodness-of-fit, including the comparative fit index (CFI), the Tucker–Lewis index (TLI), the root mean squared error of approximation (RMSEA) and the chi-square test of model fit. CFI and TLI values greater than 0.95 and values of RMSEA less than 0.06 are commonly used to indicate good model fit and were used as cut-offs (Muthén & Muthén, 2012).

In order to address Hypothesis 2, we performed four cross-lagged structural equation models by gradually adding the predictors of cognitive development that might manifest at different ages in different domains. In **Model 1**, we examined the relationship between language skills and SDQ hyperactivity/inattention scores without including in the model the other SDQ scores, pre- and postnatal factors and performance IQ. In **Model 2**, we included the other SDQ scores at 3 and 5.5 years. In **Model 3**, we also included pre- and postnatal factors that are relevant to both language skills and behavior problems: sex, gestational age, birth weight, maternal age at birth of child, maternal alcohol and tobacco consumption during pregnancy, breastfeeding duration, maternal depression during pregnancy, maternal depression after birth, family history of language delay, parental education and income, number of older siblings, cognitive stimulation at age 3, score for family stimulation at 5.5 years (for the outcomes variables at 5.5 years). Finally, in **Model 4**, we also included performance IQ (**Figure 1**, **Table 3**).

As most language tests measures were significantly associated with the child's age at the time of testing as well as the recruitment center, language measures were adjusted analyses for these characteristics in all models. In **Models 2, 3 and 4**, SDQ scores were allowed to have correlated residuals. We used standardized data because they are less affected by the scales of measurement and can be used to evaluate the relative impact of each predictor (Kline, 2010). Standardized estimates, their standard errors and significance levels are presented in **Table 2** and **3**.

In order to address Hypothesis 1, we tested the potential mediation effects of social difficulties by estimating the path from language skills at 3 years to peer relationship problems at 5.5 years, controlling for peer relationship problems at 3 years (Path a), and the

path from peer relationship problems at 3 years to hyperactivity/inattention at 5.5 years, controlling for hyperactivity/inattention at 3 years (Path b), following recommendations of Cole and Maxwell (Cole & Maxwell, 2003). The product of Path a and Path b provides an estimate of the mediation effect of language skills on hyperactivity/inattention through peer relationship problems. The significance of this mediated effect was tested in **Model 4** (Cole & Maxwell, 2003; Zhou, Main, & Wang, 2010). We also tested the mediation effect of prosocial behavior.

To determine whether a particular aspect of language skills at 3 years was associated to the development of hyperactivity/inattention beyond the association attributable to the latent variable language at 3 years, modification indices (*i.e.*, chi-square tests with 1 degree of freedom) were examined in **Model 4** to test whether any residuals of language tests at 3 years were associated to hyperactivity/inattention at 5.5 years (*i.e.*, the direct effects). We also calculated the total effect of each of the five language tests at 3 years (*i.e.*, the sum of the direct effect and the indirect effect *via* the latent language variable at 3 years) on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years.

All available data from the 1459 children were used in analyses. Missing data were analyzed using full information maximum likelihood estimation with robust standard errors (Graham, Olchowski, & Gilreath, 2007). Excluding individuals with missing data from our analyses did not alter the significance of our results.

To avoid including associations that could be significant due to multiple testing and because of the large sample size, we evaluated statistical significance using a two-sided design with alpha set at 0.01. All analyses were conducted in Mplus Version 7.1 (Muthen & Muthen, 1998) using the Mplus defaults of delta parameterization and the Maximum Likelihood estimator.

Sensitivity analyses

To test the robustness of the findings, we performed several sensitivity analyses using dichotomized SDQ scores and language score at 5.5 years. Logistic regression models were conducted with SDQ scores at 5 years (dichotomized at the 85th percentile) as the dependent variables (**Models A to E**; **Table 4**) and language skills at 3 years, pre- and postnatal environmental factors, performance IQ (WPPSI-III), the other SDQ scores at 3 years, recruitment center and age of the child at the time of testing, as independent variables. Another logistic regression model (**Model F**) was conducted with the dichotomized language score at 5 years (dichotomized at < -1 SD) as dependent variable.

RESULTS

Structure of language skills

The Confirmatory Factor Analysis model including 2 single latent factors representing language skills measured respectively by the five measures of language skills at 3 years and the five measures of language skills at 5.5 years provided a very good fit to the data: CFI = 0.992, TLI = 0.988 and RMSEA = 0.031 (95% CI [0.021, 0.041]). Both latent variables provide a general index of language skills, encompassing phonology, syntax, lexicon and conceptual knowledge, using both receptive and expressive modalities.

The language tests were partly different at 3 and 5.5 years but they were selected to be age-appropriate. The stability of language skills between 3 and 5.5 years was found to be high ($\beta = 0.76$) in the models. This result gives support to the idea that the latent variables for language at 3 years and 5.5 years reflect similar constructs.

Structural equation model

The structural equation models displayed very good fit to the data (see fit indices in **Table 2**). In the four SEMs, symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years were significantly predicted by language skills at 3 years (standardized estimate in the **Model 4**: $\beta = -0.12$, SE = 0.04, p-value = 0.002) and language skills at 5.5 years were not associated with SDQ hyperactivity/inattention scores at 3 years (standardized estimate in the **Model 4**: $\beta = 0.04$, SE = 0.03, p-value = 0.105) (**Table 2** and **Figure 2**).

Among children's behavioral, emotional and social outcomes, only symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years were significantly predicted by language skills at 3 years. Other children's behavioral, emotional and social outcomes were not associated with language skills at 3 years and language skills at 5.5 years were not associated with any SDQ scores at 3 years (**Table 3** and **Figure 2**).

We tested the mediation effects of peer relationship problems and prosocial behavior on the association between language skills at 3 years and hyperactivity/inattention at 5.5 years. The results suggested that neither peer relationship problems (Wald test = 0.48; p-value = 0.490) nor prosocial behavior (Wald test = 0.24; p-value = 0.621) mediated the relationship between language skills at 3 years and hyperactivity/inattention at 5.5 years.

Beyond the effect of the latent variable representing language skills at 3 years on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years, there were no significant direct effects of language tests at 3 years on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years. The ranks of the total effects were the following: comprehension of instructions ($\beta = -0.13$), sentence repetition ($\beta = -0.11$),

picture naming ($\beta = -0.08$), word and nonword repetition ($\beta = -0.04$) and semantic fluency ($\beta = -0.03$).

Sensitivity analyses

Examining language skills and hyperactivity/inattention symptoms when they were dichotomized to reflect potentially clinically significant problems (language skills: < -1 SD; hyperactivity/inattention: $>$ score of 6; i.e., 85th percentile) did not alter the significance of our results. Compared to children with SDQ hyperactivity/inattention symptoms at 5.5 years equal or below 6, those with symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years which may reflect clinically significant problems (SDQ hyperactivity/inattention symptoms score above 6; 16.2% of our sample) had significantly lower scores on language skills at 3 years (**Model C**: standardized estimate = -0.12 ; p -value = 0.021 ; **Table 4**). We also found that the other SDQ scores at 5.5 years were not predicted by language skills at 3 years (**Models A, B, D and E**; **Table 4**). The ranks of the effects of the language tests at 3 years on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years were similar to those obtain in the SEMs (**Models C1 to C5**; **Table 4**). The dichotomized (at < -1 SD) language score at 5.5 years was also not associated with SDQ hyperactivity/inattention symptoms scores at 3 years (**Model F**; standardized estimate = 0.03 ; p -value = 0.601 ; **Table 5**).

As individual differences in language skills ($\beta=0.77$) were found to be more stable than individual differences in hyperactivity/inattention ($\beta=0.47$), we conducted a sensitivity analysis a) removing the effect of language skills at 3 years on language skills at 5.5 years and b) removing the effect of symptoms of hyperactivity/inattention at 3 years on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years in **Model 4**. Under these conditions, the effect of language skills at 3 years on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years ($\beta = -0.18$, $SE = 0.08$, p -value < 0.001) was greater than the effect of symptoms of hyperactivity/inattention at 3 years on language skills at 5.5 years ($\beta = -0.01$, $SE = 0.02$, p -value = 0.792). The test comparing these effects was statistically significant (Wald test = 7.61 ; p -value = 0.006), implying that the effect of language skills at 3 years on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years is unlikely to be explained by differences in the degree of cross-time stability.

After having checked that the measurement parameters of the latent variables were sex invariant, we used a multiple-group structural equation model stratified by sex and found no significant sex differences (Wald test = 0.32 ; p -value = 0.575) in effects of language skills at 3 years on symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years (males: $\beta = -0.09$, $SE = 0.06$, p -value = 0.115 ; females: $\beta = -0.14$, $SE = 0.06$, p -value = 0.020).

DISCUSSION

Prior studies indicated high levels of comorbidity between ADHD and language impairment (Beitchman et al., 1996; Helland et al., 2014; Tirosh & Cohen, 1998), highlighting the importance of longitudinal studies to disentangle hypotheses on the nature of the associations (Caron & Rutter, 1991; Neale & Kendler, 1995). Based on a large (N=1,459) prospective mother-child cohort, our study found a small but significant effect of early language skills on the evolution of hyperactivity/inattention symptoms in children aged between 3 and 5.5 years. Associations between early language skills and changes in other behavioral, emotional and social aspects were not significant. Furthermore, behavioral, emotional and social characteristics at 3 years were not significantly associated with later language skills. Thus, consistent with prior findings (Aro et al., 2014; Lindsay et al., 2007; Petersen et al., 2013; St Clair et al., 2011), our results support the hypothesis that language difficulties may be considered as an independent predictor of the emergence of ADHD symptoms during the preschool years, and that this relationship is asymmetrical. Regarding the specific nature of the influence of early language on later ADHD symptoms, we found that the comprehension of instructions test and sentence repetition at 3 years, which are the most demanding language tests, tapping syntax as well as verbal working memory skills, were the most strongly related to symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years. This finding is consistent with the hypothesis that self-directed speech mediates the effect of language skills on later symptoms of hyperactivity/inattention (A. Berger, 2011; Petersen et al., 2014), and suggests that the development of self-regulation could be disturbed by early delays in syntax and verbal working memory.

Among the hypotheses that have emerged to explain this directional relationship between early language skills and later ADHD symptoms, our results do not support the social difficulties hypothesis (Hypothesis 1) as the main explanation of the relationship. Indeed, the link between language skills at 3 years and symptoms of hyperactivity/inattention at 5.5 years was not found to be mediated by social difficulties. This result differs from the findings of the study by Menting et al. (Menting et al., 2011), but is not necessarily contradictory, since a) their study was conducted between ages 6 and 10 whereas our study was conducted during the preschool period and b) their study specifically examined a mediation by peer rejection whereas our study examined a mediation by broader aspects of social difficulties (including peer rejection). Regarding Hypothesis 2, we found a small decrease (14%) in the estimates of the effect of language skills on later symptoms of hyperactivity/inattention when comparing unadjusted models to models that were adjusted for a broad range of pre- and postnatal

factors. Thus, the asymmetrical relationship is essentially unaffected by the effects of a broad range of environmental factors. Our results therefore do not support that the asymmetrical relationship might reflect the effect of environmental factors manifesting at different ages in different domains.

In summary, the results of our study confirm the unidirectional relationship between early language skills and later ADHD symptoms, and show that it can already be observed during the preschool period. They argue against the hypothesis of a mediation by social difficulties, and against the hypothesis that pre- and postnatal environmental factors first manifest on language skills and later on ADHD symptoms. This leaves open the possibility of a mediation by language-based self-regulation or by genetic factors shared between language and ADHD, the effect of which would first manifest on language development and later on symptoms of ADHD. It will be important for future studies to try and tease apart these hypotheses, as they suggested opposite courses of action. Indeed, a mediation by language-based self-regulation would suggest that early intervention to improve language skills might have a preventive effect on the development of ADHD symptoms. The possibility that language difficulties and ADHD have common genetic factors would predict that such interventions would not prevent the development of ADHD symptoms. To date, no study have specifically examined whether the identification and the early treatment of language difficulties during the school years could reduce the later emergence of ADHD symptoms. However, a randomized control trial conducted on preschool children with language difficulties, with language skills as primary outcome, reported no efficacy of speech and language therapy on attention symptoms (an incidental finding) (Glogowska, Roulstone, Enderby, & Peters, 2000). If confirmed, this would be rather inconsistent with Hypothesis 1. Further clinical studies on this specific question are thus needed.

Study limitations

One possible limitation of our analysis is that ADHD symptoms were assessed using behavior rating scales completed by parents (SDQ), and are therefore potentially subject to reporting bias. In addition, some SDQ scores (SDQ emotional symptoms at 3 years and peer relationship problems at 3 and 5.5 years) and language tests (semantic fluency and picture naming at 3 years) had a low internal consistency (< 0.60). However, SDQ emotional symptoms at 3 years was not a key variable in our hypotheses and the language tests at 3 years were analyzed with a latent variable to test the direction of effect between language skills and hyperactive/inattention symptoms. Thirdly, no specific measure of peer rejection

was available in our study. It could be that more fine-grained measurements of peer rejection would show a greater mediation effect. Finally, our study was not suited to determine whether verbal self-regulation mediates the effect of language skills on later symptoms of hyperactivity/inattention because no direct measurement of self-regulation skills was available in our study.

CONCLUSIONS

During the preschool period, poor language skills may be associated with later symptoms of hyperactivity/inattention. Peer rejection and pre- and postnatal environmental factors do not seem to adequately explain this association in our data. A mediation by language-based self-regulation remains a plausible hypothesis to explain this relationship. Another possible explanation may be that genetic factors which are common to language development and ADHD symptoms manifest their effects later in ADHD symptoms than in language skills. Further studies are needed to test these two hypotheses, and to determine whether the identification and the early treatment of language difficulties during the preschool period might help reduce the later emergence of ADHD symptoms.

Table 1 (Etude N°3). Summary statistics of the participating children.

	Mean (SD), min-max, or %
	N = 1459
Male gender (<i>vs.</i> female)	52.1
Gestational age (weeks)	39.3 (1.7), 28-42
Birth weight (kg)	3.29 (0.50), 0.59-5.01
Maternal age at birth of child (years)	29.4 (4.8), 17-45
Tobacco consumption, %	22.8
Alcohol during pregnancy (drinks/week)	0.54 (1.46), 0-17
Breastfeeding duration (months)	3.4 (3.7), 0-13
Maternal depression during pregnancy, %	21.4
Maternal depression after birth, %	32.4
Family history of language delay, %	13.3
Household income (k€)	2.72 (1.01), 0.23-5.25
Parental education (years)	13.6 (2.3), 9-17
Number of older siblings	0.78 (0.94), 0-7
Maternal cognitive stimulation at 3 years	21.86 (4.84), 5-32
Score for family stimulation at 5.5 years	17.22 (2.29), 7-21
Recruitment center (Nancy)	47.6
Performance IQ	99.30 (13.78), 48-144
Language measures	
<i>At 3 years</i>	
Semantic fluency (ELOLA)	6.87 (3.91), 0-22
Word and nonword repetition (ELOLA)	7.63 (3.22), 0-12
Sentence repetition (NEPSY)	7.19 (3.30), 0-19
Picture naming (ELOLA)	6.96 (1.90), 0-10
Comprehension of instructions (NEPSY)	8.47 (2.98), 0-13
Age of the child at the time of testing (months)	38.05 (0.81), 34.20-42.91
<i>At 5.5 years</i>	
Non Words Repetition (NEPSY)	28.03 (8.12), 5-45
Sentence Repetition (NEPSY)	15.42 (4.10), 2-28
Information (WPPSI-3)	24.96 (2.95), 12-32
Vocabulary (WPPSI-3)	23.63 (5.65), 5-40
Word Reasoning (WPPSI-3)	16.07 (4.69), 0-27
Age of the child at the time of testing (months)	67.89 (1.85), 59.53-82.07
Strengths & Difficulties Questionnaires	
<i>At 3 years</i>	
Emotional symptoms score	6.81 (1.63), 5-14
Conduct problems score	6.20 (2.01), 3-12
Hyperactivity/inattention symptoms score	4.48 (2.25), 1-12
Peer relationship problems score	2.49 (1.50), 0-12
Prosocial behavior score	12.71 (1.68), 7-15
<i>At 5.5 years</i>	
Emotional symptoms score	7.13 (1.88), 5-15
Conduct problems score	5.37 (2.05), 2-13
Hyperactivity/inattention symptoms score	4.07 (2.42), 0-13
Peer relationship problems score	2.19 (1.33), 0-9
Prosocial behavior score	13.37 (1.68), 7-15

Table 2 (Etude N°3). Standardized parameter estimates of the cross-lagged associations and fit indices of the four structural equation models (EDEN study; N = 1,459).

		Model 1 *1			Model 2 *2			Model 3 *3			Model 4 *4		
		Estimate	S.E.	p-value	Estimate	S.E.	p-value	Estimate	S.E.	p-value	Estimate	S.E.	p-value
Cross-lagged associations													
Latent variable language at 5.5 years	Hyperactivity/inattention symptoms score at 3 years	0.01	0.02	0.729	0.02	0.03	0.491	0.04	0.03	0.186	0.04	0.03	0.105
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5.5 years	Latent variable language at 3 years	-0.17	0.03	<0.001	-0.17	0.03	<0.001	-0.13	0.03	<0.001	-0.12	0.03	<0.001
Model Fit Summary		CFI = 0.992			CFI = 0.993			CFI = 0.992			CFI = 0.992		
		TLI = 0.984			TLI = 0.988			TLI = 0.987			TLI = 0.987		
		RMSEA = 0.025			RMSEA = 0.016			RMSEA = 0.017			RMSEA = 0.017		
		(90% IC) = (0.017 - 0.032)			(90% IC) = (0.009 - 0.021)			(90% IC) = (0.011 - 0.023)			(90% IC) = (0.011 - 0.021)		

*1 Adjusted for recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 and 5.5 years.

*2 Adjusted for other SDQ scores at 3 years, recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 and 5.5 years.

*3 Adjusted for performance IQ (WPPSI-III), other SDQ scores at 3 years, recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 and 5.5 years.

*4 Adjusted for pre- and postnatal environmental factors, performance IQ (WPPSI-III), other SDQ scores at 3 years, recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 and 5.5 years.

P-values in bold are statistically significant ($p < 0.01$).

Table 3 (Etude N°3). Standardized parameter estimates of the structural models (Model 4; N = 1,459).

		Model 4* ¹		
		Estimate	S.E.	p-value
Cross-lagged associations				
Latent variable language at 5.5 years	Emotional symptoms score at 3 years	-0.01	0.03	0.685
	Conduct problems score at 3 years	-0.03	0.03	0.212
	Hyperactivity/inattention symptoms score at 3 years	0.04	0.03	0.105
	Peer relationship problems score at 3 years	0.01	0.03	0.606
	Prosocial behavior score at 3 years	-0.03	0.03	0.220
Emotional symptoms score at 5.5 years	Latent variable language at 3 years	0.00	0.04	0.929
Conduct problems score at 5.5 years	Latent variable language at 3 years	-0.02	0.04	0.591
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5.5 years	Latent variable language at 3 years	-0.12	0.04	0.002
Peer relationship problems score at 5.5 years	Latent variable language at 3 years	-0.07	0.04	0.123
Prosocial behavior score at 5.5 years	Latent variable language at 3 years	0.03	0.04	0.560
Stability paths				
Latent variable language at 5.5 years	Latent variable language at 3 years	0.77	0.03	<0.001
Emotional symptoms score at 5.5 years	Emotional symptoms score at 3 years	0.39	0.03	<0.001
Conduct problems score at 5.5 years	Conduct problems score at 3 years	0.49	0.03	<0.001
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5.5 years	Hyperactivity/inattention symptoms score at 3 years	0.47	0.03	<0.001
Peer relationship problems score at 5.5 years	Peer relationship problems score at 3 years	0.38	0.03	<0.001
Prosocial behavior score at 5.5 years	Prosocial behavior score at 3 years	0.38	0.03	<0.001
Concurrent associations				
Latent variable language at 3 years	Emotional symptoms score at 3 years	0.07	0.03	0.044
	Conduct problems score at 3 years	-0.06	0.03	0.089
	Hyperactivity/inattention symptoms score at 3 years	-0.09	0.03	0.008
	Peer relationship problems score at 3 years	-0.15	0.04	<0.001
	Prosocial behavior score at 3 years	0.12	0.04	0.001
Latent variable language at 5.5 years	Emotional symptoms score at 5.5 years	-0.07	0.05	0.112
	Conduct problems score at 5.5 years	-0.01	0.05	0.895
	Hyperactivity/inattention symptoms score at 5.5 years	-0.06	0.05	0.242
	Peer relationship problems score at 5.5 years	0.00	0.04	0.997
	Prosocial behavior score at 5.5 years	0.00	0.05	0.961
Loadings				
Latent variable language at 3 years	Semantic fluency (ELOLA)	0.64	0.02	<0.001
	Word and nonword repetition (ELOLA)	0.62	0.03	<0.001
	Comprehension of instructions (NEPSY)	0.68	0.02	<0.001
	Picture naming (ELOLA)	0.71	0.02	<0.001
	Sentence comprehension (NEPSY)	0.69	0.02	<0.001
Latent variable language at 5.5 years	Non Words Repetition (NEPSY)	0.56	0.02	<0.001
	Sentence Repetition (NEPSY)	0.71	0.02	<0.001
	Information (WPPSI-3)	0.84	0.02	<0.001
	Vocabulary (WPPSI-3)	0.70	0.02	<0.001
	Word Reasoning (WPPSI-3)	0.86	0.01	<0.001

*¹ Adjusted for pre- and postnatal environmental factors, performance IQ (WPPSI-III), SDQ scores at 3 years, recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 and 5 years.

P-values in bold are statistically significant (p < 0.01).

Table 4 (Etude N°3). Logistic regression models, using dichotomized SDQ scores at 5.5 years (dichotomized at > 85th percentile) as the dependent variables and language skills at 3 years as independent variables.

		Language score at 3 years*1		Models*2	
		N = 775 (84.8%)		Standardized Estimate	
		Mean (SD)		Estimate	p-value
Model A	Emotional symptoms score at 5.5 years ≤ 9 / N = 1037 (87.6%) [ref] > 9 / N = 147 (12.4%)	0.01 (0.99)		0.03	0.538
Model B	Conduct problems score at 5.5 years ≤ 7 / N = 1001 (84.5%) [ref] > 7 / N = 184 (15.5%)	0.04 (1.05)			
		0.05 (0.99)		0.07	0.265
Model C	Hyperactivity-inattention score at 5.5 years ≤ 6 / N = 992 (83.8%) [ref] > 6 / N = 192 (16.2%)	-0.13 (1.01)			
		0.11 (0.94)		-0.12	0.021
Model D	Peer relationship problems score at 5.5 years ≤ 3 / N = 1016 (85.7%) [ref] > 3 / N = 169 (14.3%)	-0.44 (1.15)			
		0.06 (0.97)		0.02	0.806
Model E	Prosocial behavior score at 5.5 years ≤ 11 / N = 997 (84.2%) [ref] ≤ 11 / N = 187 (15.8%)	-0.20 (1.14)			
		0.05 (0.97)		0.00	0.937
		-0.11 (1.10)			
Model C1	Hyperactivity-inattention score at 5.5 years ≤ 6 / N = 992 (83.8%) [ref] > 6 / N = 192 (16.2%)	Semantic fluency (ELOLA) 7.0 (3.8) 6.1 (4.0)		0.0	0.991
Model C2	Hyperactivity-inattention score at 5.5 years ≤ 6 / N = 992 (83.8%) [ref] > 6 / N = 192 (16.2%)	Word and nonword repetition (ELOLA) 7.8 (3.2) 6.8 (3.5)		-0.07	0.214
Model C3	Hyperactivity-inattention score at 5.5 years ≤ 6 / N = 992 (83.8%) [ref] > 6 / N = 192 (16.2%)	Sentence repetition (NEPSY) 7.4 (3.3) 5.8 (3.2)		-0.09	0.109
Model C4	Hyperactivity-inattention score at 5.5 years ≤ 6 / N = 992 (83.8%) [ref] > 6 / N = 192 (16.2%)	Picture naming (ELOLA) 7.1 (1.8) 6.4 (2.3)		-0.06	0.220
Model C5	Hyperactivity-inattention score at 5.5 years ≤ 6 / N = 992 (83.8%) [ref] > 6 / N = 192 (16.2%)	Comprehension of instructions (NEPSY) 8.8 (2.9) 7.4 (3.1)		-0.11	0.030

*1 Language score (z-score) at 3 years was calculated as the linear combination of the weighted language measures at 3 years (weighted by the loading of each variable on the language factor).

*2 Adjusted for pre- and postnatal environmental factors, performance IQ (WPPSI-III), SDQ scores at 3 years, recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 years.

P-values in bold are statistically significant (p < 0.05).

Table 5 (Etude N°3). Logistic regression model (Model F), using dichotomized language scores at 5.5 years (dichotomized at < - 1SD) as the dependent variables and SDQ scores at 3 years as independent variables.

	Language score at 5.5 years ≥ - 1 SD [ref]	Language score at 5.5 years < - 1 SD	Model F*1	
	N = 958 (84.8%)	N = 171 (15.2%)	Standardized Estimate	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Estimate	p-value
Emotional symptoms score at 3 years	6.80 (1.61)	6.77 (1.59)	-0.05	0.281
Conduct problems score at 3 years	6.04 (1.99)	6.92 (2.14)	0.10	0.052
Hyperactivity/inattention symptoms score at 3 years	4.31 (2.24)	5.44 (2.28)	0.03	0.619
Peer relationship problems score at 3 years	2.37 (1.42)	2.80 (1.53)	0.04	0.440
Prosocial behavior score at 3 years	12.78 (1.64)	12.28 (1.65)	0.03	0.548

*1 Language score (z-score) at 3 and 5.5 years were calculated as the linear combination of the weighted language measures at 3 years and 5.5 years respectively (weighted by the loading of each variable on the language factor at 3 and 5.5 years).

*2 Adjusted for pre- and postnatal environmental factors, performance IQ (WPPSI-III), language score at 3 years, recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 and 5.5 years.

Figure 1 (Etude N°3). Flowchart.

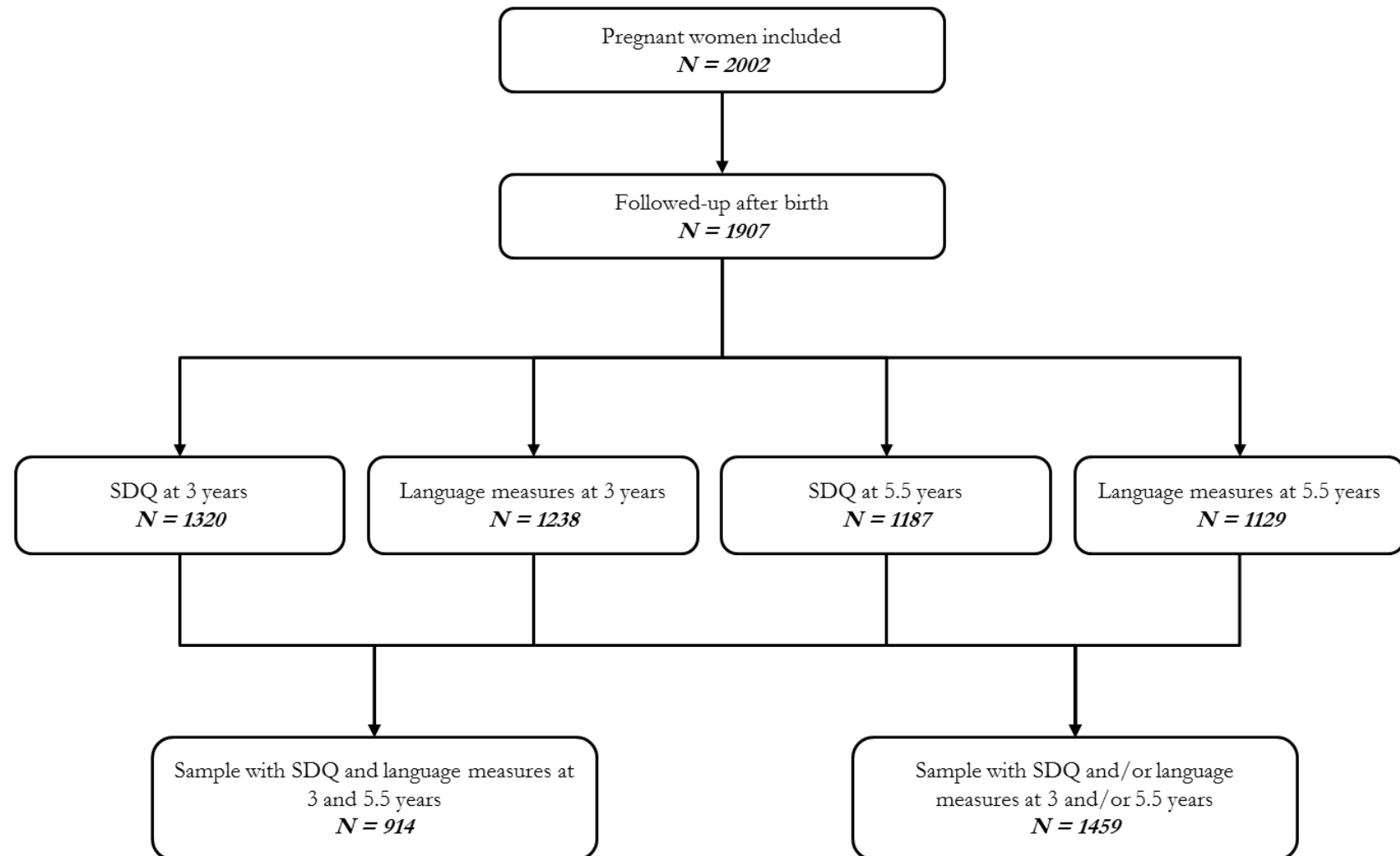
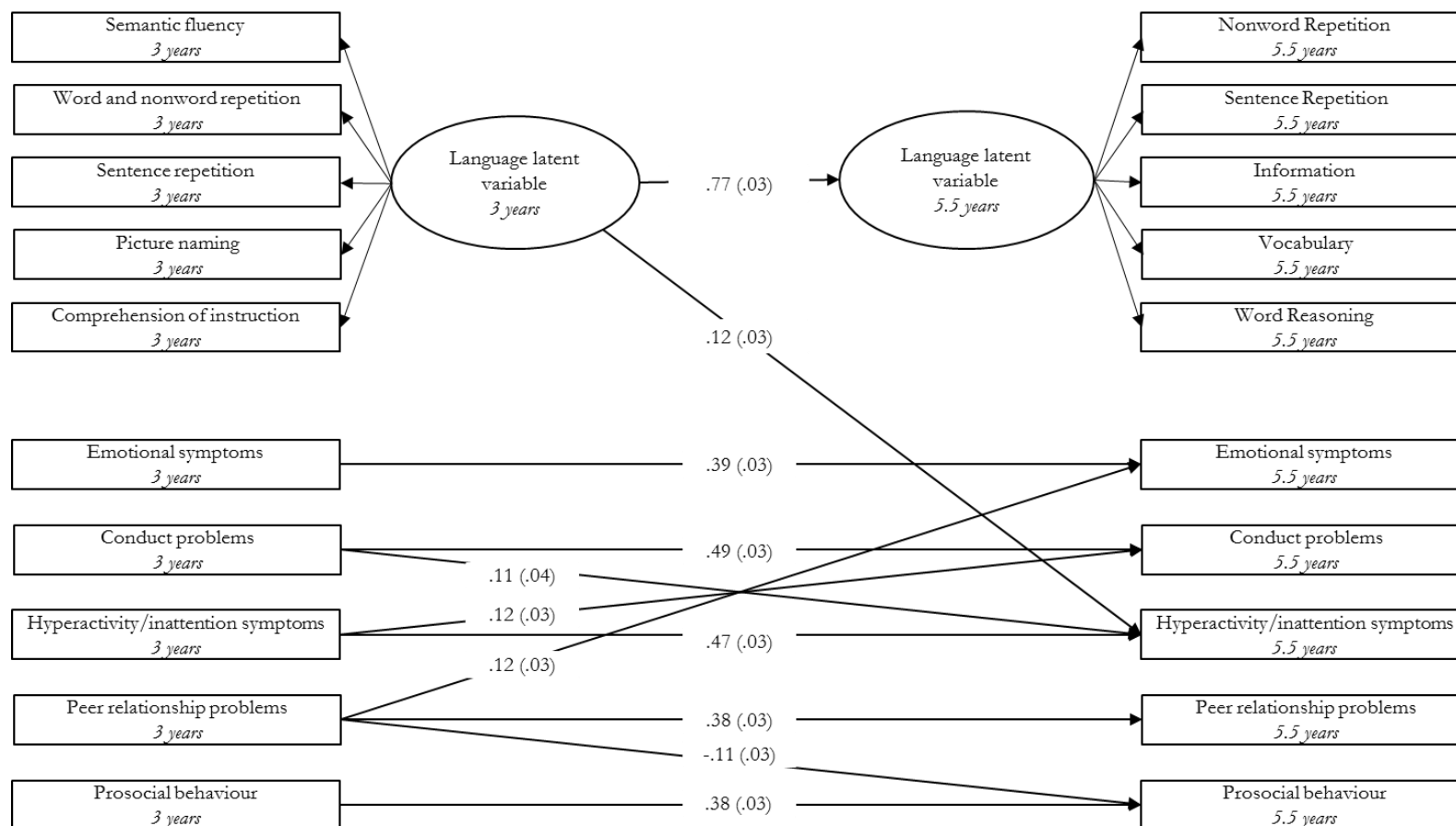


Figure 2 (Etude N°3). Figure 2. Cross-lagged associations between language skills and the SDQ scores between the ages of 3 and 5.5 years in the EDEN mother-child cohort (N=1459) [Model 4; see Table 3 for details on the model].

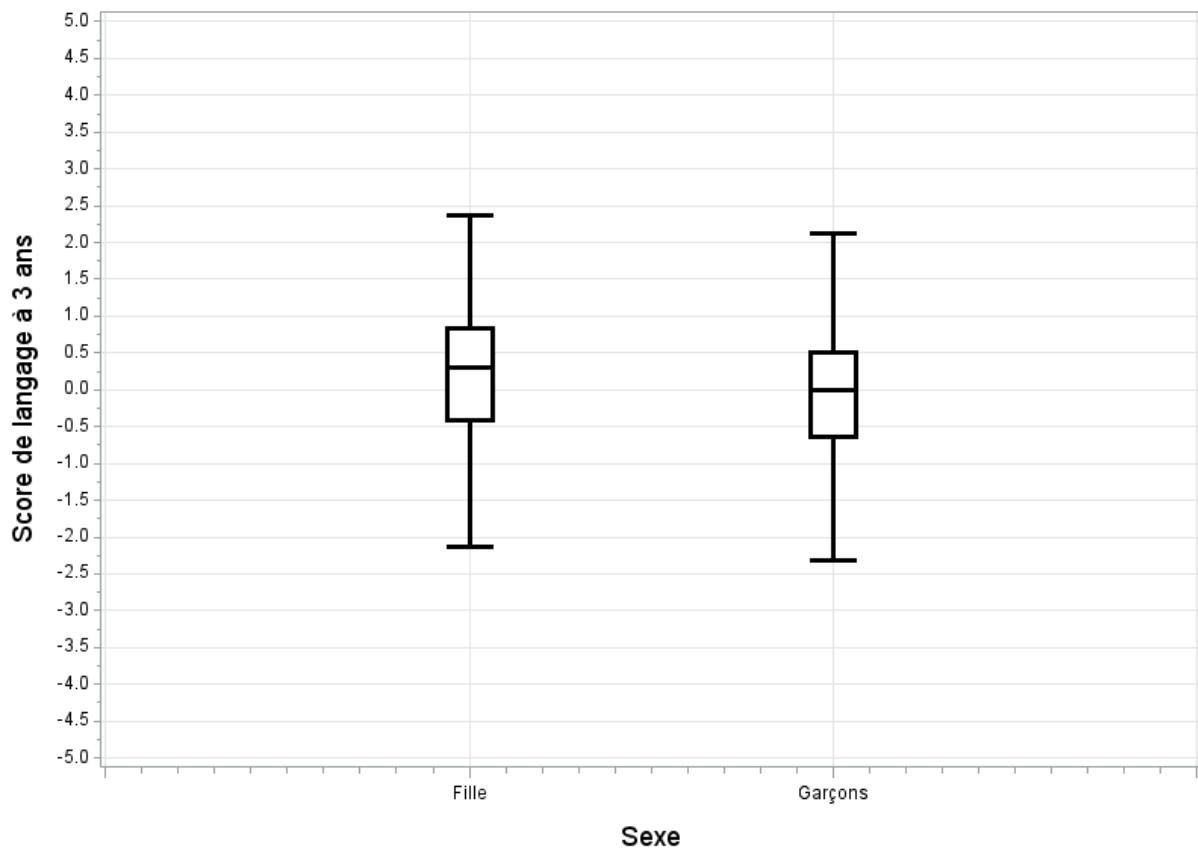


Footnotes: Ellipses are used to denote latent constructs, rectangles are used to denote the manifests variables measuring or impacting on these constructs. Regression coefficients shown are standardized. Only significant effects (two-sided $p < 0.01$) are represented in the model. The model was adjusted for pre- and postnatal environmental factors, performance IQ (WPPSI-3), recruitment center and age of the child at the time of testing at 3 and 5.5 years.

Analyses supplémentaires

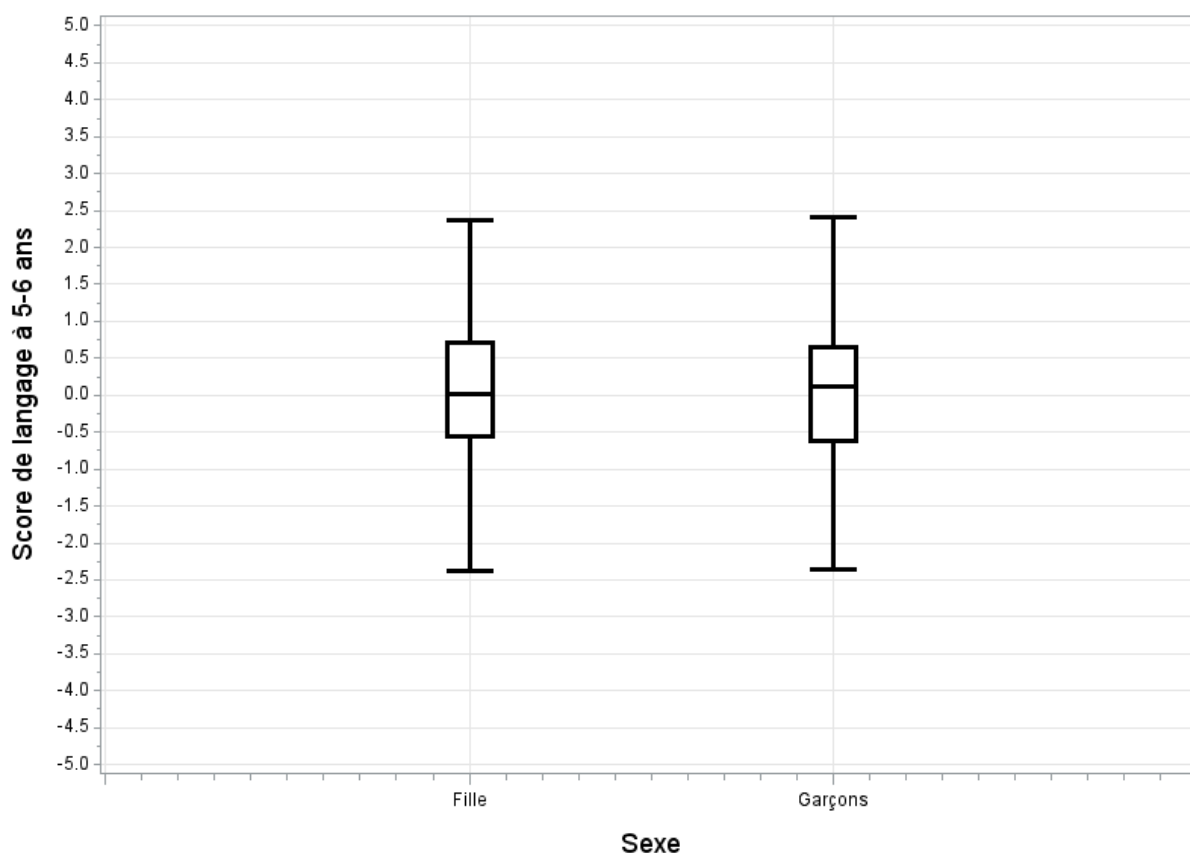
Afin de pouvoir représenter graphiquement certains résultats de l'**Etude N°3**, nous avons réalisé plusieurs analyses supplémentaires. Des modèles multivariés ont été réalisés en considérant le score langage à 3 ans (**Graphique supplémentaire 1**), le score de langage à 5-6 ans (**Graphiques supplémentaires 2 et 3**) et le score SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans (**Graphiques supplémentaires 4 à 6**) comme variable dépendante et les principaux prédicteurs du développement cognitifs comme variables indépendantes. Nous avons extrait les résidus de ces modèles multivariés afin de fournir une représentation graphique de la relation entre les mesures du développement cognitif général à 5-6 ans et certains facteurs environnementaux : le sexe sur les **Graphiques supplémentaires 1 et 2**, le rang dans la fratrie sur le **Graphique supplémentaire 3**, l'âge maternel sur le **Graphique supplémentaire 5** et la dépression maternelle postnatale sur le **Graphique supplémentaire 6**.

Graphique supplémentaire 1 (Etude N°3). Relation entre le score de langage à 3 ans et le sexe.



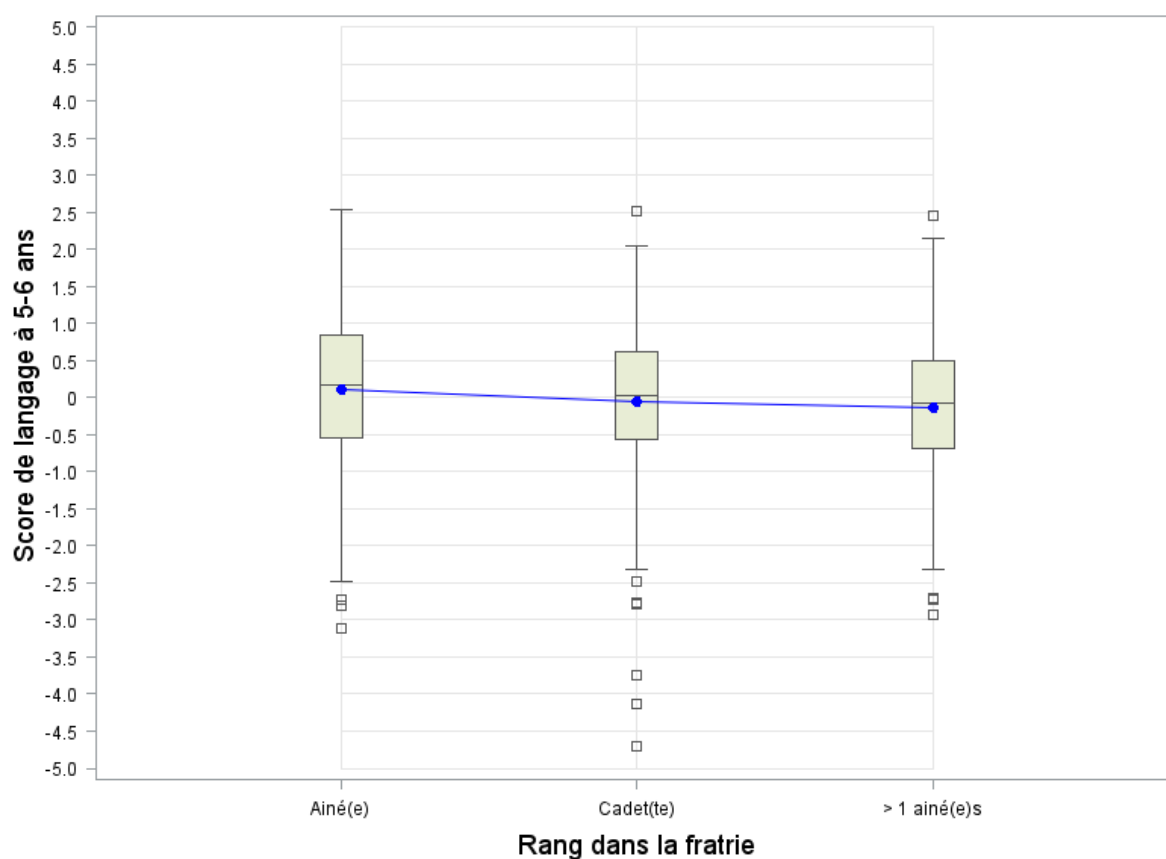
Légende du graphique : Les *box plots* correspondent aux scores de langage à 3 ans (z-score) selon le sexe (différence = 0.33 [score supérieur chez les filles]; $p < 0.001$). Analyse ajustées sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, mesures des stimulations cognitives à 3 ans, durée de l'allaitement maternel, dépression pendant et après la grossesse, niveau d'étude parental et revenu du foyer, nombre d'aînés dans la fratrie, poids et terme de naissance, âge maternel, antécédents familiaux de troubles du langage, âge exact de l'enfant au moment de la passation des tests neuropsychologiques). Etude EDEN (N = 1132).

Graphique supplémentaire 2 (Etude N°3). Relation entre le score de langage à 5-6 ans et le sexe.



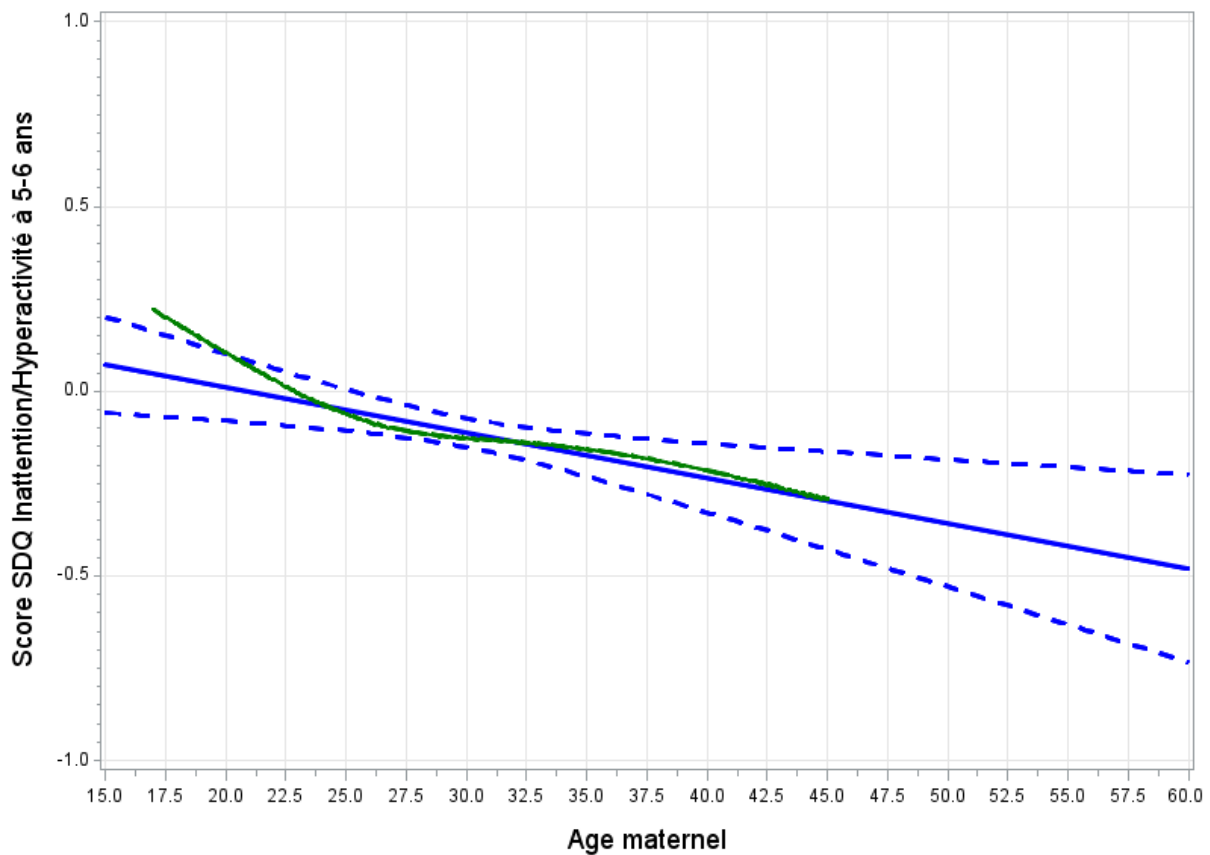
Légende du graphique : Les *box plots* correspondent aux scores de langage à 5-6 ans (z-score) selon le sexe (delta = -0.04 [score numériquement supérieur chez les garçons]; $p = 0.505$ – non significatif). Analyse ajustées sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, mesures des stimulations cognitives à 3 et 5-6 ans, durée de l'allaitement maternel, dépression pendant et après la grossesse, niveau d'étude parental et revenu du foyer, nombre d'aînés dans la fratrie, poids et terme de naissance, âge maternel, antécédents familiaux de troubles du langage, âge exact de l'enfant au moment de la passation des tests neuropsychologiques). Etude EDEN (N = 950).

Graphique supplémentaire 3 (Etude N°3). Relation entre le score de langage à 5-6 ans et le rang dans la fratrie.



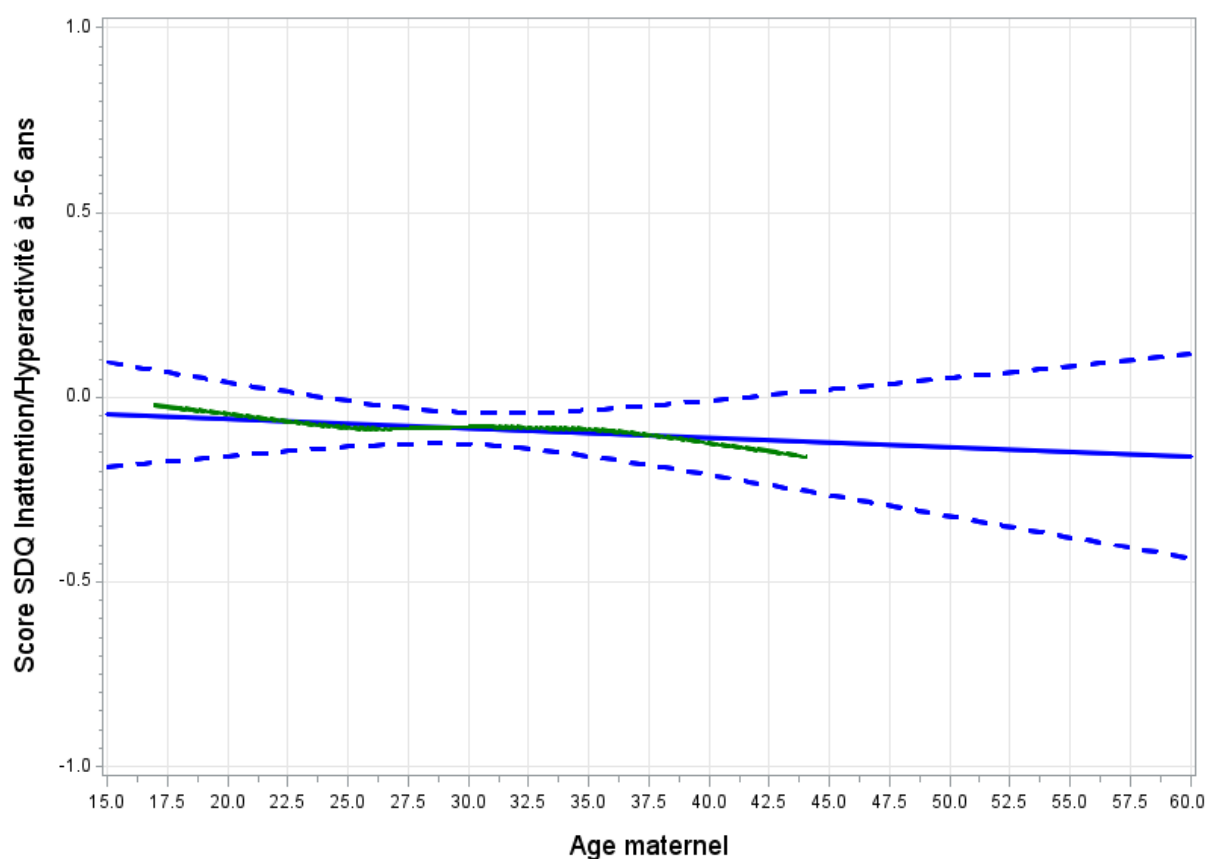
Légende graphique : Les *box plots* correspondent aux scores de langage à 5-6 ans (z-score) selon le rang dans la fratrie : (i) delta entre aîné(e) et cadet(te) = 0.16 E.T (E.T = 0.07) ; $p = 0.025$) et (ii) delta entre aîné(e) et > 1 aîné(e)s = 0.24 E.T (E.T = 0.09) ; $p = 0.009$). Analyses ajustées sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, mesures des stimulations cognitives à 3 et 5-6 ans, durée de l'allaitement maternel, dépression pendant et après la grossesse, niveau d'éducation et revenu parental, poids et terme de naissance, âge maternel, antécédents familiaux de troubles du langage, âge exact de l'enfant au moment de la passation des tests neuropsychologiques). Etude EDEN (N = 950).

Graphique supplémentaire 4 (Etude N°3). Relation entre le score SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans et l'âge maternel (analyse univariée).



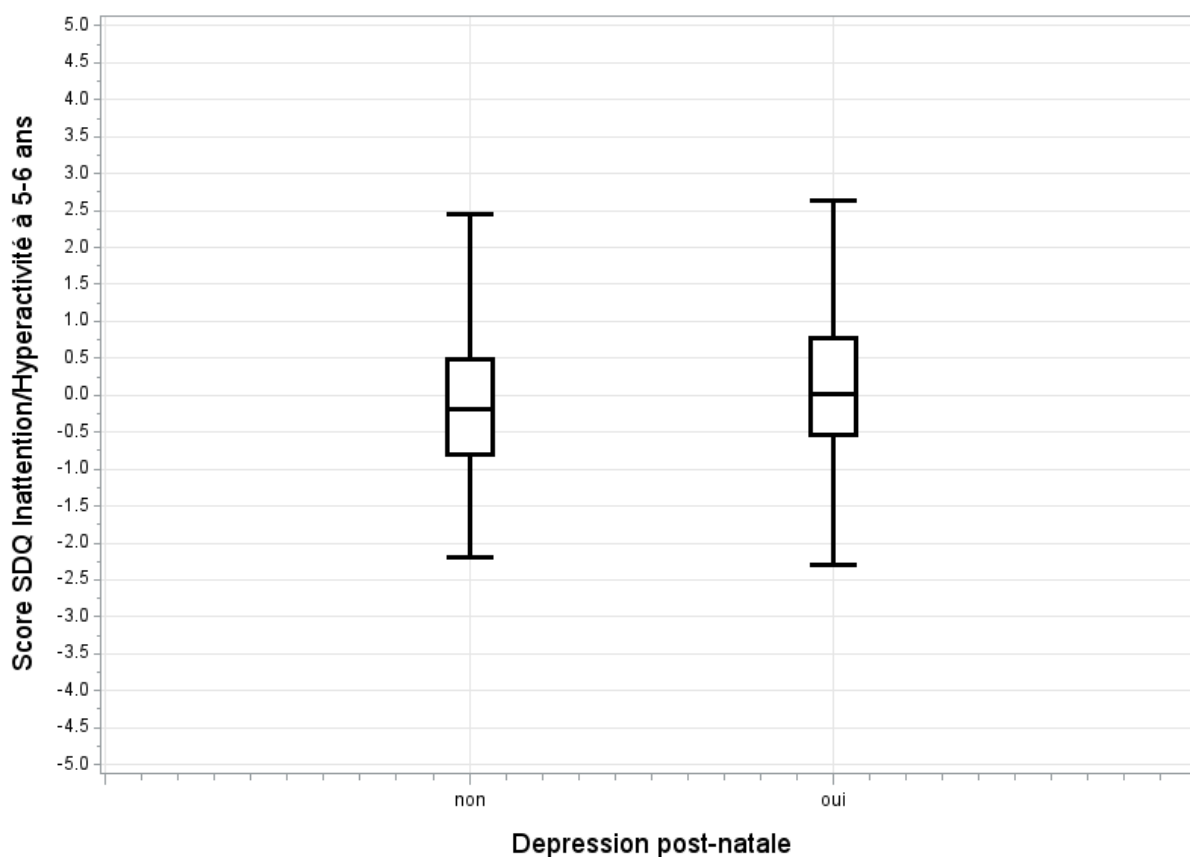
Légende du graphique : La droite de régression et son intervalle de confiance à 95% (en pointillés) sont en bleu. La régression linéaire indique une diminution de 0.31 E.T (E.T = 0.06) par décennies de la mère ($p < 0.001$). Une courbe de type spline (*smoothing factor* = 0.8; en vert) suggère une accentuation de la pente avant l'âge de 25 ans. Aucun ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Le score SDQ Inattention/Hyperactivité est présenté sous la forme d'un z-score. Etude EDEN (N = 1184).

Graphique supplémentaire 5 (Etude N°3). Relation entre le score SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans et l'âge maternel (analyse multivariée).



Légende du graphique : La droite de régression et son intervalle de confiance à 95% (en pointillés) sont en bleu. La régression linéaire n'indique aucune relation entre les scores SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans et l'âge maternel (diminution de 0.07 E.T (E.T = 0.07) par décennies de la mère ($p = 0.334$)). Une courbe de type spline (*smoothing factor* = 0.8; en vert) ne montre plus accentuation nette de la pente avant l'âge de 25 ans. Analyses ajustées sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, mesures des stimulations cognitives à 3 et 5-6 ans, durée de l'allaitement maternel, dépression pendant et après la grossesse, niveau d'étude parental et revenu du foyer, nombre d'aînés dans la fratrie, poids et terme de naissance). Le score SDQ Inattention/Hyperactivité est présenté sous la forme d'un z-score. Etude EDEN (N = 909).

Graphique supplémentaire 6 (Etude N°3). Relation entre score SDQ Inattention/Hyperactivité à 5-6 ans et la dépression maternelle postnatale.



Légende du graphique : Les box plots correspondent aux scores de langage à 5-6 ans (z-score) selon le sexe (delta = -0.24 [score numériquement supérieur chez les enfants dont la mère n'a pas fait au moins un épisode dépressif entre 4 mois et 5-6 ans après la naissance de l'enfant]; $p < 0.001$). Analyse ajustée sur les facteurs de confusion potentiels (centre, sexe, consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, durée de l'allaitement, dépression pendant la grossesse, niveau d'éducation parental et revenu du foyer, nombre d'aînés dans la fratrie, poids et terme de naissance, âge maternel). Etude EDEN (N = 909).

Etude N°4. Emotional, behavioral and social difficulties among high-IQ children during the preschool period: Results of the EDEN mother-child cohort

Hugo Peyre^{1,2}, Franck Ramus¹, Maria Melchior³, Anne Forhan⁴, Barbara Heude⁴, Nicolas Gauvrit⁵, on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group.

1. Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique (ENS, EHESS, CNRS), Ecole Normale Supérieure, PSL Research University, Paris, France.
2. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Robert Debré Hospital, APHP, Paris, France.
3. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Department of Social Epidemiology, 75012, Paris, France.
4. INSERM UMR 1153, Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), Developmental Origins of Health and Disease (ORCHAD) Team, F-94807 Villejuif, France; Paris Descartes University, France.
5. Human and Artificial Cognition Lab, University Paris 8 and EPHE, Paris, France.

ABSTRACT:

Rationale: High intelligence has been suggested to be associated with emotional, behavioral and social difficulties. However, this hypothesis is supported by little compelling, population-based evidence, and no study has been conducted during the preschool period with a population-based sample. **Method:** Children (N = 1100) from the EDEN mother-child cohort were assessed at the age of 5-6 years. Behavioral, emotional and social problems (emotional symptoms, conduct problems, symptoms of hyperactivity/inattention, peer relationship problems and prosocial behavior) were measured using the parent-rated Strengths & Difficulties Questionnaires (SDQ). IQ scores were based on the WPPSI-III at 5-6 years. Relevant covariates for children's cognitive development were also collected. **Results:** We found no significant differences in SDQ score between gifted children (N = 23; Full Scale IQ > 130) and children with Full Scale IQ in the normal range (N = 1058 ≥ 70 and ≤ 130), except a marginally significant association between high-IQ and emotional difficulties at 5-6 years. Further sensitivity analyses did not support the association between high-IQ and emotional difficulties. Conversely, children with low IQ (Full Scale IQ < 70) showed significantly higher hyperactivity/inattention symptoms than children with Full Scale IQ in the normal range. **Discussion:** During the preschool period, gifted children do not seem to manifest more behavioral, emotional and social problems than children with normal IQ.

INTRODUCTION

Giftedness, defined as high-IQ (usually, Full Scale IQ [FSIQ] above 130), is a adaptive advantage for problem-solving, and an ingredient of educational and professional achievement, but some authors suggest that it may also be a burden, leading to a series of difficulties in the emotional, behavioral and social domains.

Indeed, high intelligence has previously been suggested to be associated with a variety of negative socio-emotional outcomes in children and adults, including depression and anxiety (Blaas, 2014; Harrison & Haneghan, 2011), attentional difficulties (Guénolé et al., 2015), suicide (Hyatt, 2010) and a range of relational difficulties (Cross & Cross, 2015). These results are frequently interpreted in light of Dabrowski's theory (Dabrowski, 1972; Dąbrowski, 1967), which links high intelligence with overexcitability. According to this theory, gifted children and adults would be characterized by their emotional and sensitive intensity in artistic, sensual or cognitive domains.

However, the literature remains largely inconsistent. This is particularly obvious in the case of anxiety. Some authors have reported increased anxiety among gifted children (Forsyth, 1987; Harrison & Haneghan, 2011). However, most researchers found either no link (Beer, 1991; Chuderski, 2015; Guénolé et al., 2013; Norman et al., 1999; Pufal-Struzik, 1999) or a reduced anxiety level among the gifted (Černova, 2005; Milgram & Milgram, 1976; Scholwinski & Reynolds, 1985; Shechtman & Silektor, 2012; Zeidner & Shani-Zinovich, 2011). In a recent meta-analysis, Martin, Burns and Schonlau (2010) concluded that symptoms of anxiety (as well as depression) were less frequent among gifted children and adolescents than among the non-gifted (L. T. Martin et al., 2010). They also identified two main limitations of previous studies: (1) variability in definitions of giftedness and (2) sampling biases.

(1) Definitions of giftedness vary widely from a study to another. Although the most widespread definition is based on a Full Scale IQ [FSIQ] score, many authors include creativity, school performance, leadership or any combination of these in their definition. Those who based their definition of giftedness on IQ have chosen several thresholds: 120, 125, 130, 145 or even 160, even if the most frequent choice remains 130 (i.e., 2 standard deviations above the population mean). In a recent review, Carman (2013) showed that among 104 empirical published papers on giftedness, only 32% used this definition, sometimes with additional inclusion or exclusion criteria (Carman, 2013). In several cases, the definition of giftedness used by the authors is not even made explicit in the paper (L. T. Martin et al., 2010).

Some investigators, especially in clinical practice or those studying “twice exceptional” children (who are gifted and at the same time suffer from a specific learning disorder), have used a definition based on the maximum score among verbal and performance IQ (e.g., (Gilger, Talavage, & Olulade, 2013; Melogno, Pinto, & Levi, 2015)). A gifted child is then defined as one with either a verbal IQ or a performance IQ above 130, irrespective of the FSIQ. This definition prevents psychologists from discarding highly intelligent children with a specific learning disorder that would only impair one of the two scores.

(2) The main challenge in interpreting results from studies on giftedness comes from sampling heterogeneity. Because obtaining a sample of gifted children without testing large populations is difficult, authors have used several methods that may be biased. Some used preselection by teachers (e.g., (Chan, 2012)), a method that biases the sample towards stereotypes shared by teachers. Some samples are recruited through clinical psychologists or even in psychiatry departments (e.g., (Louis et al., s.d.)), leading to an increased rate of psychiatric disorders. Some used samples from special education schools for the gifted and talented, in which case gifted underachievers are probably underrepresented (e.g., (Shechtman & Silektor, 2012)). Martin et al. (2010) have expressed concern about the pervasiveness of biased samples across the literature on giftedness (L. T. Martin et al., 2010). They conclude that there is a need for studies based on broad samples of children recruited in the community. Thus, our first goal is to evaluate characteristics of gifted children in a community setting. Second, we aim to investigate the association between high IQ and behavioral, emotional and/or social difficulties at an earlier age than usually examined. Indeed, for some children, the onset of emotional problems can be observed as early as the preschool years (Poulou, 2013). Kessler et al. (Kessler RC et al., 2005) reported that, in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), the 10th percentile on the age-of-onset distribution of DSM-IV disorders was 5 years for anxiety disorders and 6 years for impulse-control disorders (i.e., oppositional-defiant disorder, conduct disorder, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and intermittent explosive disorder). Previous longitudinal community studies found a significant continuity for behavioral, emotional and/or social problems from the preschool to school-age period (McConaughy, Stanger, & Achenbach, 1992; Verhulst et al., 2009) and to early adolescence (Anselmi et al., 2008).

Preschool is a particularly important period to examine the behavioral and emotional adaptation of children who are intellectually gifted because children of that age face new social challenges, new requirements in terms of behavioral regulation, new opportunities for boredom and frustration and therefore new opportunities for feeling socially or behaviorally

ill-adjusted and for developing internalizing or externalizing symptoms. In the present study, we use data from a large population-based sample of French children to address the question whether high-IQ children who have been schooled for 2-3 years in preschool show increased symptoms of emotional, behavioral and social difficulties.

METHOD

Study design

Mother-child pairs were recruited as part of the EDEN prospective mother-child cohort study (Heude et al., 2015). Pregnant women seen during a prenatal visit at the departments of Obstetrics and Gynecology of the French University Hospitals of Nancy and Poitiers before their twenty-fourth week of amenorrhea were invited to participate. Exclusion criteria included a history of diabetes, twin pregnancies, intention to deliver outside the university hospital or to move out of the study region within the next 3 years, and inability to speak French. The participation rate among eligible women was 53%. Enrolment started in February 2003 in Poitiers and in September 2003 in Nancy and lasted for 27 months in each center and resulted in the inclusion of 2002 pregnant women. Compared to the national perinatal survey carried out on 14,482 women who delivered in France in 2003 (Blondel, Supernant, Du Mazaubrun, Bréart, et al., 2006), female participants in the EDEN study had similar sociodemographic characteristics except they had higher educational background and were more often employed (Drouillet et al., 2009). The study was approved by the Ethical Research Committee (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) of Bicêtre Hospital and by the Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Informed written consents were obtained from parents for themselves at the time of enrollment and for the newborn after delivery.

Participants

Among the 2002 women included in the EDEN study, 1907 were still in the cohort at delivery (Drouillet et al., 2009). In this longitudinal study, the attrition rate at 5 years was 39%. At the age of 5-to-6 years, 1100 children were assessed using the WPPSI-III (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3rd Edition). Compared children who were not assessed with neuropsychological tests, the children included in our analyses significantly differ with regard to levels of parental educational level ($p < 0.001$) and family income ($p < 0.001$).

Measures

Trained psychologists in the two recruiting centers assessed each child's cognitive skills between 5 and 6 years (mean = 67.9 months; SD = 1.8) by using the WPPSI-III (performance IQ and verbal IQ are shown in **Table 1**). Children with a FSIQ score strictly higher than 130 were considered as gifted and those with a FSIQ strictly lower than 70 as disabled.

Emotional and behavioral problems assessment

The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (R. Goodman, 1997; Shojaei et al., 2009) was used to measure emotional and behavioral problems when children were 5-6 years. The SDQ is a 25-item scale comprising five scores covering peer relationships, conduct problems, symptoms of hyperactivity/inattention, emotional problems and pro-social behavior. Higher scores represent worse functioning except for the pro-social behavior score. In the present data, the Cronbach's alphas for each SDQ scales were the following at 3 and 5-6 years: 0.55 and 0.60 for emotional symptoms, 0.69 and 0.73 for conduct problems, 0.70 and 0.76 for hyperactivity/inattention, 0.48 and 0.54 for peer relationship problems and 0.60 and 0.69 for prosocial behavior. These reliability estimates were similar to those found in a representative sample of 1,348 French children aged 6–11 years old (Shojaei et al., 2009).

Predictors of cognitive development

Gender, gestational age at birth and birth weight were collected from obstetrical records. Mothers completed questionnaires on tobacco and alcohol consumption during pregnancy (number of drinks per week), partial and exclusive breastfeeding duration (Bernard et al., 2013) and their date of birth. Maternal depression during pregnancy was assessed by the Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D) between 24 and 28 gestational weeks. A cut-off of 16 was used to define depression (Hann et al., 1999; Morin et al., 2011). We assessed postpartum depression status with the Edinburgh Postnatal Depression Scale at 4, 8 and 12 months. A cut-off of 13 was used to define depression (Adouard et al., 2005; Teissedre & Chabrol, 2004) and with the CES-D at 3 and 5 years following delivery (a cut-off of 16 was also used to define depression). Mothers and fathers completed questionnaires on their history of speech and language delay. Maternal age at delivery, family income, education level and number of older siblings were also assessed. When the children were 5-6 years old, stimulation of the child at home was assessed by the psychologist using three subscales of the Home Observation for the Measurement of the Environment Scale: language stimulation, academic stimulation, and variety of experimentations (Caldwell et al., 1984;

Frankenburg & Coons, 1986). Higher scores represent greater cognitive stimulation and emotional support.

Statistical analyses

First, logistic regression analyses were used to compare predictors of cognitive development in disabled ($FSIQ < 70$, Group 1) and gifted ($FSIQ > 130$, Group 3) children as compared to those with a $FSIQ \geq 70$ and ≤ 130 (Group 2). Then, logistic regression analyses were performed to compare SDQ scores at 5-6 years in Group 1 and Group 3 to Group 2 (unadjusted models; because the number of subjects in each group was not sufficient to adjust for relevant predictors). To avoid including associations that could be significant due to multiple testing, we evaluated statistical significance using a two-sided design with alpha set at .01, corresponding to a Bonferroni correction for the 5 scales of the SDQ.

In additional analyses, we tested broader definitions of giftedness ($FSIQ > 120$, $FSIQ > 125$; verbal or performance $IQ > 130$) and a narrower one ($IQ > 130$). Logistic regression analyses were performed to compare SDQ scores at 5-6 years in these groups to children with normal FSIQ (unadjusted models and models adjusted for relevant predictors when the number of subjects in each group was sufficient).

Finally, in order to reduce bias due to confounding and given our small sample of gifted children, children with FSIQ in the normal range were matched with gifted children on several predictors of cognitive development using Proc Survey Select in SAS. We randomly selected an unrestricted sample of 142 children with FSIQ in the normal range within 5 stratification variables (tobacco consumption during pregnancy, maternal depression after birth, parental education, score for family stimulation at 5-6 years and recruitment center) to be comparable with the group of gifted children. Logistic regression analyses were performed to compare SDQ scores at 5-6 years in both groups.

RESULTS

Figure 1 shows the distribution of FSIQ scores in the EDEN mother-child cohort ($N = 1100$; mean = 103.0; standard deviation = 13.6). We identified 19 children (1.7%) whose FSIQ was < 70 , and 23 (2.1%) children whose FSIQ was > 130 .

Early predictors

Table 1 shows predictors of cognitive development in Group 1 ($n = 19$), Group 2 ($n = 1058$) and Group 3 ($n = 23$). Gifted children (Group 3) had higher levels of parental education than

those with IQ in the normal range (Group 2). There were more males in Group 1 (disabled) than in Group 2 (79% vs 53%), while Groups 2 and 3 (48%) had a similar sex-ratio. Moreover, children in Group 1 had lower levels of parental income and lower gestational age than those in Group 2.

SDQ

We did not find significant differences in behavioral, emotional and social problems at 5-6 years when comparing Groups 3 and 2 (unadjusted models; see **Table 2**). The emotional symptoms score reached a marginal p-value (unadjusted model: Cohen's $d = .43$, $p = .045$) for the comparison between groups 2 and 3. In order to test how robust potential differences in emotional symptoms scores might be, we assessed the extent to which they were sensitive to different thresholds and different definitions of giftedness. We thus compared SDQ scores between Groups 2 and 3 using more inclusive definitions of giftedness: FSIQ > 120 [$N = 93$] (**Supplementary Table 1**), FSIQ > 125 [$N = 42$] (**Supplementary Table 2**) and verbal or performance IQ > 130 [$N = 53$] (**Supplementary Table 3**). We did not find any significant difference in behavioral, emotional (all p-values $> .2$) and social problems in both unadjusted and adjusted models. Examining a more stringent threshold, we did not find any significant difference in behavioral, emotional and social problems between children with FSIQ > 135 and children with FSIQ within 70 and 135 in unadjusted models (**Supplementary Table 4**). Overall these sensitivity analyses do not lend support to the hypothesis that gifted children score consistently higher in emotional symptoms than normal IQ children. We also did not find significant differences in behavioral, emotional and social problems at 5-6 years when comparing Group 3 and Group 2 matched with Group 3 on several predictors of cognitive development (**Supplementary Table 5 and 6**). **Supplementary Figure** depicts the distribution of the SDQ emotional symptoms score according to FSIQ scores (categorized into 40 groups). Although children with FSIQ scores above 130 do seem to score a bit higher than those with normal IQ, there seems to be no continuity with the next group of children with scores between 120 and 130 (considered as gifted children in some studies). Finally, when comparing Group 1 with Group 2, we found that children with FSIQ below 70 had significantly higher hyperactivity/inattention symptoms score at 5-6 years (unadjusted and adjusted models) (**Table 2; Figure 3**).

Post hoc analysis

To further investigate the possible effect of high-IQ on emotional difficulties, we performed an itemwise comparison between Group 2 ($70 \leq \text{FSIQ} \leq 130$) and Group 3 ($\text{FSIQ} > 130$). We found that one specific item, “many worries or often seems worried” was significantly higher in Group 3 in the unadjusted model ($p = .009$; adjusted model: $p = .011$; see **Table 2**), whereas other items gave similar results in both groups. This specific item could explain the marginally significant difference observed at 5-6 years.

DISCUSSION

Using the EDEN prospective mother-child cohort, we used the Strength and Difficulties questionnaire (SDQ) to examine emotional, behavioral and social skills of a sample of gifted children at 5-6 years. Contrary to previous claims of increased behavioral and emotional difficulties in gifted children, we found no such association, at least at this age. However a marginally significant association ($p < .05$) between high-IQ ($\text{FSIQ} > 130$) and emotional difficulties was found at 5-6 years. We performed several supplementary analyses and visual inspection of **Figure 2**, to further explore this association:

(1) We found no such association when using different definitions of giftedness ($\text{FSIQ} > 120$; $\text{FSIQ} > 125$; verbal or performance IQ > 130 ; $\text{FSIQ} > 135$). An increase of emotional difficulties was observed only starting from 130, suggesting that emotional difficulties could be observed only above a relatively high IQ threshold. However, when comparing children with $\text{FSIQ} > 135$ and children with FSIQ within 70 and 135, we again did not find significant differences in emotional problems (**Supplementary Table 4**). Thus, the marginally significant association found with an FSIQ threshold of 130 seems to be extremely sensitive to this particular definition and threshold. These results suggest that this apparent association is more likely to be a chance finding due to a few particular subjects than to reveal a robust association between high IQ and emotional symptoms. Obviously, only larger population-based studies with even more children in the high IQ range will be able to definitively settle this question.

(2) This marginally significant association was apparently due to the single item: “many worries or often seems worried”. One previous study found a positive association between worry and intelligence in a non-clinical sample of young adults (Penney, Miedema, & Mazmanian, 2015) using the Penn State Worry Questionnaire. No study has, to our knowledge, replicated this result in a sample of preschool children. Thus, if the association

between giftedness and emotional difficulties in the preschool period turns out to be true, it is likely to be in fact a more specific association between giftedness and a tendency to worry.

Overall, the general claim that gifted children suffer from a range of emotional and conduct difficulties is not supported by our data (nor is the opposite idea that they might be less prone to emotional and conduct difficulties), although it may be case that children with high-IQ may manifest more worries during the preschool period. The fact that some clinicians have the impression that gifted children have more emotional problems is most probably due to the obvious sampling biases inherent to clinical practice.

These conclusions must of course be moderated by the limitations of the present study. First of all, they are of course limited to the age range investigated. Although we do not find much evidence for emotional, behavioral or social difficulties in high-IQ children at 5-6 years of age, this does not preclude the possibility that such difficulties might appear later. The preschool period is only the first major change experienced by all children in their environment, bringing new challenges in terms of social skills, emotional and behavioural regulation. Maybe it is only upon entering primary school and experiencing much a more formal teaching environment that some gifted children might feel less adjusted. Some authors even suggest that it is only around adolescence that gifted children tend to experience difficulties (Jackson & Peterson, 2003). These hypotheses can only be tested in populations of older children.

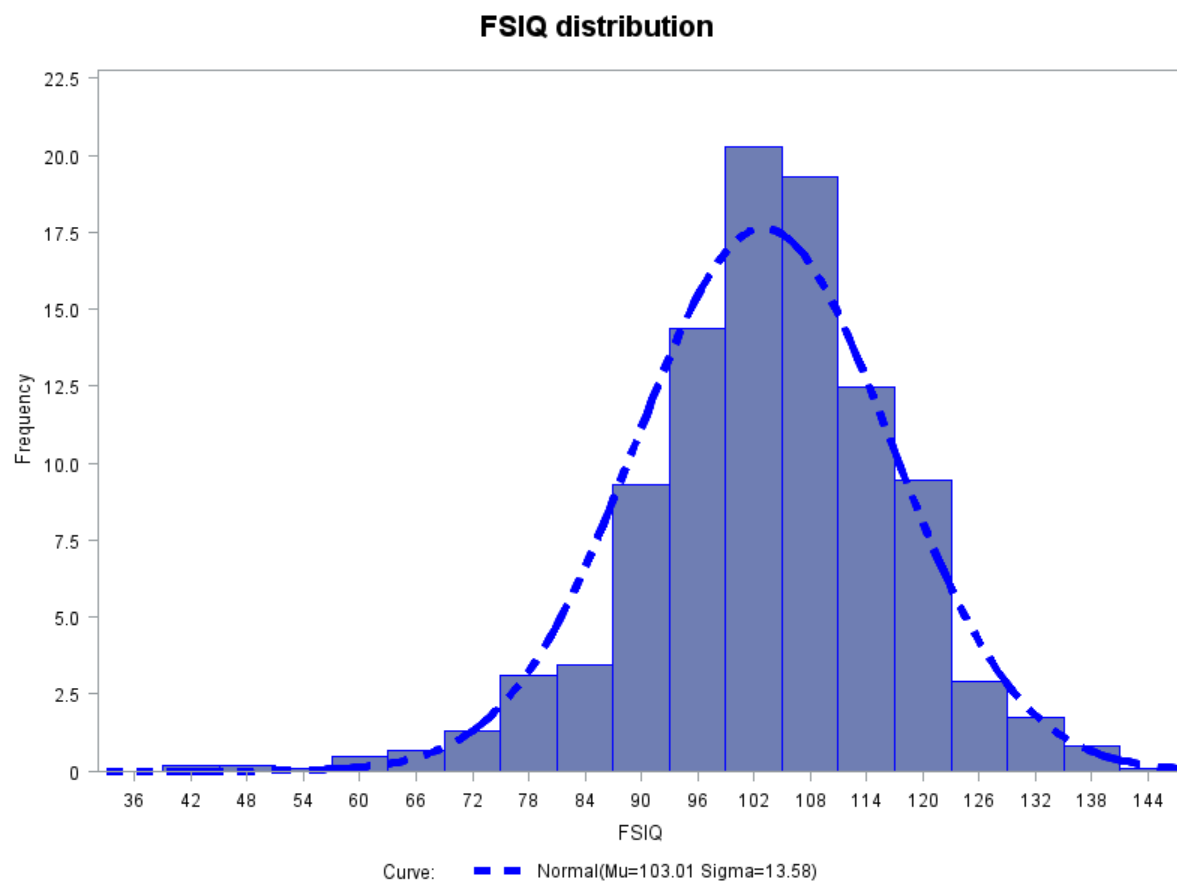
Secondly, the group of gifted children (FISQ above 130) in the present study is relatively modest ($n = 23$). Our study had 43% power to detect a difference of 1.1 points in SDQ emotional difficulties (Cohen's $d = .50$) between Group 2 and Group 3, with a significance level of 0.01. Consequently, our study may have lacked power to detect moderate associations between IQ and emotional, behavioral and social difficulties. This limitation could only be lifted by studies relying on an even larger population-based sample. Indeed, as we have discussed before, pre-selection approaches aiming to “enrich” the population with gifted children face excessively high risks of sampling bias, making it impossible to properly answer the question of interest.

Thirdly, the instrument that we are using to assess emotional, behavioral and social (the SDQ) has its own limitations. This is a parental questionnaire, with just 5 questions per scale, and each question rated 0, 1, or 2. We also noted that the peer relationship problems scale had a low internal consistency (< 0.60). It is possible that more precise instruments, either based on more questions, or with questions gathered from several informants, or based on direct

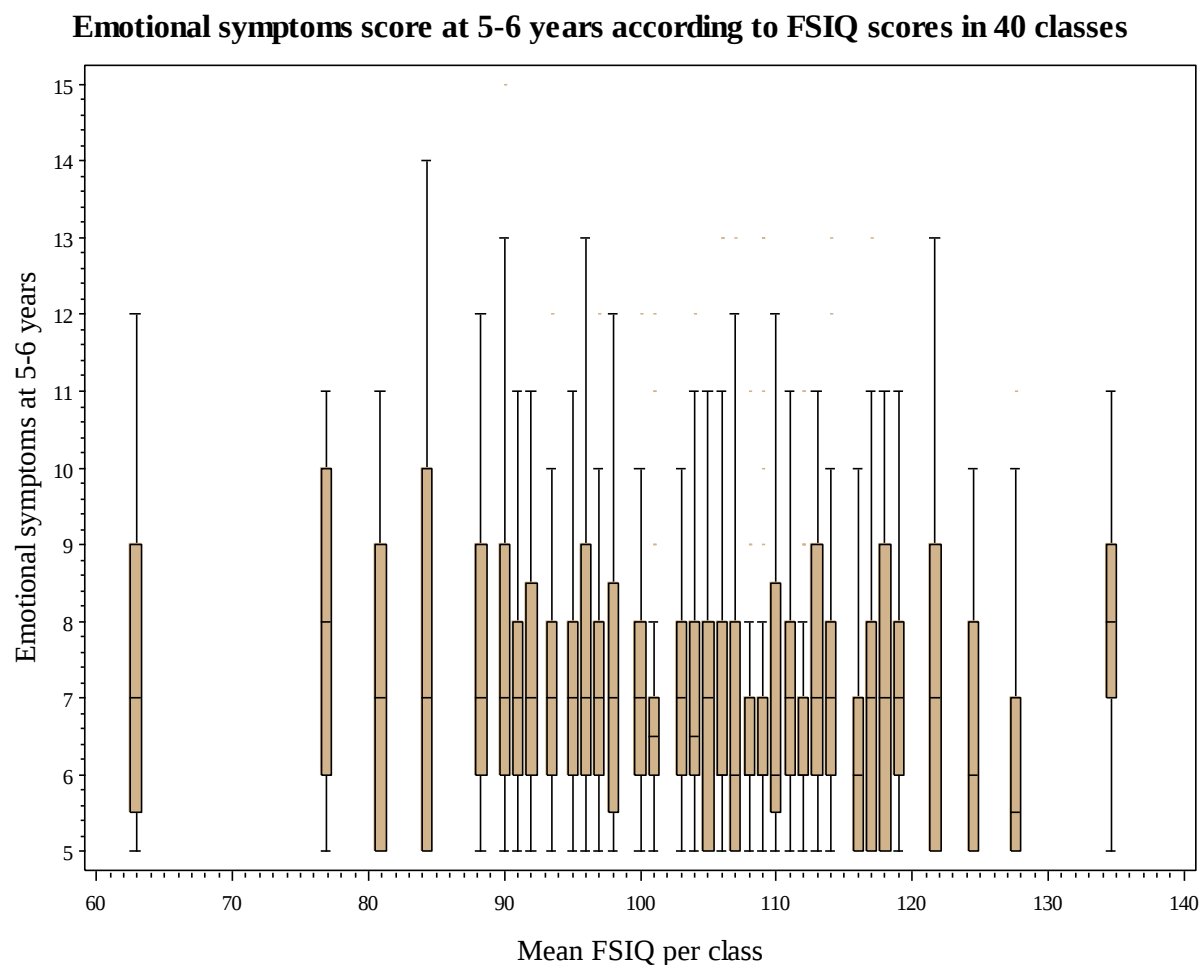
observations might be more sensitive to the problems experienced by gifted children, if these are too subtle to be captured by the SDQ questions.

In conclusion, the data from the EDEN mother-child cohort do not support the idea that 5-6 year-old children with high IQ experience more emotional, behavioral and social difficulties than children with normal IQ. If they do, then these difficulties must be pretty subtle not to have been detected in the present study. If anything, we found circumstantial evidence that these children may have a tendency to worry slightly more, a result that would need to be replicated. It will be of great interest to address this question again in the EDEN cohort once new data concerning these children is collected at the age of 11.

Figure 1 (Etude N°4). Distribution of FSIQ scores at 5-6 years in the EDEN mother-child cohort (N = 1100; mean = 103.0; standard deviation = 13.6).



Supplementary Figure (Etude N°4). Emotional symptoms score at 5-6 years according to FSIQ score in 40 classes.



Notes: For the boxplot, FSIQ scores were categorized into 40 groups of similar sizes ordered by percentiles, to ensure that the top box included exactly the 23 children identified as gifted.

Table 1 (Etude N°4). Summary statistics of the participating children.

	Group 1 IQ < 70 n = 19	Group 2 70 ≤ IQ ≤ 130 n = 1058	Group 3 IQ > 130 n = 23	1 vs 2 p-value	2 vs 3 p-value
Male gender, %	79.0	52.8	47.8	0.028	0.600
Alcohol during pregnancy (drinks/week)	0.9 (1.5)	0.6 (1.4)	0.5 (1.0)	0.435	0.748
Tobacco consumption during pregnancy, %	16.7	22.7	4.4	0.305	0.071
Score for family stimulation at 5-6 years	16.6 (3.1)	17.3 (2.3)	17.7 (1.9)	0.365	0.355
Breastfeeding, %	63.2	72.8	87.0	0.641	0.146
Breastfeeding duration (months)	3.4 (4.4)	3.3 (3.7)	3.3 (2.9)	0.453	0.995
Maternal depression during pregnancy, %	33.3	22.4	21.7	0.214	0.943
Maternal depression after birth, %	31.6	32.9	47.8	0.757	0.141
Parental education (years)	12.3 (2.2)	13.5 (2.3)	14.6 (2.1)	0.070	0.027
Household income (k€)	2.2 (1.0)	2.7 (1.0)	3.1 (0.8)	0.048	0.097
Maternal age at birth of child (years)	28.8 (4.7)	29.7 (4.8)	29.3 (4.8)	0.591	0.705
Number of older siblings	0.6 (0.7)	0.8 (0.9)	0.5 (0.8)	0.505	0.106
Gestational age (weeks)	38.4 (2.1)	39.3 (1.7)	39.3 (2.5)	0.036	0.932
Birth weight (kg)	3.2 (0.7)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	0.837	0.985
Recruitment center (Nancy)	21.1	41.4	82.6	0.056	<0.001
IQ scores at 5-6 years					
Full scale IQ	59.7 (9.1)	103.1 (11.6)	134.6 (3.1)	<0.001	<0.001
Verbal IQ	70.6 (12.7)	106.7 (12.9)	132.7 (8.3)	<0.001	<0.001
Performance IQ	62.7 (10.3)	99.3 (12.4)	128.1 (9.2)	<0.001	<0.001

In bold p-values < 0.05 (Wald test).

Table 2 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 130) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 130).

	Group 1 IQ < 70 n = 19	Group 2 70 ≤ IQ ≤ 130 n = 1058	Group 3 IQ > 130 n = 23	Unadjusted models 1 vs 2 Wald Test p-value	Unadjusted models 2 vs 3 Wald Test p-value
SDQ Dimensions at 5-6 years					
Emotional symptoms score at 5-6 years	7.5 (2.2)	7.1 (1.9)	7.9 (1.7)	0.531	0.045
Often complains of headaches, stomach-aches or sickness	1.4 (0.5)	1.4 (0.6)	1.4 (0.5)	0.804	0.869
Many worries or often seems worried	1.7 (0.8)	1.5 (0.7)	1.9 (0.7)	0.496	0.009
Often unhappy, depressed or tearful	1.1 (0.3)	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)	0.624	0.898
Nervous or clingy in new situations, easily loses confidence	1.8 (0.8)	1.5 (0.7)	1.8 (0.7)	0.864	0.063
Many fears, easily scared	1.5 (0.7)	1.5 (0.6)	1.7 (0.6)	0.433	0.140
Conduct problems score at 5-6 years	6.2 (2.0)	5.4 (2.1)	5.1 (2.5)	0.143	0.570
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5-6 years	6.4 (2.5)	4.1 (2.4)	3.3 (2.6)	0.003	0.139
Peer relationship problems score at 5-6 years	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)	2.3 (1.8)	0.298	0.691
Prosocial behavior score at 5-6 years	13.4 (1.5)	13.3 (1.7)	13.6 (1.5)	0.747	0.530

In bold p-values < 0.01 (Wald test).

Supplementary Table 1 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 120) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 120).

	Group 1 IQ < 70 n = 19	Group 2 70 ≤ IQ ≤ 120 n = 988	Group 3 IQ > 120 n = 93	Unadjusted models 1 vs 2 Wald Test p-value	Unadjusted models 2 vs 3 Wald Test p-value	Adjusted models* ¹ 1 vs 2 Wald Test p-value	Adjusted models* ² 2 vs 3 Wald Test p-value
SDQ Dimensions at 5-6 years							
Emotional symptoms score at 5-6 years	7.5 (2.2)	7.1 (1.9)	7.2 (2.0)	0.377	0.834	0.492	0.688
Conduct problems score at 5-6 years	6.2 (2.0)	5.4 (2.1)	5.2 (2.1)	0.096	0.513	0.321	0.962
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5-6 years	6.4 (2.5)	4.1 (2.4)	3.5 (2.3)	<0.001	0.016	0.007	0.331
Peer relationship problems score at 5-6 years	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)	2.2 (1.5)	0.036	0.699	0.171	0.228
Prosocial behavior score at 5-6 years	13.4 (1.5)	13.4 (1.7)	13.3 (1.8)	0.886	0.699	0.382	0.399

In bold p-values < 0.01 (Wald test).

*¹ Adjusted for gender, parental education, household income, gestational age and recruitment center.

*² Adjusted for tobacco consumption during pregnancy, parental education, household income and recruitment center.

Supplementary Table 2 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 125) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 125).

	Group 1 IQ < 70 n = 19	Group 2 70 ≤ IQ ≤ 125 n = 1039	Group 3 IQ > 125 n = 42	Unadjusted models 1 vs 2 Wald Test p-value	Unadjusted models 2 vs 3 Wald Test p-value	Adjusted models* ¹ 1 vs 2 Wald Test p-value	Adjusted models* ² 2 vs 3 Wald Test p-value
SDQ Dimensions at 5-6 years							
Emotional symptoms score at 5-6 years	7.5 (2.2)	7.1 (1.9)	7.3(1.9)	0.377	0.626	0.503	0.499
Conduct problems score at 5-6 years	6.2 (2.0)	5.4 (2.1)	5.1 (2.2)	0.096	0.385	0.322	0.555
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5-6 years	6.4 (2.5)	4.1 (2.4)	3.2 (2.4)	<0.001	0.020	0.007	0.092
Peer relationship problems score at 5-6 years	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)	2.2 (1.7)	0.037	0.904	0.169	0.632
Prosocial behavior score at 5-6 years	13.4 (1.5)	13.3 (1.7)	13.6 (1.7)	0.851	0.266	0.363	0.450

In bold p-values < 0.01 (Wald test).

*¹ Adjusted for gender, parental education, household income, gestational age and recruitment center.

*² Adjusted for tobacco consumption during pregnancy, parental education, household income and recruitment center.

Supplementary Table 3 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (Verbal or performance IQ > 130) and Group 2.

	Group 1	Group 2	Group 3	Unadjusted models	Unadjusted models	Adjusted models* ¹	Adjusted models* ²
	IQ < 70	70 ≤ IQ and verbal or performance IQ ≤ 130	Verbal or performance IQ > 130	1 vs 2	2 vs 3	1 vs 2	2 vs 3
	n = 19	n = 1028	n = 53	Wald Test p-value	Wald Test p-value	Wald Test p-value	Wald Test p-value
SDQ Dimensions at 5-6 years							
Emotional symptoms score at 5-6 years	7.5 (2.2)	7.1 (1.9)	7.3 (2.1)	0.371	0.490	0.498	0.261
Conduct problems score at 5-6 years	6.2 (2.0)	5.4 (2.1)	5.2 (2.2)	0.095	0.550	0.319	0.953
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5-6 years	6.4 (2.5)	4.1 (2.4)	3.5 (2.5)	<0.001	0.095	0.007	0.863
Peer relationship problems score at 5-6 years	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)	2.2 (1.4)	0.039	0.856	0.170	0.338
Prosocial behavior score at 5-6 years	13.4 (1.5)	13.4 (1.7)	13.5 (1.7)	0.855	0.421	0.366	0.634

In bold p-values < 0.01 (Wald test).

*¹ Adjusted for gender, parental education, household income, gestational age and recruitment center.

*² Adjusted for tobacco consumption during pregnancy, parental education, household income and recruitment center.

Supplementary Table 4 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between Groups 1 (FSIQ < 70) and 3 (FSIQ > 135) and Group 2 (70 ≤ IQ ≤ 135).

	Group 1 IQ < 70 n = 19	Group 2 70 ≤ IQ and ≤ 135 n = 1074	Group 3 IQ > 135 n = 7	Unadjusted models 1 vs 2 Wald Test p-value	Unadjusted models 2 vs 3 Wald Test p-value
SDQ Dimensions at 5-6 years					
Emotional symptoms score at 5-6 years	7.5 (2.2)	7.1 (1.9)	7.3 (1.0)	0.383	0.671
Conduct problems score at 5-6 years	6.2 (2.0)	5.4 (2.1)	5.7 (2.4)	0.091	0.662
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5-6 years	6.4 (2.5)	4.1 (2.4)	2.6 (2.1)	<0.001	0.105
Peer relationship problems score at 5-6 years	2.9 (1.6)	2.2 (1.3)	2.6 (2.2)	0.038	0.456
Prosocial behavior score at 5-6 years	13.4 (1.5)	13.3 (1.7)	13.1 (1.6)	0.877	0.747

In bold p-values < 0.01 (Wald test).

Supplementary Table 5 (Etude N°4). Summary statistics of children with Full Scale IQ > 130 (Group 3) and those in the normal range (70 ≤ IQ ≤ 135) matched with Group 3 on several predictors of cognitive development.

	Group 2 matched with Group 3	Group 3	2 vs 3
	70 ≤ IQ ≤ 130 n = 142	IQ > 130 n = 23	p-value
Male gender, %	43.7	47.8	0.692
Alcohol during pregnancy (drinks/week)	0.4 (1.5)	0.5 (1.0)	0.793
Tobacco consumption during pregnancy, %	3.5	4.4	0.876
Score for family stimulation at 5-6 years	17.3 (2.4)	17.7 (1.9)	0.435
Breastfeeding, %	80.3	87.0	0.589
Breastfeeding duration (months)	3.8 (3.8)	3.3 (2.9)	0.512
Maternal depression during pregnancy, %	27.2	21.7	0.584
Maternal depression after birth, %	47.9	47.8	0.898
Parental education (years)	14.1 (2.2)	14.6 (2.1)	0.324
Household income (k€)	2.9 (0.9)	3.1 (0.8)	0.382
Maternal age at birth of child (years)	30.2 (4.6)	29.3 (4.8)	0.410
Number of older siblings	0.9 (1.0)	0.5 (0.8)	0.078
Gestational age (weeks)	39.2 (1.7)	39.3 (2.5)	0.855
Birth weight (kg)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	0.987
Recruitment center (Nancy)	82.4	82.6	0.976
IQ scores at 5-6 years			
Full scale IQ	105.1 (11.4)	134.6 (3.1)	<0.001
Verbal IQ	109.2 (13.5)	132.7 (8.3)	<0.001
Performance IQ	100.9 (11.0)	128.1 (9.2)	<0.001

In bold p-values < 0.05 (Wald test).

Supplementary Table 6 (Etude N°4). Comparison of the SDQ scores at 5-6 years between children with Full Scale IQ > 130 (Group 3) and those in the normal range ($70 \leq \text{IQ} \leq 135$) matched with Group 3 on several predictors of cognitive development.

	Group 2 matched with Group 3 $70 \leq \text{IQ} \leq 130$ n = 210	Group 3 IQ > 130 n = 23	2 vs 3 Wald Test p-value
SDQ Dimensions at 5-6 years			
Emotional symptoms score at 5-6 years	7.1 (2.0)	7.9 (1.7)	0.059
Conduct problems score at 5-6 years	5.3 (2.1)	5.1 (2.5)	0.807
Hyperactivity/inattention symptoms score at 5-6 years	3.7 (2.1)	3.3 (2.6)	0.437
Peer relationship problems score at 5-6 years	2.1 (1.3)	2.3 (1.8)	0.593
Prosocial behavior score at 5-6 years	13.4 (1.7)	13.6 (1.5)	0.617

Etude N°5. Est-ce que le développement psychomoteur à 4, 8, 12 et 24 mois permet de prédire le QI à 5-6 ans ? Analyse des données de la cohorte EDEN

Hugo Peyre^{1,2}, Anne Forhan³, Barbara Heude³, Franck Ramus¹, on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group.

1. Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique (ENS, EHESS, CNRS), Ecole Normale Supérieure, PSL Research University, Paris, France.

2. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Robert Debré Hospital, APHP, Paris, France.

3. INSERM UMR 1153, Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), Developmental Origins of Health and Disease (ORCHAD) Team, F-94807 Villejuif, France; Paris Descartes University, France.

Résumé :

Introduction : Les résultats des précédentes études longitudinales ont rapporté que les premières années de vie correspondent à une période d'instabilité du développement cognitif. Cette étude a pour objectifs de (i) déterminer si les étapes développementales à 4, 8, 12 et 24 mois permettent de prédire le QI à 5-6 ans, (ii) identifier les domaines cognitifs au cours des deux premières années de vie qui prédisent le mieux le QI à 5-6 ans et (iii) déterminer si les enfants présentant une déficience intellectuelle ou un haut-potentiel intellectuel ont un retard (ou une avance) dans l'acquisition des étapes développementales à 4, 8, 12 et 24 mois.

Méthode : Les principaux repères du développement cognitif du jeune enfant ont été recueillis par des auto-questionnaires parentaux (à 4, 8, 12 et 24 mois), par des questionnaires parentaux administrés par les enquêtrices (à 12 mois) et par un examen clinique par un médecin (à 12 mois). Ces questionnaires ont été extraits de l'échelle française de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine (Josse, 1997). Les questions concernaient plusieurs domaines du développement psychomoteur de l'enfant (motricité globale, motricité fine, langage et socialisation). *Résultats* : (i) Les repères développementaux permettent de prédire une part substantielle du QI à 5-6 ans à partir de la fin de la deuxième année de vie. (ii) Les repères développementaux évaluant le langage des enfants à 12 et 24 mois prédisent mieux le QI à 5-6 ans que ceux correspondant aux performances en motricité globale et fine et en socialisation. (iii) De nombreuses étapes développementales permettent de prédire précocement les enfants ayant une déficience intellectuelle mais pas ceux ayant un haut-potentiel intellectuel. *Discussion* : Cette étude fournit des données utiles pour les cliniciens et pour la compréhension du développement de l'intelligence.

Introduction

La manière dont le développement psychomoteur au cours des premières années de vie contribue à l'intelligence future a fait l'objet de nombreuses recherches.

Les résultats des études longitudinales rapportent une instabilité importante du développement cognitif pendant la période préscolaire. Il est fréquemment avancé que la relation entre le développement psychomoteur et les mesures ultérieures de l'intelligence est faible voire nulle avant l'âge de 2 ans (Eliot, 2001; Mackintosh & Mackintosh, 2011) alors qu'une stabilité modérée à forte des performances cognitives a été rapportée de manière convergente à partir de l'âge de 5 ans (Bartels et al., 2002; Deary et al., 2004; Schneider et al., 2014).

Dans une récente étude, Breeman et al. ont examiné la stabilité du développement cognitif entre 5 mois et 26 ans sur une population de 260 enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée et avec un poids de naissance < 1.5 kg et de 229 enfants nés à terme (Breeman, Jaekel, Baumann, Bartmann, & Wolke, 2015). Les auteurs rapportent que les niveaux de développement cognitif à 5 et 20 mois, mesurés par l'échelle Griffiths Mental Development Scale (Griffiths, 1984) sont faiblement corrélés au niveau de développement cognitif à 4 ans, mesuré par l'échelle Columbia Mental Maturity Scale (Burgemeister, Blum, & Lorge, 1954) dans l'échantillon d'enfants nés à terme ($r = 0.09$ et $r = 0.32$, respectivement) ainsi que chez les enfants n'ayant pas eu de complication neurologique dans l'échantillon des enfants à risque ($r = 0.23$ et $r = 0.46$, respectivement). Cependant, les niveaux de développement cognitif à 5 et 20 mois étaient modérément à fortement corrélés au développement cognitif à 4 ans chez les enfants ayant eu des complications neurologiques dans l'échantillon des enfants à risque ($r = 0.39$ et $r = 0.83$, respectivement).

Dans l'étude de Petrill et al. (Petrill et al., 2004) menée sur le Colorado Adoption Project, les niveaux de développement, mesurés par l'échelle de Bayley (Bayley Scales of Infant Development) (Bayley, 1969) à 1 et 2 ans étaient faiblement corrélés avec les scores de l'échelle psychométrique WISC-R à 7 ans (0.23 et 0.37 respectivement). Certains auteurs considèrent que cette faible capacité de prédiction est partiellement liée aux limites des instruments classiquement utilisés pour mesurer le développement cognitif des enfants pendant cette période de la vie, notamment l'échelle de Bayley (Boomsma, 1993). En effet, cette échelle mesure davantage les compétences perceptives et motrices des enfants que les compétences ciblées par les échelles de mesure du QI (M. H. Bornstein & Sigman, 1986; A. Slater, Cooper, Rose, & Morison, 1989).

Dans un échantillon de 6963 paires de jumeaux, Spinach et al. (Spinath, Ronald, Harlaar, Price, & Plomin, 2003) ont évalué les performances verbales et non-verbales à l'aide de tests

et questionnaires administrés par les parents à 2, 3 et 4 ans. Les auteurs rapportent une stabilité modérée de ces mesures (0.69 entre 2 et 3 ans et 0.71 entre 3 et 4 ans).

Ces données suggèrent que (i) les deux premières années de vie correspondent à une période d'instabilité du développement cognitif et (ii) les enfants présentant des déficits cognitifs sont susceptibles d'être identifiés avant l'âge de 2 ans (Breeman et al., 2015). D'autres études ont en outre établi que les individus présentant une déficience intellectuelle atteignent plus tardivement que les autres les étapes développementales (von Wendt, Mäkinen, & Rantakallio, 1984)

L'identification des domaines du développement psychomoteur (motricité globale, motricité fine, langage, socialisation) qui permettent le mieux de prédire le QI ultérieur n'a pas fait l'objet d'études spécifiques avec des méthodologies adaptées. Pourtant ces recherches pourraient permettre d'améliorer notre compréhension du développement cognitif. De plus, les résultats pourraient présenter un intérêt clinique en indiquant aux professionnels de santé le type d'étapes développementales à rechercher pour identifier les enfants susceptibles de présenter une déficience intellectuelle (ou au contraire, un haut-potentiel intellectuel).

L'échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine (Josse, 1997) est une échelle qui est utilisée depuis plusieurs décennies par les professionnels de santé français pour détecter les enfants susceptibles de présenter des troubles du développement cognitifs. La capacité de cette échelle au cours des deux premières années de vie pour prédire l'intelligence future des enfants n'a jamais été évaluée.

A partir de la cohorte longitudinale EDEN, qui a exploré de nombreuses étapes développementales au cours des deux premières années de vie, notre étude a pour objectifs de (i) déterminer si les étapes développementales à 4, 8, 12 et 24 mois mesurées par l'échelle de Brunet-Lézine permettent de prédire le QI à 5-6 ans, (ii) identifier les domaines cognitifs au cours des deux premières années de vie qui prédisent le mieux le QI à 5-6 ans et (iii) déterminer si les enfants présentant une déficience intellectuelle ou un haut-potentiel intellectuel ont un retard (ou une avance) dans l'acquisition des étapes développementales à 4, 8, 12 et 24 mois.

Méthode

Population

La cohorte EDEN est une enquête épidémiologique longitudinale française menée par des équipes de recherche INSERM (Heude et al., 2015). Elle a permis l'inclusion de 2002 femmes enceintes ainsi que le suivi de leurs enfants. De nombreuses données concernant

l'environnement des enfants et leur développement ont été recueillies régulièrement. L'objectif principal de cette cohorte est d'améliorer la compréhension des liens entre le développement de l'enfant et son environnement.

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. 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. D'autres critères d'inclusion 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.

La cohorte EDEN a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Bicêtre. Elle 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.

En comparaison avec l'enquête nationale menée sur 14,482 femmes ayant accouché en France en 2003 (Blondel, Supernant, Du Mazaubrun, Bréart, et al., 2006), les femmes qui ont participé à la cohorte EDEN présentent un niveau socio-économique similaire mais un niveau d'étude plus élevé et ont plus fréquemment une profession (Drouillet et al., 2009).

Mesures

Développement psychomoteur à 4, 8, 12 et 24 mois

Les principaux repères du développement cognitif du jeune enfant ont été recueillis par des auto-questionnaires parentaux (à 4, 8, 12 et 24 mois), par des questionnaires parentaux administrés par les enquêtrices (à 12 mois) et par un examen clinique par un médecin (à 12 mois). Ces questionnaires ont été extraits de l'échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine (Josse, 1997). Il s'agit de questions à réponses binaires (oui/non) qui concernent plusieurs domaines du développement psychomoteur de l'enfant (motricité globale, motricité fine, langage et socialisation) : 14 questions à 4 mois, 29 questions à 8 mois, 53 questions à 12 mois (14 questions évaluées par les parents, 10 questions évaluées par un médecin et 29 questions administrées par une enquêtrice) et 37 questions à 24 mois.

WPPSI-III à 5-6 ans

Les tests neuropsychologiques ont été réalisés par une psychologue différente dans chaque centre. L'examen neuropsychologique qui a été réalisé à 5-6 ans comprenait la batterie WPPSI-III qui permet de mesurer le QI total, le QI verbal et le QI performance des enfants.

En comparaison avec les enfants qui n'ont pas été évalués par la batterie WPPSI-III à l'âge de 5-6 ans, les enfants inclus dans notre étude différaient significativement sur certains prédicteurs du développement cognitif, notamment, ils avaient un plus haut niveau d'éducation parental (p -values < 0.001) ainsi que des revenus du foyer supérieurs (p -values < 0.001).

Echelle de MacArthur (CDI-2)

Dans la cohorte EDEN, nous avons utilisé la version courte du questionnaire MacArthur (CDI-2) à 24 mois (Larry Fenson et al., 1993; S. Kern et al., 2010; Sophie Kern, 2003). Les parents devaient cocher ceux que l'enfant avait déjà prononcés spontanément parmi une liste de 100 mots.

Facteurs influençant le développement cognitif

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.

Tout au long du suivi, des données ont été recueillies concernant la consommation d'alcool pendant la grossesse (nombre de verres par semaine), la consommation de tabac pendant la grossesse, l'allaitement maternel (allaitement maternel au moins 3 jours ; oui / non) et sa durée (partiel ou exclusif).

Concernant le niveau socio-économique des parents, le revenu du foyer a été rapporté par des auto-questionnaires et une variable unique de niveau d'éducation parental a été générée en moyennant les niveaux d'éducation du père et de la mère.

Le nombre de frères et sœurs plus âgés que l'enfant index ainsi que les antécédents familiaux (chez l'un des deux parents) de troubles du langage ont été renseignés.

A 5-6 ans, les stimulations de l'enfant au domicile ont été évaluées par une psychologue utilisant trois sous-score de l'échelle Home Observation for the Measurement of the Environment (HOME) : stimulation linguistique, stimulation académique et variété des

expérimentations (Caldwell et al., 1984; Frankenburg & Coons, 1986). Plus les scores étaient élevés plus ils indiquaient un niveau élevé de support cognitif et émotionnel.

La dépression maternelle pendant la grossesse a été évaluée à partir du questionnaire Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D) entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (un cut-off de 16 a été utilisé pour définir la dépression (Hann et al., 1999; Morin et al., 2011)). La dépression du post-partum a également été évaluée par le questionnaire Edinburgh Postnatal Depression Scale à 4, 8 et 12 mois (un cut-off de 13 a été utilisé pour définir la dépression (Adouard et al., 2005; Teissedre & Chabrol, 2004)) et le CES-D à 3 et 5 ans après l'accouchement (un cut-off de 16 a été utilisé pour définir la dépression).

Analyses statistiques

(i) Pour chacune des étapes développementales (ED), nous avons cherché à déterminer, à partir de modèles de régression, si les enfants qui avaient acquis l'ED avaient un QI total à 5-6 ans supérieur à ceux qui ne l'avaient pas acquis. Ces analyses ont également été menées avec le QI verbal et performance en variable dépendante et une analyse de sensibilité a également été conduite selon le sexe.

(ii) Nous avons ensuite cherché à déterminer si ces ED permettaient d'identifier les enfants avec une déficience intellectuelle à 5-6 ans (QI total < 70) ou ceux ayant un haut-potentiel intellectuel à 5-6 ans (QI > 130).

(iii) Enfin, nous avons constitué plusieurs scores de développement psychomoteur à chaque âge. Lorsque les patients avaient au moins la moitié des items non manquants à chaque âge et par type d'évaluation (auto-questionnaires parentaux, questionnaire administré par les enquêtrices et questionnaire rempli suite à l'examen clinique par un médecin), nous avons imputé les données manquantes par la moyenne de la variable dans la population. A l'âge de 4 mois, nous avons déterminé un score de développement en motricité et un autre mesurant les compétences en communication/sociabilité. A l'âge de 8, 12 et 24 mois, nous avons déterminé 4 scores de développement : motricité globale, motricité fine, langage et sociabilité. Ces scores ont été calculés en faisant une somme non pondérée des items se rapportant à chacun des domaines de développement psychomoteur. Les domaines que nous avons distingués correspondaient globalement à ceux identifiés par des analyses factorielles (analyses non présentées). A partir de ces scores (z-score), nous avons cherché à déterminer la part de variance du QI total à 5-6 ans (z-score) qui pouvait être expliquée par les différents domaines cognitifs à chaque âge. Dans un modèle supplémentaire à 24 mois, nous avons inclus le score du questionnaire MacArthur qui correspond à une mesure du lexique actif.

Résultats

Les données de 1100 enfants ayant participé à l'évaluation neuropsychologique par l'échelle WPPSI-III à 5-6 ans étaient disponibles. Les questionnaires évaluant le développement psychomoteur à 4, 8, 12 et 24 mois étaient disponibles pour la plupart de ces enfants (**Figure 1** - Flowchart). La population d'étude est décrite en **Tableau 1** en séparant les enfants présentant un QI total dans la norme ($70 \leq \text{QI} \leq 130$), les enfants ayant une déficience intellectuelle ($\text{QI} < 70$) et ceux ayant un haut potentiel intellectuel ($\text{QI} > 130$). Les questions à 4, 8, 12 et 24 mois sont présentées en **Tableau 2**.

Le nombre d'ED significativement associées au QI total à 5-6 ans (correction pour les tests multiples ; $p < 0.005$) augmentent avec l'âge : 2/14 (14.3%) à 4 mois, 7/29 (24.1%) à 8 mois⁴, 25/53 (47.2%) à 12 mois, 24/37 (56.8%) à 24 mois ($p\text{-value} = 0.007$) (**Tableau 3**). Une augmentation du nombre d'ED significativement associées au QI total à 5-6 ans est observée chez les filles ($p\text{-value} < 0.001$) et les garçons ($p\text{-value} < 0.001$) et quand on examine le QI verbal ($p\text{-value} = 0.003$) et le QI performance ($p\text{-value} < 0.001$) séparément (**Tableau 3**). Nous avons examiné la relation entre le delta de QI (différence de QI total à 5-6 ans entre ce qui ont acquis le ED et ceux qui ne l'ont pas acquis) et le pourcentage d'enfant ayant acquis le ED (% ED). En moyenne, les enfants qui n'ont pas acquis un ED qui est acquis par 90% des enfants ont 2.5 points de QI de moins à 5-6 ans pour un ED évalué à 4 ou 8 mois, 5 points de QI pour un ED évalué à 12 mois et 8 points de QI pour un ED évalué à 24 mois (**Figure 2**).

(ii) Les ED semblent être de meilleurs prédicteurs des enfants ayant une déficience intellectuelle à 5-6 ans ($\text{QI total} < 70$) [18.0% d'ED sont significativement associées au QI total à 5-6 ans] que des enfants ayant un haut-potentiel intellectuel à 5-6 ans ($\text{QI total} > 130$) [seulement un ED significativement associées à 24 mois ; 0.8%] (**Tableau 5**).

(iii) Globalement, la part de variance du QI total à 5-6 ans qui est expliquée par l'ensemble des ED évalués par les parents augmente avec l'âge (1% à 4 mois, 3% à 8 mois, 7% à 12 mois et 19% à 24 mois) (**Tableau 3**). A l'âge de 12 et 24 mois, nos résultats indiquent que les ED correspondant aux performances en langage (coefficients de régression standardisés : 0.18 et 0.43 respectivement) sont des meilleurs prédicteurs du QI à 5-6 ans que les ED correspondant aux performances en socialisation et en motricité globale et fine (**Tableau 2**). L'introduction du score de l'échelle MacArthur dans le modèle à 24 mois indique que le score des ED correspondant au langage est significativement associé au QI à 5-6 ans (coefficient de régression standardisé : 0.26) indépendamment des performances en lexique actif des enfants.

⁴ Dont une question dans le sens contraire à celui attendu (Q39. *Il/elle secoue la tête pour dire non*).

A partir des résultats, nous ne pouvons pas déterminer de manière absolue quelles sont les ED qui sont le plus associées au QI ultérieur de manière générale. En effet, l'association entre chaque ED et le QI à 5-6 ans dépend du pourcentage d'enfant ayant acquis l'ED à chaque âge. Or chaque question a été posée à un âge précis. Il est possible que sa valeur prédictive soit différente si la question avait été posée à un âge différent. Néanmoins, nos résultats permettent d'identifier certaines questions qui, à l'âge auquel elles ont été posées, sont significativement (p -values < 0.005) et fortement associées (delta de QI > 7.5 points, c'est à dire ½ E.T) au QI à 5-6 ans :

- à 4 mois (Q1. *Quand il/elle est couché(e) sur le ventre, votre enfant soulève la tête et les épaules*),
- à 8 mois (Q.33. *Il/elle tape un objet contre la table ou le sol*),
- à 12 mois (Q46. *Votre enfant fait il/elle la différence entre vous et un étranger*, Q81. *Il/elle peut saisir un petit objet en utilisant le pouce et l'index*, Q84. *Il/elle dit plusieurs syllabes différentes comme : pa, ba, ma, ta*),
- à 24 mois (la plupart des questions évaluant les performances en langage ainsi que d'autres questions (cf. **Tableau 1**)).

Discussion

Nos résultats fournissent des indications sur la capacité des repères développementaux au cours des deux premières années de vie à prédire le QI à 5-6 ans. (i) Les repères développementaux permettent de prédire une part substantielle du QI à 5-6 ans à partir de la fin de la deuxième année de vie. (ii) Les repères développementaux évaluant le langage des enfants à 12 et 24 mois prédisent mieux le QI à 5-6 ans que ceux correspondant aux performances en socialisation et en motricité globale et fine. (iii) De nombreuses étapes développementales permettent de prédire précocement les enfants ayant une déficience intellectuelle mais pas ceux ayant un haut-potentiel intellectuel.

Les repères développementaux permettent de prédire 19% de la variabilité du QI à 5-6 ans à 2 ans mais seulement 7% à 1 an, 3% à 8 mois et 1% à 4 mois. Ces estimations sont similaires à celles rapportées par l'étude de Petrill et al. (Petrill et al., 2004) concernant les corrélations entre les scores à 1 et 2 ans à l'échelle Bayley et les mesures de QI à 7 ans. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer le fait que seulement une faible part de la variabilité du QI ultérieur puisse être prédite avant l'âge de 2 ans. Tout d'abord, pendant cette période de la vie, il n'existe pas d'outils de mesure qui permettent d'estimer les compétences cognitives correspondant à celles ciblées par les échelles de QI (telles que la compréhension

ou le raisonnement abstrait). Le construit qui est mesuré par les échelles de développement psychomoteur précoce diffère donc de celui des échelles de QI. D'autres limites psychométriques peuvent être mentionnées, telles que les problèmes de fiabilité de ces mesures. De plus, le type de mesure (questionnaire *versus* test) ainsi que la mesure elle-même (réponse binaire *versus* scores standardisés) peuvent potentiellement avoir une influence sur l'estimation de la variabilité expliquée par les modèles. A partir de nos résultats, il ne nous est pas possible de déterminer si le développement psychomoteur avant l'âge de 2 ans doit être considéré comme étant instable ou bien si l'instabilité rapportée dans les études similaires à la nôtre est liée à des problèmes méthodologiques.

Le résultat principal de cette étude (c'est à dire le langage à 24 mois est le domaine cognitif qui permet le mieux de prédire précocement le QI ultérieur) doit être interprété en tenant compte du fait que l'échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine (Josse, 1997) ne mesure pas l'ensemble des domaines cognitifs. D'autres domaines cognitifs, tels que les performances du traitement de l'information visuelle (dans des paradigmes d'habituation (Alan Slater, 1997) ou de temps de réaction visuel (Dougherty & Haith, 1997) ont également montré des capacités de prédiction précoce du QI. Le modèle de régression à 24 mois ajusté sur le score de l'échelle MacArthur à 24 mois indique que le score des repères développementaux correspondant aux performances de langage est associé au QI à 5-6 ans indépendamment du lexique actif des enfants (**Tableau 2**). Les repères développementaux correspondant aux performances linguistiques dans les questionnaires à 24 mois étaient probablement ceux qui ciblaient les compétences cognitives les plus proches de celles ciblées par les échelles de mesure du QI.

Ces résultats ont des implications cliniques notables. Les étapes développementales au cours des deux premières années de vie qui permettent de prédire de moins bonnes performances cognitives ultérieurement sont celles qui sont très fréquemment acquises pour l'âge. En pratique clinique, il est plus utile d'examiner le développement de leur enfant en prenant comme repères les acquisitions moyennes à un âge antérieur et non pas les acquisitions attendues pour l'âge réel de l'enfant. Le développement du langage à 1 et 2 ans est le domaine cognitif qui permet de prédire le mieux les performances cognitives ultérieures. Les repères développementaux au cours des deux premières années fournissent des informations utiles pour identifier les enfants ayant une déficience intellectuelle à 5-6 ans mais pas pour identifier les enfants ayant un haut-potentiel intellectuel à 5-6 ans. Un seul repère développemental a été retrouvé significativement associé aux enfants présentant un haut potentiel intellectuel en comparaison avec les enfants ayant un développement cognitif dans les normes (la question

111. « Il/elle copie un rond ? »). La précocité d'acquisition des étapes développementales ne signifie donc pas un haut-potentiel intellectuel. Cependant, les questions utilisées dans la cohorte EDEN étaient davantage adaptées pour explorer des retards dans les étapes développementales précoces que des avances (moyenne du pourcentage d'enfants ayant acquis les étapes développementales = 68.4%, 1^{er} quartile = 52.0% et 4^{ème} quartile = 92.3%). En conclusion, notre étude rapporte qu'une part modérée (un cinquième) de la variabilité du développement cognitif à la fin de la période préscolaire est prédite par le développement psychomoteur à l'âge de 2 ans, et moins de 7% à 1 an. Le domaine cognitif qui semble le plus prédictif du QI à 12 et 24 mois correspond aux compétences linguistiques de l'enfant. Cette étude fournit des données utiles pour les cliniciens et pour la compréhension du développement de l'intelligence.

Tableau 1 (Etude N°5). Présentation de l'échantillon d'analyse (N = 1100).

	IQ < 70 n = 19	70 ≤ IQ ≤ 130 n = 1058	IQ > 130 n = 23
Sexe masculin, %	79.0	52.8	47.8
Consommation d'alcool pendant la grossesse (nombre de verres/semaine)	0.9 (1.5)	0.6 (1.4)	0.5 (1.0)
Consommation de tabac pendant la grossesse, %	16.7	22.7	4.4
Score de stimulation cognitive par la famille à 5-6 ans	16.6 (3.1)	17.3 (2.3)	17.7 (1.9)
Allaitement maternel, %	63.2	72.8	87.0
Durée de l'allaitement maternel (mois)	3.4 (4.4)	3.3 (3.7)	3.3 (2.9)
Dépression maternelle pendant la grossesse, %	33.3	22.4	21.7
Dépression maternelle après la grossesse, %	31.6	32.9	47.8
Niveau d'éducation parental (année d'études)	12.3 (2.2)	13.5 (2.3)	14.6 (2.1)
Revenu du foyer (k€)	2.2 (1.0)	2.7 (1.0)	3.1 (0.8)
Age de la mère à la naissance de l'enfant (années)	28.8 (4.7)	29.7 (4.8)	29.3 (4.8)
Nombre de frères aînés	0.6 (0.7)	0.8 (0.9)	0.5 (0.8)
Age gestationnel (semaine)	38.4 (2.1)	39.3 (1.7)	39.3 (2.5)
Poids de naissance (kg)	3.2 (0.7)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)
Antécédents familiaux de trouble du langage, %	15.8	12.4	17.4
Centre de recrutement (Nancy)	21.1	41.4	82.6
QI à 5-6 ans			
Total	59.7 (9.1)	103.1 (11.6)	134.6 (3.1)
QI verbal	70.6 (12.7)	106.7 (12.9)	132.7 (8.3)
QI performance	62.7 (10.3)	99.3 (12.4)	128.1 (9.2)
MacArthur (CDI)	22.3 (25.2)	61.3 (29.2)	81.1 (27.3)

Tableau 2 (Etude N°5). Prédiction du QI total à 5-6 ans (z-score) par les scores des différents domaines cognitifs à 4, 8, 12 et 24 mois (z-score).

Scores	Analyses univariées				Analyses multivariées				Analyses multivariées			
	β	SD	p-value	R ² (%)	β	SD	p-value	R ² (%)	β	SD	p-value	R ² (%)
4 mois												
Motricité	0.08	0.03	0.0118	0.6	0.03	0.03	0.286	1.2				
Socialisation/Communication	0.11	0.03	<0.001	1.1	0.09	0.03	0.009					
8 mois												
Motricité globale	0.09	0.03	0.003	0.8	0.06	0.03	0.048	2.8				
Motricité fine	0.11	0.03	<0.001	1.2	0.09	0.03	0.005					
Langage	0.11	0.03	<0.001	1.1	0.09	0.03	0.006					
Socialisation	-0.03	0.03	0.328	0.1	-0.09	0.03	0.007					
12 mois												
Motricité globale	0.16	0.03	<0.001	2.9	0.10	0.03	0.002	7.0				
Motricité fine	0.08	0.03	0.008	0.6	0.00	0.03	0.966					
Langage	0.22	0.03	<0.001	5.1	0.18	0.03	<0.001					
Socialisation	0.17	0.03	<0.001	3.1	0.07	0.03	0.035					
24 mois												
Motricité globale	0.17	0.03	<0.001	3.1	0.07	0.03	0.018	18.9	0.07	0.03	0.027	20.5
Motricité fine	0.18	0.03	<0.001	3.3	0.03	0.03	0.311		0.03	0.03	0.320	
Langage	0.42	0.03	<0.001	18.1	0.43	0.04	<0.001		0.26	0.06	<0.001	
Socialisation	0.29	0.03	<0.001	8.2	-0.04	0.04	0.290		-0.07	0.04	0.104	
MacArthur (CDI) (par 10 mots)	0.14	0.01	<0.001	17.8	-	-	-		0.07	0.02	<0.001	

En gras. p-values < 0.05.

Tableau 3 (Etude N°5). Questions et domaines cognitifs. [4 et 8 mois].

Age		Questions	N°	Domaine cognitif
4 mois	Parents	Quand il/elle est couché(e) sur le ventre, votre enfant soulève la tête et les épaules	1	Motricité globale
		Il/elle suit des yeux une personne qui se déplace	2	Social
		Quand il/elle est sur le côté, il/elle se retourne seul(e) sur le dos	3	Motricité globale
		En position assise, votre bébé tient sa tête droite	4	Motricité globale
		Quand il/elle est couché(e) sur le ventre, il elle se soulève en s'appuyant sur les bras	5	Motricité globale
		Il/elle regarde ou joue avec ses mains	6	Social/Communication
		Est-ce qu'il lui arrive de rire aux éclats	7	Social/Communication
		Il/elle se tient assis quand on le/la soutient légèrement	8	Motricité globale
		Il/elle tourne la tête pour regarder la personne qui lui parle	9	Social/Communication
		Reconnaissez-vous d'après les sons qu'il/elle émet (cri, vocalises), s'il/elle est content(e), mécontent(e) ou en colère	10	Social/Communication
		Il/elle tend la main vers un objet que vous lui donnez	11	Social/Communication
		Est-ce que vous l'entendez gazouiller ou rire quand il/elle est seul(e) dans son lit	12	Social/Communication
		Essaie t'il/elle d'imiter un bruit ou de le reproduire	13	Social/Communication
8 mois	Parents	Il/elle différencie les visages familiers des visages étrangers	14	Social/Communication
		Il/elle se retourne tout seul du dos sur le ventre quand il/elle est couché(e)	15	Motricité globale
		Il/elle tient assis sans soutien quelques secondes	16	Motricité globale
		Quand il/elle est couché(e), il/elle peut s'asseoir seul(e)	17	Motricité globale
		Il/elle se tient debout quelque secondes avec un appui	18	Motricité globale
		Quand il/elle est assis, il/elle peut se mettre debout seul(e) en utilisant un appui	19	Motricité globale
		Si vous le/la tenez par les mains juste pour l'équilibrer, il/elle tient debout quelques secondes	20	Motricité globale
		Il/elle arrive à se déplacer sur le sol en rampant, en se tirant sur les fesses ou en marchant à quatre pattes	21	Motricité globale
		Il/elle fait des mouvements de marche quand vous le/la soutenez sous les bras	22	Motricité globale
		Il/elle lui arrive de porter les pieds à sa bouche	23	Motricité globale / Motricité Fine
		Il/elle attrape des objets et les porte à sa bouche	24	Motricité globale / Motricité Fine
		Il/elle réagit à certains mots familiers	25	Langage
		Quand vous appelez votre enfant et que vous êtes hors de sa vue, il/elle se retourne dans la direction de votre voix	26	Socialisation/Langage
		Il/elle participe au jeu quand on lui fait "coucou"	27	Socialisation/Langage
		Il/elle saisit un petit objet entre le pouce et l'index	28	Motricité Fine
		Il/elle vocalise, crie ou appelle pour attirer votre attention (en dehors des pleurs)	29	Langage
		Il/elle attrape les jouets mis à sa portée	30	Motricité Fine
		Il/elle s'amuse à jeter des jouets	31	Motricité Fine
		Il/elle s'amuse à frapper deux jouets l'un contre l'autre	32	Motricité Fine
		Il/elle tape un objet contre la table ou le sol	33	Motricité Fine
		Il/elle passe un objet d'une main à l'autre	34	Motricité Fine
		Il/elle dit plusieurs syllabes différentes comme pa, ma, ba, ta	35	Langage
		Il/elle dit ou répète un mot de deux syllabes différentes comme baba, mama, tata	36	Langage
		Il/elle dit un mot de deux syllabes différentes	37	Langage
		Il/elle répète des actes ou des mimiques qui vous ont fait rire	38	Socialisation
		Il/elle secoue la tête pour dire non	39	Socialisation
		Il/elle comprend quand vous lui défendez de faire quelque chose	40	Socialisation
		Il/elle aide pendant qu'on l'habille	41	Motricité Fine
		Il/elle boit seul(e) son biberon ou sa tasse en les tenant	42	Motricité Fine
		Il/elle mange seul(e) un gâteau ou un biscuit	43	Motricité Fine

Tableau 3 (Etude N°5). Questions et domaines cognitifs. [12 mois].

		Questions	N°	
12 mois	Parents	Votre enfant mange seul(e) un gâteau ou un biscuit	44	Motricité fine
		Votre enfant joue-t-il/elle aux marionnettes ou fait des au revoir avec la main sans que vous l'aidiez	45	Motricité fine
		Votre enfant fait il/elle la différence entre vous et un étranger	46	Socialisation
		Votre enfant comprend quand vous lui défendez de faire quelque chose	47	Langage/Socialisation
		Votre enfant boit seul son biberon en le tenant	48	Motricité fine
		Il/elle refait les mimiques qui vous ont fait rire	49	Socialisation
		Quand vous l'habillez, est-ce que votre enfant pousse son bras dans la manche quand vous commencez à l'enfiler	50	Socialisation
		Quand vous l'habillez, est-ce que votre enfant lève le pied quand vous lui présentez sa chaussure ou une chaussette	51	Socialisation
		Quand vous tendez la main et lui demandez son jouet, est-ce que votre enfant vous la tend	52	Socialisation/Langage
		Quand vous tendez la main et lui demandez son jouet, est-ce que votre enfant vous le donne	53	Socialisation/Langage
		Si vous envoyez un ballon ou une balle au bébé en le faisant rouler, vous le renvoie-t-il en le faisant rouler ou en le lançant	54	Motricité fine/Langage
		Votre enfant joue-t-il avec une poupée ou un animal en peluche en le serrant dans ses bras ?	55	Socialisation
		Il/elle montre du doigt ce qu'il/elle veut	56	Socialisation
		Il/elle boit seul(e) au verre ou à la tasse	57	Motricité fine
	Medecin	L'enfant a dit plusieurs syllabes différentes comme : pa, ba, ma, ta	58	Langage
		L'enfant a dit maman ou papa	59	Langage
		L'enfant a dit d'autres mots de deux syllabes identiques comme "baba" ou "tata"	60	Langage
		L'enfant a dit un mot de 2 syllabes différentes "pati, assé"	61	Langage
		L'enfant a dit plusieurs mots différents	62	Langage
		L'enfant marche seul	63	Motricité globale
		Saisit le cube	64	Motricité fine
		Saisit l'objet	65	Motricité fine
		Position assise	66	Motricité globale
		Position debout	67	Motricité globale
	Enquêtrice	Il/elle marche seul (fait 5 pas sans aide ou soutien) d'après la mère	68	Motricité globale
		Est-ce qu'il/elle se tient debout quelques secondes en s'aidant d'un meuble	69	Motricité globale
		Il/elle passe seul de la position couchée à la position assise	70	Motricité globale
		Il/elle se met debout seul en s'aidant d'un meuble	71	Motricité globale
		Il/elle tient debout seul quelques secondes sans s'appuyer sur quelque chose	72	Motricité globale
		Il/elle passe de la station debout à la station assise sans se laisser tomber	73	Motricité globale
		Il/elle se met debout seul sans s'appuyer sur quelque chose	74	Motricité globale
		Il/elle arrive à se déplacer seul sur le sol en rampant ou en s'aidant des mains quand il est assis	75	Motricité globale
		Il/elle marche le long d'un meuble en se tenant d'une seule main	76	Motricité globale
		Si vous lui tenez les deux mains pour l'équilibrer, fait quelques pas sans tomber ou trébucher	77	Motricité globale
		Si vous lui tenez une seule main pour l'équilibrer, fait quelques pas	78	Motricité globale
		Lorsqu'un jouet qu'il/elle veut est hors d'atteinte, votre enfant essaie -il de l'attraper en étirer son bras ou son corps	79	Motricité globale
		Il/elle jette une petite balle avec un mouvement du bras vers l'avant	80	Motricité globale
		Il/elle peut saisir un petit objet en utilisant le pouce et l'index	81	Motricité fine
		Il/elle gribouille avec un crayon après lui avoir montré	82	Motricité fine
		Il/elle gribouille avec un crayon sans lui avoir montré	83	Motricité fine
		Il/elle dit plusieurs syllabes différentes comme : pa, ba, ma, ta	84	Langage
		Il/elle réagit à certains mots familiers	85	Langage
		Il/elle dit ou répète un mot de deux syllabes identiques comme baba, mama, tata	86	Langage
		Il/elle dit ou répète "maman" ou "papa"	87	Langage
		Il/elle dit "maman" ou "mama" quand il/elle voit ou veut sa maman	88	Langage
		Il/elle dit "papa" quand il/elle voit ou veut son papa	89	Langage
		Il/elle dit un mot de deux syllabes différentes	90	Langage
		Il/elle comprend un ordre simple comme "viens ici"	91	Langage
		Il/elle secoue la tête pour dire non	92	Langage
		Quand on lui demande, il/elle montre une partie du corps	93	Langage
		Il/elle dit au moins un mot de deux syllabes en dehors de maman ou papa	94	Langage
		Il/elle dit au moins deux mots de deux syllabes en dehors de maman ou papa	95	Langage
		Il/elle dit au moins trois mots de deux syllabes en dehors de maman ou papa	96	Langage

Tableau 3 (Etude N°5). Questions et domaines cognitifs. [24 mois].

		Questions	N°	
24 mois	Parents	Il/elle marche tout seul(e)	97	Motricité globale
		Il/elle court	98	Motricité globale
		Il/elle donne un coup de pied dans un ballon	99	Motricité globale
		Il/elle monte et descend seul(e) un escalier	100	Motricité globale
		Il/elle monte les escaliers seul(e) en alternant les pieds	101	Motricité globale
		Il/elle pédale sur un tricycle ou un vélo à roulette	102	Motricité globale
		Il/elle tient sur un pied au moins une seconde sans aide	103	Motricité globale
		Il/elle saute sur place	104	Motricité globale
		Il/elle saisit un petit objet entre le pouce et l'index	105	Motricité fine
		Il/elle tourne les pages d'un livre	106	Motricité fine
		Il/elle gribouille avec un crayon après lui avoir montré	107	Motricité fine
		Il/elle gribouille avec un crayon sans lui avoir montré	108	Motricité fine
		Il/elle utilise sa main pour maintenir le papier quand on lui demande de gribouiller	109	Motricité fine
		Il/elle imite un trait avec un crayon	110	Motricité fine
		Il/elle copie un rond	111	Motricité fine
		Il/elle boit seul(e) au verre ou à la tasse	112	Motricité fine
		Il/elle mange seul(e) à la cuillère	113	Motricité fine
		Il/elle se lave les mains et essaye de les essuyer	114	Motricité fine
		Il/elle s'habille avec de l'aide ou participe à son habillage	115	Motricité fine
		Il/elle enfle ses vêtements sans aide	116	Motricité fine
		Il/elle sait boutonner un vêtement	117	Motricité fine
		Il/elle enfle ses vêtements ses chaussons ou ses chaussettes	118	Motricité fine
		Il/elle essaie d'imiter les adultes	119	Socialisation
		Il/elle utilise son prénom quand Il/elle parle de lui-même ou d'un objet qui lui appartient	120	Langage/Socialisation
		Il/elle fait des phrases de trois mots	121	Langage
		Il/elle dit son nom et son prénom quand on le lui demande	122	Langage/Socialisation
		Il/elle utilise un des pronoms "je, tu, il, elle"	123	Langage
		Il/elle montre son nez, ses yeux ou sa bouche quand vous lui demandez	124	Langage
		Il/elle comprend un ordre simple	125	Langage/Socialisation
		Il/elle sait dire au moins 3 à 4 mots différents	126	Langage
		Il/elle sait dire au moins 5 à 14 mots différents	127	Langage
		Il/elle sait dire 15 mots différents	128	Langage
		Il/elle sait montrer au moins 1 image	129	Langage
		Il/elle sait montrer au moins 1 à 5 images	130	Langage
		Il/elle sait montrer au moins 6 images	131	Langage
		Il/elle sait combiner des mots quelquefois	132	Langage
		Il/elle sait combiner des mots souvent	133	Langage

Tableau 4 (Etude N°5). Association entre le QI (total, verbal et performance) et chaque étape développementale. Analyses stratifiées sur le sexe. [4 et 8 mois].

		Garçons												Filles							
		QI total à 5-6 ans				QI verbal à 5-6 ans			QI performance à 5-6 ans*			QI total à 5-6 ans				QI total à 5-6 ans					
Age		N°	% ED	β#	SD	p-value	β#	SD	p-value	β#	SD	p-value	% ED	β#	SD	p-value	% ED	β#	SD	p-value	
4 mois	Parents	1	98,3	10,6	3,2	0,001	10,2	3,4	0,003	6,5	3,3	0,047	97,7	10,1	3,9	0,011	99,0	11,2	5,8	0,053	
		2	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0	-	-	-
		3	78,8	0,6	1,0	0,547	0,6	1,1	0,595	0,8	1,0	0,430	80,7	-0,1	1,5	0,960	76,6	1,4	1,4	0,313	
		4	97,0	1,7	2,4	0,488	-0,5	2,6	0,856	3,1	2,5	0,201	96,0	0,4	3,1	0,898	98,0	3,6	4,1	0,383	
		5	81,9	2,3	1,1	0,034	1,3	1,1	0,245	2,7	1,1	0,016	81,0	1,5	1,5	0,323	82,9	3,2	1,5	0,040	
		6	97,7	2,4	2,8	0,397	1,0	3,0	0,735	2,5	2,8	0,386	97,5	1,3	3,8	0,736	98,0	3,8	4,2	0,359	
		7	90,9	2,1	1,4	0,151	0,7	1,5	0,637	3,4	1,5	0,020	92,9	2,7	2,3	0,255	88,6	1,9	1,8	0,300	
		8	91,5	1,8	1,5	0,239	1,0	1,6	0,537	0,6	1,5	0,686	90,1	-0,2	2,0	0,904	93,1	4,5	2,3	0,051	
		9	98,5	6,1	3,4	0,074	7,1	3,6	0,046	0,5	3,5	0,874	98,4	5,0	4,7	0,285	98,6	7,3	4,9	0,137	
		10	99,3	2,2	5,1	0,665	6,1	5,4	0,254	0,8	5,2	0,881	99,6	16,1	9,9	0,105	99,0	-3,1	5,8	0,592	
		11	76,5	3,3	1,0	0,001	3,8	1,0	0,000	2,2	1,0	0,028	75,0	2,0	1,4	0,157	78,2	4,9	1,4	0,000	
		12	95,4	-2,3	2,0	0,249	-3,3	2,1	0,114	-2,0	2,0	0,315	95,3	-4,5	2,8	0,113	95,4	0,3	2,8	0,909	
		13	36,5	1,2	0,9	0,158	1,9	0,9	0,042	0,4	0,9	0,628	35,2	1,2	1,3	0,353	38,0	1,2	1,2	0,332	
		14	87,5	1,3	1,3	0,302	2,1	1,3	0,122	0,6	1,3	0,658	86,1	1,7	1,7	0,328	89,0	0,6	1,9	0,745	
8 mois	Parents	15	81,4	3,1	1,1	0,004	3,7	1,1	0,001	1,6	1,1	0,137	83,2	4,6	1,6	0,004	79,3	1,7	1,4	0,230	
		16	97,2	-1,1	2,6	0,671	-1,5	2,7	0,564	-1,5	2,6	0,563	96,2	-4,2	3,1	0,180	98,4	6,8	4,6	0,145	
		17	15,7	1,4	1,2	0,251	0,4	1,2	0,733	1,9	1,2	0,120	15,4	0,6	1,7	0,728	16,1	2,1	1,6	0,199	
		18	64,2	2,4	0,9	0,005	1,8	0,9	0,055	2,2	0,9	0,012	63,9	1,5	1,3	0,226	64,6	3,4	1,2	0,004	
		19	14,8	2,1	1,2	0,076	2,1	1,2	0,099	1,8	1,2	0,139	14,4	1,2	1,7	0,474	15,3	2,9	1,6	0,072	
		20	65,1	1,1	0,9	0,223	0,2	0,9	0,858	1,2	0,9	0,176	65,8	0,7	1,3	0,577	64,3	1,5	1,2	0,219	
		21	36,6	2,9	0,9	0,001	3,4	0,9	0,000	1,8	0,9	0,039	38,0	3,2	1,2	0,011	35,0	2,5	1,2	0,040	
		22	57,6	-0,8	0,9	0,344	-0,9	0,9	0,298	-1,0	0,9	0,240	59,0	-1,9	1,2	0,123	56,0	0,4	1,2	0,714	
		23	96,1	4,3	2,2	0,047	5,6	2,3	0,013	2,9	2,2	0,187	96,7	1,2	3,4	0,714	95,4	6,8	2,8	0,014	
		24	99,5	-0,7	6,1	0,913	3,1	6,4	0,631	-6,3	6,2	0,314	99,5	-8,1	8,2	0,324	99,6	11,0	9,2	0,233	
		25	77,5	0,4	1,0	0,701	-0,2	1,1	0,887	0,8	1,0	0,418	75,3	-0,5	1,4	0,712	80,0	1,5	1,5	0,313	
		26	99,0	-4,1	4,3	0,337	-6,1	4,5	0,176	0,4	4,4	0,928	99,5	-14,8	8,2	0,071	98,6	0,8	4,9	0,872	
		27	93,6	3,6	1,7	0,034	3,3	1,8	0,067	2,5	1,7	0,147	93,6	4,1	2,5	0,092	93,6	3,1	2,4	0,188	
		28	86,5	2,8	1,2	0,020	1,9	1,3	0,133	2,6	1,2	0,037	85,6	4,6	1,7	0,007	87,5	0,7	1,7	0,699	
		29	98,9	6,3	3,9	0,108	7,6	4,1	0,066	4,2	4,0	0,298	98,9	11,6	5,8	0,046	98,8	1,1	5,3	0,841	
		30	99,9	-11,9	13,8	0,388	-6,0	14,5	0,677	-19,6	14,0	0,161	99,8	-11,1	14,5	0,442	100,0	-	-	-	
		31	90,9	2,0	1,5	0,172	2,5	1,5	0,106	0,2	1,5	0,878	89,1	3,6	1,9	0,061	92,8	-0,8	2,2	0,736	
		32	74,2	3,4	1,0	0,000	3,3	1,0	0,001	2,0	1,0	0,037	71,4	3,1	1,3	0,018	77,3	3,6	1,4	0,010	
		33	97,7	9,4	2,8	0,001	8,3	2,9	0,005	9,3	2,8	0,001	97,3	5,8	3,7	0,114	98,2	15,3	4,3	0,000	
		34	97,2	5,0	2,6	0,051	3,7	2,7	0,170	4,9	2,6	0,059	96,5	4,6	3,3	0,164	98,0	5,7	4,1	0,171	
		35	84,8	3,2	1,2	0,007	1,7	1,2	0,154	3,1	1,2	0,009	83,6	3,4	1,6	0,035	86,2	2,9	1,7	0,087	
		36	72,0	3,0	0,9	0,001	2,4	1,0	0,014	2,3	1,0	0,017	69,5	3,9	1,3	0,003	74,7	1,9	1,3	0,153	
		37	10,5	1,7	1,4	0,209	0,4	1,4	0,787	1,9	1,4	0,184	8,8	1,6	2,1	0,455	12,3	1,8	1,8	0,308	
		38	68,9	-0,4	0,9	0,667	-0,7	1,0	0,435	-0,2	0,9	0,835	64,7	-1,0	1,3	0,436	73,6	0,2	1,3	0,907	
		39	24,5	-2,8	1,0	0,004	-3,0	1,0	0,003	-2,3	1,0	0,019	22,0	-3,3	1,5	0,022	27,3	-2,4	1,3	0,071	
		40	63,2	0,1	0,9	0,944	-0,5	0,9	0,605	0,4	0,9	0,669	62,5	0,4	1,3	0,738	64,0	-0,4	1,2	0,764	
		41	29,2	2,1	0,9	0,024	2,2	1,0	0,024	0,7	0,9	0,433	25,5	3,6	1,4	0,011	33,3	0,6	1,2	0,616	
		42	34,8	0,5	0,9	0,542	0,5	0,9	0,612	0,3	0,9	0,767	35,3	0,6	1,3	0,609	34,2	0,4	1,2	0,724	
		43	88,7	-1,1	1,3	0,422	-0,5	1,4	0,703	-1,7	1,4	0,208	87,8	-1,7	1,8	0,368	89,7	-0,5	1,9	0,779	

Ajusté sur l'âge de passage du test. B = paramètre de régression non standardisé. Correction tests multiples (p<0,005 ; en gras).

% ED = % d'enfants ayant acquis l'étape développementale.

Tableau 4 (Etude N°5). Association entre le QI (total, verbal et performance) et chaque étape développementale. Analyses stratifiées sur le sexe. [12 mois].

12 mois		N°	QI total à 5-6 ans				QI verbal à 5-6 ans			QI performance à 5-6 ans*			Garçons				Filles			
			% ED	β [#]	SD	p-value	β [#]	SD	p-value	β [#]	SD	p-value	QI total à 5-6 ans				QI total à 5-6 ans			
													% ED	β [#]	SD	p-value	% ED	β [#]	SD	p-value
12 mois	Parents	44	94,4	1,7	1,8	0,360	2,5	1,9	0,191	0,0	1,9	0,982	94,5	1,0	2,6	0,707	94,2	2,4	2,5	0,348
		45	90,6	5,0	1,4	0,000	4,7	1,5	0,002	4,0	1,5	0,007	87,2	4,6	1,8	0,010	94,4	6,4	2,5	0,012
		46	98,7	18,6	3,8	0,000	20,9	4,0	0,000	13,8	4,0	0,001	98,7	13,2	5,6	0,019	98,7	23,7	5,2	0,000
		47	95,7	5,4	2,1	0,010	5,7	2,2	0,009	4,0	2,2	0,061	94,9	1,6	2,8	0,570	96,7	11,5	3,2	0,000
		48	63,7	0,8	0,9	0,346	0,8	0,9	0,397	0,9	0,9	0,309	60,9	-0,4	1,2	0,758	66,8	2,2	1,3	0,078
		49	90,2	1,0	1,4	0,490	-0,1	1,5	0,942	1,2	1,5	0,419	89,0	0,4	1,9	0,820	91,6	1,7	2,1	0,435
		50	92,6	1,2	1,6	0,450	2,2	1,7	0,201	-0,7	1,7	0,683	92,0	-1,8	2,3	0,415	93,4	5,2	2,4	0,029
		51	52,0	1,8	0,8	0,039	2,0	0,9	0,022	0,6	0,9	0,515	47,3	0,9	1,2	0,464	57,4	2,7	1,2	0,023
		52	91,5	4,0	1,5	0,008	2,9	1,6	0,072	4,6	1,5	0,003	90,8	4,9	2,0	0,017	92,3	2,9	2,2	0,189
		53	78,1	3,8	1,0	0,000	3,5	1,1	0,001	2,8	1,0	0,008	73,8	2,5	1,4	0,067	82,9	5,9	1,6	0,000
		54	58,3	3,6	0,9	0,000	3,8	0,9	0,000	2,8	0,9	0,002	63,2	4,6	1,2	0,000	52,6	2,7	1,2	0,026
		55	78,4	2,2	1,0	0,031	2,0	1,1	0,066	1,6	1,1	0,131	74,2	0,9	1,4	0,509	83,2	4,2	1,6	0,009
		56	60,6	4,9	0,9	0,000	4,9	0,9	0,000	3,2	0,9	0,000	55,6	4,4	1,2	0,000	66,3	5,5	1,2	0,000
	Medecin	57	31,1	0,5	0,9	0,562	0,7	1,0	0,451	0,2	0,9	0,806	29,4	-0,1	1,3	0,952	33,1	1,1	1,3	0,387
		58	66,0	4,6	0,9	0,000	4,2	0,9	0,000	4,1	0,9	0,000	64,1	4,8	1,2	0,000	68,2	4,2	1,2	0,001
		59	23,5	3,5	1,0	0,000	3,4	1,0	0,001	2,9	1,0	0,003	21,1	5,4	1,4	0,000	26,2	1,4	1,3	0,314
		60	35,5	2,9	0,9	0,001	3,0	0,9	0,001	2,6	0,9	0,004	33,3	3,7	1,3	0,003	38,0	1,9	1,2	0,112
		61	37,0	3,8	0,9	0,000	3,3	0,9	0,000	3,3	0,9	0,000	34,5	3,3	1,2	0,008	39,8	4,3	1,2	0,000
		62	4,5	5,2	2,0	0,009	4,9	2,1	0,021	4,2	2,0	0,040	3,8	7,0	3,1	0,023	5,3	3,7	2,6	0,149
		63	20,1	2,8	1,1	0,008	2,1	1,1	0,063	2,3	1,1	0,030	21,2	2,3	1,5	0,114	18,9	3,4	1,5	0,026
		64	99,0	3,1	4,1	0,451	4,3	4,3	0,313	3,7	4,2	0,374	98,6	4,5	5,0	0,370	99,4	-0,7	7,5	0,924
		65	98,9	5,3	3,9	0,174	6,2	4,1	0,133	4,5	4,0	0,260	98,6	3,9	5,0	0,427	99,2	8,2	6,5	0,203
		66	99,6	6,3	6,7	0,347	3,2	7,1	0,648	11,0	6,9	0,111	99,3	6,2	7,0	0,374	100,0	-	-	-
		67	92,7	2,6	1,6	0,102	2,1	1,7	0,211	3,1	1,6	0,055	92,6	2,0	2,3	0,369	92,9	3,3	2,2	0,142
		68	24,7	2,6	1,0	0,008	2,1	1,0	0,034	1,9	1,0	0,052	24,4	2,3	1,4	0,102	25,0	2,8	1,3	0,035
		69	93,1	4,7	1,6	0,004	4,8	1,7	0,005	4,1	1,7	0,013	93,0	1,2	2,3	0,611	93,2	8,8	2,3	0,000
	Enquêtrice	70	87,0	5,1	1,2	0,000	3,4	1,3	0,009	5,3	1,3	0,000	87,7	5,1	1,8	0,005	86,3	5,2	1,7	0,002
		71	81,8	5,5	1,1	0,000	4,9	1,1	0,000	4,8	1,1	0,000	83,3	5,1	1,6	0,001	80,1	6,0	1,4	0,000
		72	64,7	3,1	0,9	0,000	2,3	0,9	0,014	2,7	0,9	0,002	65,9	2,7	1,3	0,036	63,4	3,7	1,2	0,002
		73	66,3	4,0	0,9	0,000	3,1	0,9	0,001	3,5	0,9	0,000	66,8	3,1	1,3	0,013	65,6	5,0	1,2	0,000
		74	31,4	2,1	0,9	0,020	1,4	0,9	0,128	1,8	0,9	0,048	31,5	2,0	1,3	0,116	31,3	2,1	1,3	0,101
		75	88,5	6,9	1,3	0,000	5,2	1,4	0,000	7,0	1,3	0,000	87,8	8,1	1,8	0,000	89,4	5,3	1,9	0,005
		76	56,1	2,7	0,8	0,001	2,5	0,9	0,004	2,3	0,9	0,007	56,8	2,5	1,2	0,035	55,3	3,0	1,2	0,009
		77	83,9	3,0	1,1	0,008	1,9	1,2	0,116	3,0	1,2	0,009	83,3	3,2	1,6	0,050	84,6	2,9	1,6	0,069
		78	57,5	2,7	0,8	0,002	2,0	0,9	0,023	2,5	0,9	0,004	59,3	1,2	1,2	0,323	55,5	4,5	1,1	0,000
		79	99,6	9,2	6,8	0,172	2,0	7,1	0,778	14,5	6,9	0,035	99,8	16,5	14,0	0,239	99,4	6,3	7,5	0,395
		80	88,7	1,7	1,3	0,197	1,8	1,4	0,195	0,8	1,3	0,558	90,7	0,9	2,0	0,659	86,5	2,7	1,7	0,110
		81	97,5	9,2	2,6	0,000	6,9	2,7	0,012	8,6	2,7	0,001	96,7	11,8	3,2	0,000	98,4	2,7	4,6	0,556
		82	85,8	-0,1	1,2	0,928	0,0	1,2	0,997	-0,2	1,2	0,840	85,2	2,0	1,7	0,221	86,5	-2,9	1,7	0,083
		83	80,0	-1,1	1,0	0,274	-0,2	1,1	0,866	-1,8	1,0	0,080	78,8	-1,0	1,4	0,506	81,3	-1,6	1,5	0,280
		84	99,2	18,0	4,5	0,000	17,3	4,7	0,000	11,3	4,6	0,014	99,1	13,9	6,3	0,027	99,2	23,3	6,4	0,000
		85	81,5	3,5	1,1	0,001	3,7	1,1	0,001	2,9	1,1	0,007	77,4	3,7	1,4	0,010	86,1	2,9	1,7	0,082
		86	96,4	6,0	2,2	0,007	5,1	2,3	0,028	3,7	2,2	0,101	96,3	4,9	3,1	0,116	96,4	7,6	3,1	0,014
		87	90,4	4,1	1,4	0,003	5,1	1,5	0,001	1,8	1,4	0,200	88,9	2,6	1,9	0,165	92,0	6,5	2,1	0,002
		88	56,9	1,9	0,8	0,025	1,8	0,9	0,036	1,7	0,8	0,049	54,1	2,1	1,2	0,077	60,0	1,5	1,2	0,195
		89	49,2	2,0	0,8	0,018	1,8	0,9	0,041	1,8	0,8	0,032	45,8	2,5	1,2	0,037	53,1	1,3	1,1	0,259
		90	37,0	3,9	0,9	0,000	3,3	0,9	0,000	3,3	0,9	0,000	34,5	3,4	1,2	0,007	39,8	4,3	1,2	0,000
		91	82,9	5,4	1,1	0,000	5,2	1,1	0,000	5,1	1,1	0,000	81,0	6,7	1,5	0,000	84,9	3,4	1,6	0,034
		92	60,9	-0,6	0,8	0,449	-0,9	0,9	0,306	0,0	0,9	0,995	60,2	-1,1	1,2	0,355	61,7	-0,1	1,2	0,942
		93	16,8	1,1	1,1	0,336	2,8	1,2	0,016	-0,4	1,1	0,744	13,6	0,9	1,7	0,609	20,5	0,9	1,4	0,521
		94	15,9	4,1	1,1	0,000	4,1	1,2	0,001	3,1	1,1	0,006	15,7	3,2	1,6	0,049	16,1	5,3	1,6	0,001
		95	7,6	4,6	1,6	0,003	4,8	1,6	0,003	3,4	1,6	0,032	7,2	3,3	2,3	0,147	8,0	5,9	2,1	0,005
		96	3,5	5,9	2,4	0,015	7,5	2,5	0,003	4,3	2,5	0,083	3,4	2,6	3,5	0,446	3,6	9,5	3,4	0,005

Ajusté sur l'âge de passage du test. B = paramètre de régression non standardisé. Correction tests multiples (p<0,005 ; en gras).

% ED = % d'enfants ayant acquis l'étape développementale.

Tableau 4 (Etude N°5). Association entre le QI (total, verbal et performance) et chaque étape développementale. Analyses stratifiées sur le sexe. [24 mois].

24 mois	Parents	N°	QI total à 5-6 ans			QI verbal à 5-6 ans			QI performance à 5-6 ans*			Garçons				Filles						
			% ED	QI total à 5-6 ans		% ED	QI verbal à 5-6 ans		% ED	QI performance à 5-6 ans*		QI total à 5-6 ans				QI total à 5-6 ans						
				β [#]	SD		p-value	β [#]		SD	p-value	β [#]	SD	p-value	% ED	β [#]	SD	p-value	% ED	β [#]	SD	p-value
		97	99,7	6,9	7,9	0,385	9,1	8,3	0,271	5,0	8,0	0,534	99,8	7,0	14,2	0,624	99,6	7,0	9,2	0,451		
		98	98,0	13,8	3,2	0,000	12,1	3,4	0,000	9,3	3,3	0,004	97,7	19,1	4,5	0,000	98,3	7,2	4,6	0,118		
		99	98,9	10,0	4,1	0,015	11,3	4,3	0,009	6,8	4,2	0,103	99,2	13,3	7,1	0,063	98,5	8,4	4,9	0,092		
		100	90,3	5,3	1,5	0,001	4,6	1,6	0,004	4,5	1,6	0,004	89,3	6,2	2,1	0,004	91,5	4,2	2,2	0,058		
		101	63,3	1,8	0,9	0,048	0,8	1,0	0,428	2,3	0,9	0,014	65,1	0,5	1,3	0,708	61,3	3,3	1,3	0,009		
		102	26,0	3,1	1,0	0,002	2,5	1,1	0,018	3,0	1,0	0,003	25,5	2,2	1,5	0,136	26,7	4,1	1,4	0,004		
		103	63,2	3,6	0,9	0,000	4,0	1,0	0,000	2,6	0,9	0,005	60,8	4,9	1,3	0,000	66,0	2,1	1,3	0,104		
		104	85,7	2,5	1,3	0,050	2,2	1,3	0,092	1,1	1,3	0,376	83,8	2,9	1,7	0,092	87,8	1,8	1,9	0,344		
		105	99,1	-6,5	4,8	0,180	-8,7	5,1	0,088	-2,5	4,9	0,613	99,0	-10,2	7,1	0,153	99,1	-2,8	6,5	0,674		
		106	99,9	3,3	13,7	0,811	-0,1	14,3	0,996	3,4	13,8	0,808	100,0	-	-	-	99,8	3,6	13,0	0,784		
		107	99,5	15,5	6,1	0,011	10,1	6,4	0,114	21,7	6,2	0,000	99,0	15,3	6,3	0,016	100,0	-	-	-		
		108	98,6	15,4	3,6	0,000	12,4	3,8	0,001	14,2	3,7	0,000	97,9	16,1	4,3	0,000	99,3	12,8	7,5	0,090		
		109	80,1	2,8	1,1	0,014	2,7	1,2	0,021	1,8	1,1	0,106	74,9	2,4	1,5	0,103	86,0	3,2	1,8	0,073		
		110	53,3	3,8	0,9	0,000	3,8	0,9	0,000	2,5	0,9	0,005	48,3	4,4	1,3	0,001	59,0	3,0	1,3	0,017		
		111	28,5	5,4	1,0	0,000	4,4	1,0	0,000	5,0	1,0	0,000	20,1	6,4	1,6	0,000	38,2	4,7	1,3	0,000		
		112	95,1	5,0	2,1	0,016	5,7	2,2	0,009	4,0	2,1	0,055	93,7	5,8	2,6	0,029	96,7	3,3	3,4	0,339		
		113	98,3	10,7	3,4	0,002	12,6	3,6	0,000	7,8	3,5	0,025	97,9	13,0	4,5	0,004	98,7	6,7	5,4	0,210		
		114	92,3	3,8	1,7	0,024	2,7	1,8	0,123	4,0	1,7	0,019	89,7	4,8	2,1	0,022	95,2	1,1	3,0	0,713		
		115	85,4	1,8	1,3	0,152	1,1	1,3	0,406	1,8	1,3	0,148	81,6	2,5	1,6	0,125	89,8	0,3	2,1	0,898		
		116	13,3	0,2	1,3	0,890	-0,2	1,4	0,867	0,4	1,3	0,744	6,8	0,9	2,5	0,716	20,7	-0,4	1,5	0,797		
		117	5,5	1,8	1,9	0,351	1,5	2,0	0,466	0,2	2,0	0,935	1,9	7,0	4,8	0,143	9,6	0,5	2,1	0,828		
		118	43,0	1,1	0,9	0,227	-0,2	0,9	0,860	0,9	0,9	0,302	28,3	0,1	1,4	0,952	59,9	1,9	1,3	0,127		
		119	99,1	7,1	4,8	0,146	8,8	5,1	0,082	3,7	4,9	0,445	98,7	5,3	5,8	0,363	99,6	11,8	9,2	0,201		
		120	62,2	6,9	0,9	0,000	8,4	0,9	0,000	4,2	0,9	0,000	55,4	7,6	1,2	0,000	70,0	6,2	1,3	0,000		
		121	69,2	8,9	0,9	0,000	10,4	1,0	0,000	5,2	1,0	0,000	61,3	9,2	1,3	0,000	78,2	8,9	1,4	0,000		
		122	40,9	7,5	0,9	0,000	7,8	0,9	0,000	5,5	0,9	0,000	34,7	7,7	1,3	0,000	48,0	7,4	1,2	0,000		
		123	25,3	6,5	1,0	0,000	7,3	1,1	0,000	4,3	1,0	0,000	19,0	5,1	1,6	0,002	32,6	7,8	1,3	0,000		
		124	95,8	16,4	2,2	0,000	17,8	2,3	0,000	12,1	2,3	0,000	94,1	14,8	2,7	0,000	97,8	21,3	4,3	0,000		
		125	99,8	0,2	9,7	0,984	3,3	10,1	0,747	-4,2	9,8	0,668	99,8	-6,0	14,3	0,675	99,8	6,4	13,0	0,623		
		126	96,5	15,5	2,4	0,000	14,6	2,6	0,000	12,4	2,5	0,000	95,6	14,5	3,1	0,000	97,6	17,4	4,1	0,000		
		127	91,1	12,7	1,5	0,000	11,9	1,6	0,000	11,0	1,6	0,000	89,3	13,6	2,0	0,000	93,2	11,2	2,4	0,000		
		128	75,4	10,7	1,0	0,000	12,0	1,0	0,000	7,1	1,0	0,000	70,1	10,6	1,3	0,000	81,5	11,1	1,5	0,000		
		129	92,9	12,6	1,8	0,000	14,7	1,8	0,000	7,4	1,8	0,000	89,8	15,1	2,1	0,000	96,4	6,3	3,3	0,060		
		130	88,2	13,6	1,4	0,000	14,8	1,4	0,000	9,1	1,4	0,000	85,4	14,6	1,8	0,000	91,5	11,8	2,2	0,000		
		131	67,1	9,4	0,9	0,000	11,4	0,9	0,000	5,5	1,0	0,000	63,7	9,9	1,3	0,000	71,0	8,9	1,3	0,000		
		132	90,2	10,7	1,5	0,000	12,4	1,5	0,000	6,5	1,5	0,000	87,2	11,5	1,9	0,000	93,7	9,1	2,5	0,000		
		133	69,1	8,5	0,9	0,000	9,9	1,0	0,000	5,2	1,0	0,000	64,9	8,4	1,3	0,000	74,0	8,7	1,4	0,000		

Ajusté sur l'âge de passation du test. B = paramètre de régression non standardisé. Correction tests multiples (p<0.005 ; en gras).

% ED = % d'enfants ayant acquis l'étape développementale.

Tableau 5 (Etude N°5). Comparaison du pourcentage d'enfant ayant acquis chaque étape développementale selon le QI total à 5-6 ans : QI < 70, 130 ≤ QI ≤ 70 et QI > 130. [4 et 8 mois].

		IQ < 70		130 ≤ QI ≤ 70	IQ > 130		Comparaison IQ < 70 vs 130 ≤ QI ≤ 70			Comparaison 130 ≤ QI ≤ 70 vs IQ > 130		
		N°	%	%	%		OR	IC 95%	p-value	OR	IC 95%	p-value
4 mois	<i>Parents</i>	1	88,9	98,4	100,0	8,2	1,7	39,0	0,009	- ^c	- ^c	0,708
		2	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-
		3	76,5	78,7	86,4	1,2	0,4	3,6	0,805	1,7	0,5	0,393
		4	94,4	97,0	95,5	1,9	0,2	15,2	0,524	0,6	0,1	0,677
		5	77,8	81,9	85,7	1,3	0,4	4,0	0,661	1,3	0,4	0,648
		6	94,4	97,7	100,0	2,6	0,3	21,2	0,362	- ^c	- ^c	0,607
		7	100,0	90,5	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,169	- ^c	- ^c	0,114
		8	94,4	91,5	90,9	0,6	0,1	4,8	0,658	0,9	0,2	0,936
		9	88,9	98,6	100,0	8,9	1,9	42,5	0,006	- ^c	- ^c	0,738
		10	100,0	99,3	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,884	- ^c	- ^c	0,349
		11	50,0	77,0	77,3	3,3	1,307	8,5	0,012	1,0	0,4	0,975
		12	94,4	95,3	100,0	1,2	0,2	9,1	0,871	- ^c	- ^c	0,860
		13	38,9	36,4	40,9	0,9	0,3	2,3	0,830	1,2	0,5	0,668
		14	83,3	87,7	81,8	1,4	0,4	5,0	0,583	0,6	0,2	0,417
8 mois	<i>Parents</i>	15	61,1	81,4	95,7	3,2	1,2	8,6	0,020	5,4	0,7	40,2
		16	100,0	97,4	87,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,627	0,2	0,1	0,010
		17	11,1	16,1	4,3	2,2	0,5	10,5	0,331	0,3	0,0	0,190
		18	47,1	64,6	60,9	2,1	0,8	5,4	0,141	0,8	0,4	0,685
		19	16,7	14,8	13,0	1,0	0,3	3,4	0,945	0,9	0,3	0,885
		20	61,1	65,3	60,9	1,3	0,5	3,3	0,624	0,8	0,4	0,668
		21	27,8	36,6	43,5	1,7	0,6	4,8	0,338	1,4	0,6	0,417
		22	55,6	58,1	39,1	1,1	0,4	2,8	0,836	0,5	0,2	0,078
		23	88,9	96,2	95,7	3,4	0,7	15,4	0,113	0,8	0,1	0,862
		24	100,0	99,5	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,915	- ^c	- ^c	0,893
		25	66,7	77,7	77,3	1,8	0,7	5,0	0,232	1,0	0,4	0,957
		26	0,0	99,1	95,7	- ^c	- ^c	- ^c	0,852	0,2	0,0	0,135
		27	83,3	93,7	95,5	3,2	0,9	11,4	0,075	1,4	0,2	10,8
		28	64,7	86,7	95,7	3,4	1,2	9,5	0,018	3,4	0,5	25,6
		29	94,4	98,9	100,0	6,0	0,7	49,6	0,096	- ^c	- ^c	0,779
		30	100,0	99,9	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,983	- ^c	- ^c	0,978
		31	83,3	91,0	91,3	2,1	0,6	7,4	0,252	1,0	0,2	4,5
		32	50,0	74,8	69,6	3,0	1,2	7,8	0,020	0,8	0,3	0,624
		33	94,4	97,7	100,0	3,0	0,4	23,5	0,304	- ^c	- ^c	0,592
		34	77,8	97,6	95,7	10,9	3,3	36,2	0,000	0,5	0,1	4,0
		35	66,7	85,0	91,3	2,7	1,0	7,4	0,052	1,9	0,4	8,1
		36	50,0	72,3	78,3	2,5	1,0	6,5	0,054	1,4	0,5	3,8
		37	11,1	10,4	13,0	1,1	0,2	4,8	0,931	1,4	0,4	0,626
		38	66,7	68,9	73,9	1,2	0,4	3,1	0,764	1,3	0,5	0,573
		39	33,3	24,7	13,0	0,7	0,3	1,9	0,490	0,5	0,1	0,239
		40	64,7	63,2	60,9	0,9	0,3	2,5	0,838	0,9	0,4	0,840
		41	27,8	29,2	30,4	1,1	0,4	3,2	0,845	1,1	0,4	0,853
		42	29,4	35,4	13,0	1,3	0,5	3,8	0,599	0,3	0,1	0,037
		43	94,4	88,8	78,3	0,4	0,1	3,2	0,398	0,5	0,2	0,122

Correction tests multiples (p<0.005). # Ajusté sur l'âge de passation du test. c Text exact de Fisher (non ajusté sur l'âge de passation du test).

Tableau 5 (Etude N°5). Comparaison du pourcentage d'enfant ayant acquis chaque étape développementale selon le QI total à 5-6 ans : QI < 70, 130 ≤ QI ≤ 70 et QI > 130. [12 mois].

12 mois		IQ < 70		130 ≤ QI ≤ 70		IQ > 130		Comparaison IQ < 70 vs 130 ≤ QI ≤ 70				Comparaison 130 ≤ QI ≤ 70 vs IQ > 130							
		N°		%		%		OR		IC 95%		p-value		OR		IC 95%		p-value	
Parents	44	93,3	94,3	100,0	1,3	0,2	10,3	0,797	- ^c	- ^c	- ^c	0,293							
	45	71,4	90,7	95,2	4,2	1,3	14,1	0,018	2,0	0,3	15,4	0,490							
	46	92,9	98,8	100,0	6,2	0,7	54,0	0,097	- ^c	- ^c	- ^c	0,776							
	47	93,3	95,8	95,2	1,8	0,2	13,8	0,594	0,9	0,1	6,6	0,888							
	48	80,0	63,1	76,2	0,5	0,1	1,7	0,247	1,9	0,7	5,2	0,221							
	49	85,7	90,1	100,0	1,7	0,4	7,6	0,509	- ^c	- ^c	- ^c	0,127							
	50	93,3	92,6	95,2	1,0	0,1	7,5	0,974	1,6	0,2	11,8	0,665							
	51	60,0	51,7	61,9	0,6	0,2	1,8	0,373	1,6	0,6	3,8	0,333							
	52	80,0	91,6	95,2	3,0	0,8	10,9	0,101	1,9	0,3	14,3	0,534							
	53	53,3	78,3	85,7	3,6	1,2	10,4	0,018	1,7	0,5	5,8	0,400							
	54	40,0	58,3	71,4	2,6	0,8	7,7	0,095	1,8	0,7	4,7	0,226							
	55	53,3	78,6	85,7	3,7	1,3	10,7	0,016	1,6	0,5	5,5	0,458							
	56	26,7	60,9	71,4	5,7	1,6	20,7	0,008	1,6	0,6	4,1	0,357							
	Medecin	57	46,7	30,8	33,3	0,5	0,2	1,4	0,167	1,1	0,4	2,7	0,912						
		58	25,0	66,2	86,4	5,4	1,7	16,9	0,004	2,9	0,9	10,0	0,089						
		59	12,5	23,1	50,0	1,9	0,4	8,4	0,403	3,0	1,2	7,0	0,014						
		60	18,8	35,6	45,5	2,1	0,6	7,5	0,257	1,4	0,6	3,2	0,474						
		61	5,9	37,3	47,6	9,3	1,2	70,9	0,031	1,4	0,6	3,4	0,424						
		62	0,0	4,5	9,1	- ^c	- ^c	- ^c	0,504	2,0	0,4	8,8	0,373						
		63	5,9	20,1	28,6	3,7	0,5	28,4	0,209	1,3	0,5	3,5	0,593						
		64	100,0	98,9	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,823	- ^c	- ^c	- ^c	0,788						
		65	100,0	98,8	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,817	- ^c	- ^c	- ^c	0,770						
		66	100,0	99,6	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,933	- ^c	- ^c	- ^c	0,918						
		Enquêtrice	67	82,4	93,1	86,4	2,7	0,8	9,7	0,129	0,4	0,1	1,5	0,188					
			68	5,6	24,8	36,4	5,1	0,7	38,9	0,115	1,5	0,6	3,7	0,384					
	69		83,3	93,4	86,4	2,5	0,7	9,0	0,160	0,4	0,1	1,3	0,121						
	70		50,0	87,4	100,0	6,5	2,4	17,2	0,000	- ^c	- ^c	- ^c	0,054						
	71		66,7	81,9	90,9	2,0	0,7	5,6	0,167	1,9	0,4	8,3	0,393						
	72		27,8	65,0	81,8	4,5	1,6	12,9	0,005	2,1	0,7	6,4	0,184						
	73		22,2	66,8	77,3	6,6	2,2	20,5	0,001	1,5	0,5	4,1	0,435						
	74		11,1	31,5	40,9	3,4	0,8	14,8	0,111	1,3	0,5	3,1	0,565						
	75		72,2	88,6	100,0	2,6	0,9	7,7	0,082	- ^c	- ^c	- ^c	0,072						
	76		22,2	56,2	77,3	4,2	1,4	12,9	0,013	2,3	0,9	6,5	0,099						
	77		55,6	84,5	81,8	4,0	1,5	10,4	0,005	0,7	0,2	2,1	0,517						
	78		33,3	57,7	68,2	2,5	0,9	6,8	0,071	1,4	0,5	3,4	0,500						
	79		100,0	99,6	100,0	- ^c	- ^c	- ^c	0,933	- ^c	- ^c	- ^c	0,919						
	80		70,6	89,0	86,4	3,4	1,2	9,9	0,024	0,8	0,2	2,7	0,706						
	81		88,9	97,7	95,5	5,1	1,1	23,4	0,038	0,5	0,1	3,9	0,514						
	82		72,2	85,9	90,9	2,3	0,8	6,5	0,124	1,6	0,4	6,8	0,551						
	83		72,2	80,1	81,8	1,5	0,5	4,2	0,467	1,1	0,4	3,3	0,852						
	84		77,8	99,5	100,0	56,9	13,6	238,3	0,000	- ^c	- ^c	- ^c	0,900						
	85		64,7	81,5	95,5	2,2	0,8	6,2	0,119	4,5	0,6	33,7	0,144						
	86		72,2	96,7	100,0	10,8	3,6	32,3	0,000	- ^c	- ^c	- ^c	0,483						
	87	66,7	90,8	90,9	4,8	1,8	13,2	0,002	1,0	0,2	4,4	0,988							
	88	33,3	57,0	68,2	2,6	0,9	6,9	0,064	1,6	0,6	3,9	0,342							
	89	16,7	49,4	71,4	4,6	1,3	16,2	0,016	2,4	0,9	6,2	0,074							
90	5,9	37,3	47,6	9,3	1,2	70,7	0,031	1,4	0,6	3,4	0,409								
91	47,1	83,3	90,9	5,3	2,0	14,0	0,001	1,9	0,4	8,1	0,406								
92	72,2	60,8	59,1	0,6	0,2	1,6	0,290	0,9	0,4	2,1	0,777								
93	17,6	16,4	36,4	0,8	0,2	3,0	0,776	2,6	1,1	6,4	0,036								
94	5,9	15,9	22,7	3,0	0,4	22,6	0,292	1,5	0,5	4,2	0,430								
95	0,0	7,6	14,3	- ^c	- ^c	- ^c	0,266	2,0	0,6	7,0	0,269								
96	0,0	3,4	9,5	- ^c	- ^c	- ^c	0,554	3,0	0,7	13,4	0,154								

Correction tests multiples (p<0.005). # Ajusté sur l'âge de passation du test. c Text exact de Fisher (non ajusté sur l'âge de passation du test).

Tableau 5 (Etude N°5). Comparaison du pourcentage d'enfant ayant acquis chaque étape développementale selon le QI total à 5-6 ans : QI < 70, 130 ≤ QI ≤ 70 et QI > 130. [24 mois].

24 mois	Parents	IQ < 70		130 ≤ QI ≤ 70		IQ > 130		Comparaison IQ < 70 vs 130 ≤ QI ≤ 70				Comparaison 130 ≤ QI ≤ 70 vs IQ > 130																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		N°	%	N°	%	N°	%	OR	IC 95%	p-value	OR	IC 95%	p-value																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
		97	100,0	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Correction tests multiples (p<0.005). # Ajusté sur l'âge de passation du test. c Text exact de Fisher (non ajusté sur l'âge de passation du test).

Figure 1 (Etude N°5). Effectifs aux différentes mesures.

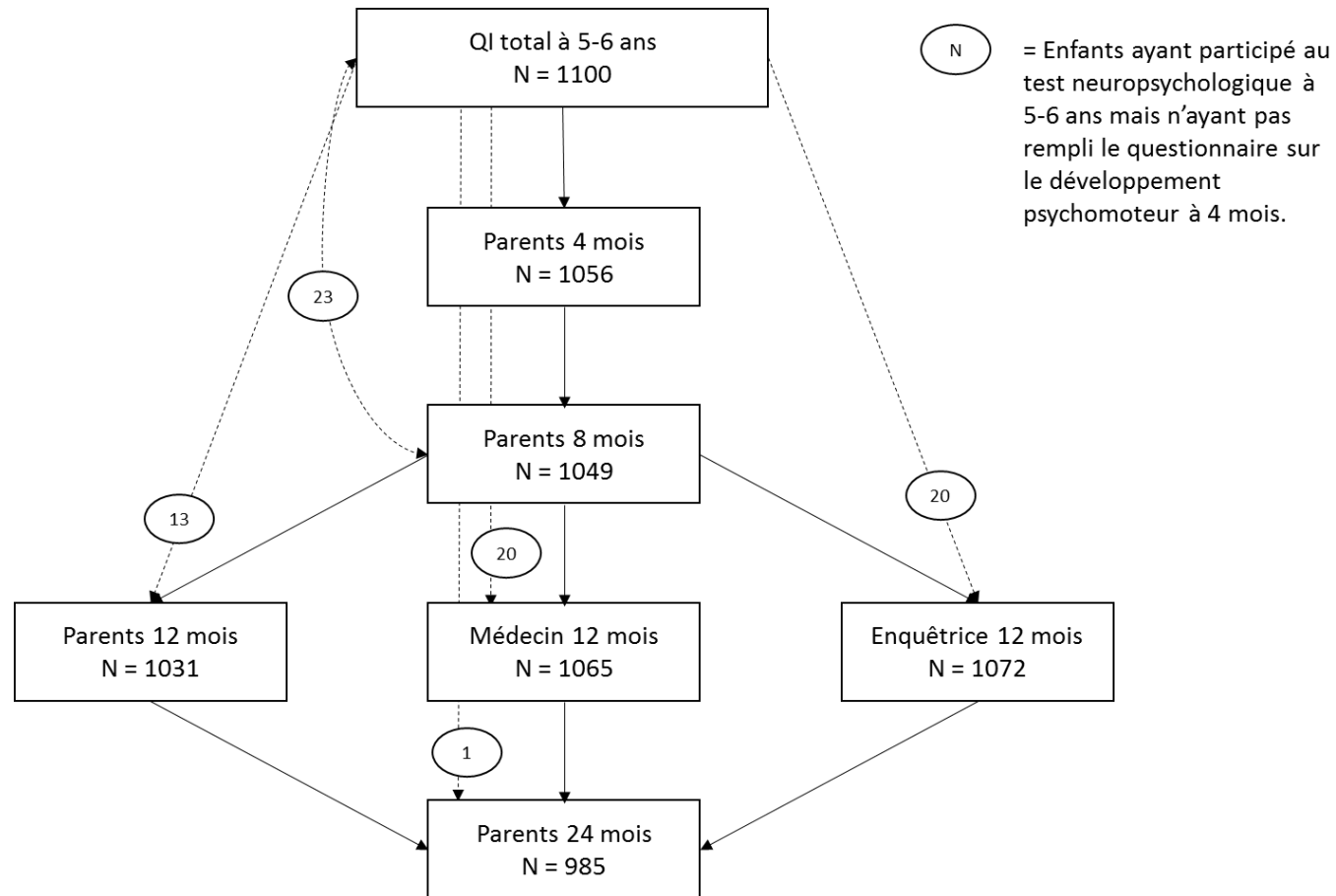
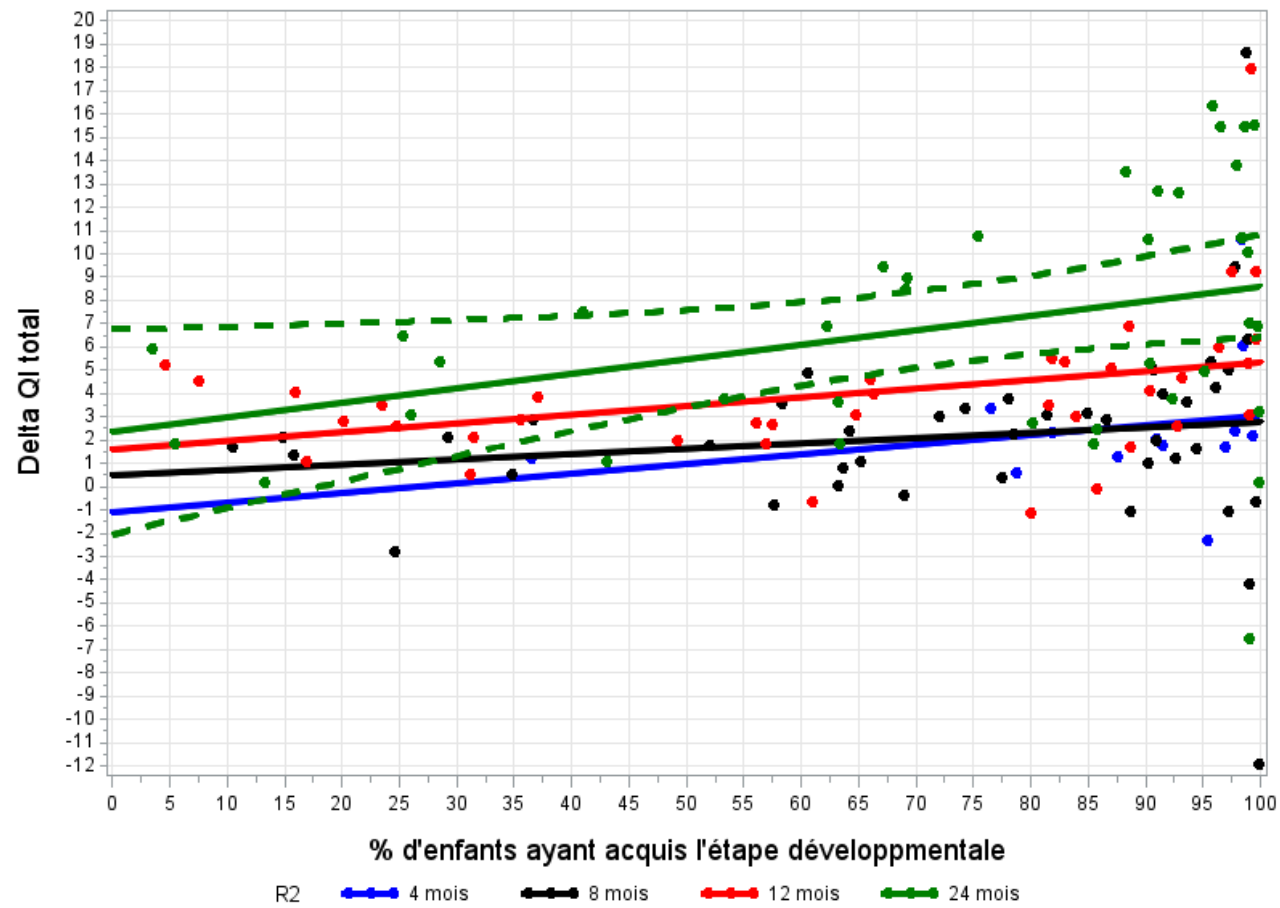
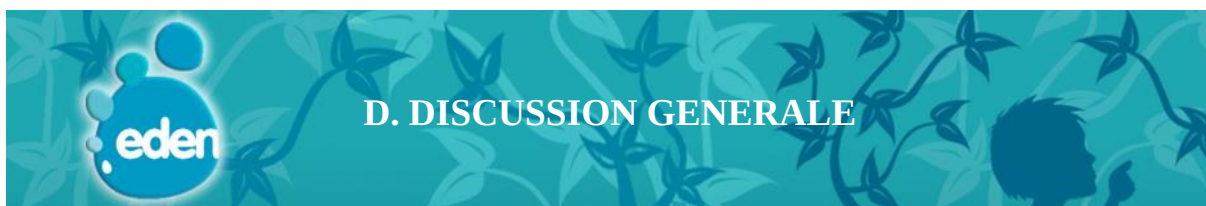


Figure 2 (Etude N°5). Relation entre le delta QI (différence de QI entre les enfants ayant acquis l'étape développementale et ceux n'ayant pas acquis l'étape développementale) et le % d'enfants ayant acquis l'étape développementale.





D. DISCUSSION GENERALE

Notre travail de Thèse a abordé des questions de recherche qui sont très hétérogènes. Dans une première partie nous synthétiserons les résultats de ces différentes études [section D.1]. Ensuite comparerons les résultats obtenus dans la cohorte à ceux des études antérieures concernant la variabilité interindividuelle du développement cognitif [section D.2.1], l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement cognitif [section D.2.2], et les liens entre les différents domaines du développement cognitif les uns sur les autres [section D.2.3]. Enfin, nous aborderons l'intérêt et les limites de l'épidémiologie du développement cognitif à partir de données longitudinales en population générale [section D.3].

D.1. Synthèse des résultats de chaque Etude

D.1.1. Etude N°1 : Etude des changements des performances linguistiques entre 2 et 3 ans

Concernant la première question, nos résultats sont similaires à ceux des études antérieures ; en effet, les performances en production lexicale à 2 ans ne prédisent que modérément le niveau de langage ultérieur des enfants dans la cohorte EDEN. Nos estimateurs de prédiction (variance des performances linguistiques à 3 ans expliquée par les performances linguistiques à 2 ans et les principaux facteurs pré, péri et postnatals = 43% [dont 22% par les performances linguistiques à 2 ans] ; aire sous la courbe de ROC = 0.85 ; sensibilité et valeur prédictive positive = 41%) sont néanmoins supérieurs à ceux rapportés par les études antérieures très probablement parce que la fenêtre temporelle de notre étude est plus courte que celle des études antérieures (par exemple, l'étude de Reilly et al. (Reilly et al., 2010) a été menée entre 2 ans et 4 ans).

Concernant la deuxième question, les enfants qui ont présenté une trajectoire déclinante entre 2 et 3 ans différaient sur plusieurs facteurs des enfants ayant eu une trajectoire normale de leurs performances linguistiques : ils avaient (i) été davantage exposés à l'alcool pendant la grossesse, (ii) des parents dont le niveau scolaire était moins élevé, (iii) un terme de naissance plus précoce et (iv) des interactions moins fréquentes avec leur mère. De plus, les enfants qui ont présenté une trajectoire résiliente entre 2 et 3 ans avaient plus fréquemment été allaités au lait maternel que les enfants qui présentaient un retard de langage à 2 et 3 ans. Ces différents déterminants pré, péri et postnatals ont un effet qui a été bien établi sur le développement

cognitif des enfants (Bernard et al., 2013; Farah et al., 2008; Henrichs et al., 2011; C. M. O’Leary, 2004; Whitehouse et al., 2011; Yang et al., 2010), néanmoins, notre étude suggère que certains d’entre eux (notamment le terme de naissance, l’exposition à l’alcool pendant la grossesse et l’allaitement maternel) puissent avoir un effet sur le développement du langage qui se manifeste tardivement, à mesure que les compétences langagières deviennent de plus en plus élaborées.

Les résultats de cette étude fournissent des données intéressantes en termes de santé publique et de clinique. Compte tenu de l’instabilité du développement du langage oral entre 2 et 3 ans, certains auteurs recommandent de ne mettre en place aucune intervention spécifique à l’âge de 2 ans (Bishop & Leonard, 2014; Whitehurst & Fischel, 1994). En revanche, dans notre étude, près de la moitié des enfants qui présentent un retard de langage à 2 ans aura des difficultés linguistiques persistantes à l’âge de 3 ans. Les conséquences potentielles de ce retard sur le développement ultérieur du langage, mais aussi sur le développement émotionnel et comportemental doivent être considérées. D’autres part les résultats des quelques études cliniques qui ont évalué l’efficacité des interventions parentales chez les enfants de 2 ans présentant un retard de langage sont en faveur de ce type d’interventions (Baxendale & Hesketh, 2003; Buschmann et al., 2009; Gibbard, Cogan, & MacDonald, 2004; Girolametto, Pearce, & Weitzman, 1995, 1996; Lederer, 2001; Robertson & Weismer, 1999).

D.1.2. Etude N°2 : Etude de l’effet différentiel des facteurs pré, péri et postnatals sur le développement verbal et non-verbal à 5-6 ans

Plusieurs déterminants pré, péri et postnatals ont un effet différentiel sur les performances verbales et non-verbales à 5-6 ans. Les scores mesurant le niveau des stimulations cognitives ainsi que le niveau scolaire des parents étaient davantage associés aux performances verbales que non-verbales. La durée de l’allaitement maternel et le nombre de frères aînés étaient associés uniquement avec les performances verbales. Le poids de naissance était uniquement associé aux performances non-verbales mais notre étude a très probablement manqué de puissance pour mettre en évidence cet effet différentiel. De futures études utilisant la même méthode d’analyse mais menées sur davantage d’enfants nés avec un petit poids de naissance doivent être engagées.

Nos résultats sont concordants avec ceux des études antérieures (H. Eriksen et al., 2013; Sommerfelt et al., 1995) sur le fait que le développement des performances verbales est davantage influencé par l'environnement cognitif de l'enfant que celui des performances non-verbales. Globalement, nous avons considéré que les autres effets différentiels mis en évidence par notre étude (niveau scolaire des parents, durée de l'allaitement maternel, nombre de frères aînés) étaient très probablement médiés par des aspects de l'environnement cognitif de l'enfant qui n'étaient pas capturés par notre score mesurant le niveau des stimulations cognitives.

D.1.3. Etude N°3 : Relations entre le développement du langage et les symptômes de TDAH entre 3 et 5-6 ans

En concordance avec les études antérieures menées pendant la période scolaire (Aro et al., 2014; Lindsay et al., 2007; Petersen et al., 2013; St Clair et al., 2011), nous avons trouvé que les performances linguistiques à 3 ans prédisaient les symptômes de TDAH à 5-6 ans mais pas l'inverse. Nous n'avons pas confirmé les deux hypothèses que nous avons testées pour expliquer ces relations (Hypothèse 1 : médiation par les difficultés relationnelles ; Hypothèse 2 : effet décalé dans le temps des facteurs pré, péri et postnatals sur le langage et les symptômes de TDAH). Les tests de langage à 3 ans qui étaient les plus associés aux symptômes de TDAH à 5-6 ans étaient ceux qui mesurent la syntaxe et la mémoire de travail. Globalement ces résultats fournissent indirectement des arguments en faveur de l'hypothèse d'une médiation par les compétences en *self-directed speech* (Barkley, 1997; A. Berger, 2011; Luria, 1961; Petersen et al., 2014; Vygotsky, 1962). Néanmoins, des facteurs génétiques communs au développement du langage et aux symptômes de TDAH pourraient manifester leur effet plus précocement sur le développement du langage et plus tardivement sur les symptômes de TDAH (Costello et al., 2003). Cette dernière hypothèse n'a pas pu être testée dans notre étude mais elle doit être prise sérieusement en compte car elle prédit qu'une prise en charge précoce des troubles du langage oral ne préviendrait pas l'apparition ultérieure de symptômes de TDAH. Cette prédiction serait concordante avec les résultats d'un essai clinique randomisé ayant étudié l'efficacité d'une prise en charge précoce des troubles du langage et qui n'a pas rapporté d'amélioration sur les symptômes TDAH (Glogowska et al., 2000).

D.1.4. Etude N°4 : Etude des difficultés émotionnelles, comportementales et relationnelles des enfants avec un haut potentiel intellectuel pendant la période préscolaire

Notre étude n'a pas mis en évidence de difficultés émotionnelles, comportementales ou relationnelles chez les enfants avec un haut potentiel intellectuel. Une association marginalement significative entre le haut potentiel intellectuel et les difficultés émotionnelles à 5-6 ans. Des analyses supplémentaires ne permettent pas de considérer cette association comme robuste. Les cliniciens qui estiment que les enfants avec un haut-potentiel intellectuel ont davantage de difficultés émotionnelles, relationnelles et comportementales pendant la période préscolaire ont probablement un biais de jugement qui est équivalent au biais de sélection des études précédentes menées sur le sujet.

D.1.5. Etude N°5 : Quel est l'apport des repères développementaux avant l'âge de 2 ans pour la prédiction du QI à 5-6 ans ?

Nos résultats fournissent des indications sur la capacité des repères développementaux au cours des deux premières années de vie à prédire le QI à 5-6 ans. (i) Les repères développementaux permettent de prédire une part substantielle du QI à 5-6 ans à partir de la fin de la deuxième année de vie. (ii) Les repères développementaux évaluant le langage des enfants à 12 et 24 mois prédisent mieux le QI à 5-6 ans que ceux correspondant aux performances en socialisation et en motricité globale et fine. Les repères développementaux correspondant aux performances linguistiques dans les questionnaires à 12 et 24 mois étaient probablement ceux qui ciblaient les compétences cognitives les proches du facteur *g* (par exemple, désignation d'image ou de partie du corps). (iii) De nombreuses étapes développementales permettent de prédire précocement les enfants ayant une déficience intellectuelle mais pas ceux ayant un haut-potentiel intellectuel.

Cette étude rapporte qu'une faible part (un cinquième) de la variabilité du développement cognitif à la fin de la période préscolaire est prédite par le développement psychomoteur à l'âge de 2 ans, et moins de 7% à 1 an. Le domaine cognitif qui semble le plus prédictif du QI à 12 et 24 mois correspond aux compétences linguistiques de l'enfant. Cette étude fournit des données utiles pour les cliniciens et pour la compréhension du développement de l'intelligence.

D.2. Synthèse générale des résultats des Etudes

D.2.1. Variabilités interindividuelles

Nous avons mis en évidence une variabilité interindividuelle importante concernant le développement cognitif pendant la période préscolaire.

A un âge chronologique donné, les enfants ayant participé à la cohorte EDEN ont présenté des performances cognitives très hétérogènes. Par exemple, en ce qui concerne les acquisitions lexicales à l'âge de 2 ans, le **Graphique supplémentaire 1 (Etude N°1)**, représente la distribution du nombre de mots du lexique actif des enfants, parmi 100 mots du questionnaire MacArthur (*Communicative Development Inventories* (CDI)). Cette figure (notamment les intervalles entre les 1^{er} et 3^{ème} quartiles), illustre la diversité dans le nombre de mots que les enfants connaissent et savent exprimer vers l'âge de 2 ans. Un autre exemple est celui de la répartition du QI total. A partir des données de la cohorte EDEN, la **Figure 1 (Etude N°4)**, représente la distribution du QI total de 1100 enfants à l'âge de 5-6 ans. Cette distribution a la forme d'une courbe de Gauss.

Les enfants présentent des vitesses de développement très hétérogènes pendant la période préscolaire. Par exemple, le **Graphique supplémentaire 2 (Etude N°1)** représente les trajectoires individuelles des niveaux de langage des enfants ayant participé à la cohorte EDEN entre 2 et 3 ans.

D.2.2. Influence des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement cognitif

D.2.2.1. Facteurs génétiques

Compte tenu du fait que les données génétiques ne pouvaient pas être utilisées pour les analyses du développement cognitif, notre travail de Thèse ne contribue pas à améliorer notre compréhension de l'influence des facteurs génétiques sur le développement cognitif.

Dans l'**Etude N°3**, nous avons été amenés à discuter l'hypothèse d'un effet différé des facteurs génétiques sur les symptômes de TDAH et un effet précoce de ces facteurs sur les performances linguistiques. Si cette hypothèse était vérifiée, on pourrait s'attendre à ce que les interventions précoces ciblant le langage aient peu d'influence sur le développement ultérieur des symptômes de TDAH. Les résultats de l'essai randomisé de Glogowska *et al.*

(Glogowska et al., 2000) vont plutôt dans ce sens, mais des futures études doivent être menées pour tester cette hypothèse de manière appropriée.

D.2.2.2. Facteurs pré, péri et postnatals influençant le développement cognitif

Dans la plupart des études menées dans ce travail de Thèse, nous avons réalisé des modèles statistiques qui incluaient les principaux facteurs environnementaux influençant potentiellement le développement cognitif des enfants (Etudes N°1 à N°4). Nous présentons dans cette section, les résultats obtenus pour chacun de ces facteurs environnementaux dans la cohorte EDEN.

D.2.2.2.1. Caractéristiques parentales

D.2.2.2.1.1. Age maternel

Dans les modèles multivariés présentés des Etudes N°1 et N°2, nous avons uniquement inclus l'âge maternel et nous n'avons pas mis en évidence d'association significative avec les mesures de langage pendant la période préscolaire ni avec la variable latente non-verbale de l'Etude N°2. En accord avec les études précédentes (Chang et al., 2014), nous observons une diminution des symptômes d'inattention/hyperactivité avec l'âge maternel dans les analyses univariées (**Graphique supplémentaire 4** (Etude N°3)) mais cette association est expliquée par les facteurs de confusion potentiels, notamment le niveau socio-économique des parents **Graphique supplémentaire 5** (Etude N°3).

169

D.2.2.2.1.2. Consommation de tabac pendant la grossesse

Dans les modèles multivariés présentés dans l'Etude N°1, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la consommation de tabac pendant la grossesse et les mesures de langage pendant la période préscolaire. Ces résultats sont concordants avec les études précédentes qui ont étudié les performances cognitives (Alati et al., 2008; Batty et al., 2006; Naomi Breslau et al., 2005).

D.2.2.2.1.3. Consommation d'alcool pendant la grossesse.

Dans la cohorte EDEN, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le QI total à 5-6 ans et la consommation d'alcool pendant la grossesse (Etude N°2). L'immense

majorité des femmes rapporte une consommation inférieure à 1 verre par jour dans la cohorte EDEN (99%), c'est-à-dire une consommation nulle à modérée. Ces résultats sont concordants avec les études antérieures qui rapportent que les consommations légères (≤ 1 verre (Sayal et al., 2013) ou ≤ 2 verres (Kelly et al., 2012) par semaine) ne semblent pas associées avec des difficultés cognitives, comportementales, émotionnelles et relationnelles (Skogerbo et al., 2013). Dans l'Etude N°1, nous avons néanmoins observé un effet tardif de la consommation d'alcool pendant la grossesse, en effet les enfants qui ont présenté une trajectoire déclinante de leurs performances linguistiques entre 2 et 3 ans avaient plus souvent des mères qui avaient consommé plus de 3 verres d'alcool par semaine pendant la grossesse (OR = 2.29 ; IC 95% : 1.04 – 5.02 ; p-values = 0.04).

D.2.2.2.2. Caractéristiques de l'enfant

D.2.2.2.2.1. Sexe

Plusieurs études ont rapporté de meilleures performances linguistiques des filles au cours des premières années de vie mais pas ultérieurement (Wallentin, 2009). Dans la cohorte EDEN, nous avons mis en évidence une association significative dans les analyses multivariées entre les performances linguistique à 3 ans (~ 5 points sur une échelle de QI) [et à 2 ans ; Etude N°1] et le sexe féminin (**Graphique supplémentaire 1** (Etude N°3)), mais pas à 5-6 ans (**Graphique supplémentaire 2** (Etude N°3)). Les résultats de l'Etude N°2 mettent également en évidence de meilleures performances non-verbales des garçons mais avec une taille d'effet très faible (paramètre de régression standardisé = 0.03 ; équivalent à 0.45 points sur une échelle de QI).

D.2.2.2.2.2. Terme de naissance

Dans la cohorte EDEN, nous avons mis en évidence une association significative entre les performances linguistiques à 2 ans et le terme de naissance. De plus, les enfants ayant une trajectoire des performances linguistiques qui était déclinante entre 2 et 3 ans avaient un terme de naissance plus faible que ceux ayant des performances linguistiques dans les normes à 2 et 3 ans (Etude N°1). Nous n'avons pas observé d'association significative entre le terme de naissance et les performances verbales et non-verbales à 5-6 ans (Etude N°2). Seulement 5.8% des enfants de notre échantillon d'analyse sont nés prématurément (avant 37 semaines d'aménorrhée). Les cohortes longitudinales qui ont inclus des populations d'enfants nés

prématurément telles que les études EPIPAGE I & II (France) et EPICure I & II (Angleterre) sont plus adaptées pour explorer l'effet du terme de naissance sur le développement cognitif.

D.2.2.2.2.3. Poids de naissance

Dans la cohorte EDEN, nous avons mis en évidence une association significative entre le poids de naissance avec les non-verbales à 5-6 ans (Etude N°2) (augmentation de 3 points par kg ; p-values = 0.014) mais pas avec les performances linguistiques à 2-3 ans et 5-6 ans (augmentation de 1.5 points par kg ; p-values = 0.2) (Etudes N°1 et N°2). Un effet différentiel de ce facteur sur les performances verbales et non-verbales est fortement suspecté à partir des résultats de l'Etude N°2 (le ratio des paramètres de régression était élevé : performance verbal/performances non-verbales = 2.2) mais notre étude a probablement manqué de puissance pour le mettre en évidence. Il est notable que moins de 5% des enfants de notre échantillon d'analyse avaient un poids de naissance < 2.5 kg (le 5^{ème} percentile = 2.49 kg). Ce résultat est concordant avec les études qui ont rapporté que les enfants avec un faible poids de naissance (< 2.5 kg) et/ou nés prématurément (âge gestationnel < 37 semaines) pourraient avoir des déficits spécifiques dans les performances en motricité fine, visuo-spatiales (Klein et al., 1989; Rickards et al., 1993; Taylor et al., 2009). De plus, les résultats de l'étude de Sommerfelt *et al.* (Sommerfelt et al., 1995) qui indiquent que le QI performance est plus influencé par le terme de naissance que le QI verbal.

171

D.2.2.2.3. Caractéristiques de l'environnement familial et social

D.2.2.2.3.1. Niveau d'éducation parental

Nos analyses menées sur la cohorte EDEN sont concordants avec les résultats des études antérieures en ce qui concerne l'association entre le niveau d'éducation parental et le développement cognitif de l'enfant (**Graphique supplémentaire 3** (Etude N°2)) (Davis-Kean, 2005, p. -; Duncan et al., 1994; Nagin & Tremblay, 2001; Santos et al., 2008). Nous avons trouvé une augmentation de 1 point de QI total par année d'étude supplémentaire des parents (moyenne des niveaux d'étude des deux parents). Les problèmes posés par l'interprétation de cette variable seront traités dans la *section D.3.2*. Comme ce qui a été rapporté dans les précédentes études (Jefferis et al., 2002), le niveau socio-économique des parents (incluant le revenu des parents) est clairement le facteur environnemental expliquant

le plus de variance du développement cognitif des enfants (presque un point de QI total par année d'étude supplémentaire des parents).

D.2.2.2.3.2. Revenu des parents

Nos analyses menées sur la cohorte EDEN sont concordantes avec les résultats des études antérieures en ce qui concerne l'association entre le revenu des parents et le développement cognitif de l'enfant (Blau, 1999; Duncan et al., 1994; Gregg et al., 2007; Violato et al., 2011, 2011). Les résultats de l'Etude N°2 mettent en évidence une association significative entre le revenu des parents et les performances verbales (β standardisé = 0.09 par augmentation de 1000 euros du revenu des parents ; ~ 1.4 points de QI ; p-value = 0.021) et non-verbales (β standardisé = 0.14 ; ~ 2.1 points de QI ; p-value = 0.002) à 5-6 ans.

D.2.2.2.3.3. Rang dans la fratrie

Dans les modèles multivariés présentés de l'Etude N°1, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le rang dans la fratrie et les mesures de langage à 2 et 3 ans. A 5-6 ans, le nombre de frères aînés est négativement associé aux performances verbales alors que le nombre de frères cadets est positivement associé aux performances non-verbales. Nos résultats concernant le nombre de frères aînés sont concordants avec les résultats des études qui ont rapporté des performances cognitives générales plus élevées chez les aînés des fratries que chez leur frères cadets (Der et al., 2006; Kristensen & Bjerkedal, 2007) (**Graphique supplémentaire 3** (Etude N°3)) et suggèrent également une médiation de cet effet par un mécanisme social (Kristensen & Bjerkedal, 2007). En effet, dans l'Etude N°2, nous avons mis en évidence un effet différentiel du nombre de frères aînés, c'est-à-dire que cette variable a un effet plus important sur les performances verbales (β standardisé = -0.12 ; p-values = 0.001) que sur les performances non-verbales (β standardisé = -0.03 ; p-values = 0.5). Cet effet suggère un mécanisme social de l'effet de ce facteur environnemental sur le développement cognitif.

D.2.2.2.3.4. Allaitement maternel

Dans les modèles multivariés présentés de l'Etude N°1, l'initiation de l'allaitement maternel est significativement associée aux mesures de langage à 2 et 3 ans ainsi qu'aux enfants présentant une trajectoire résiliente entre 2 et 3 ans. Plusieurs études menées sur la

cohorte EDEN ont été menées concernant la relation entre l'allaitement maternel et le développement cognitif à 3 ans (et qui a fait l'objet d'une Thèse de science par Jonathan Bernard et de plusieurs articles (Bernard et al., 2013, 2015)). Un article est actuellement en soumission sur l'effet de l'allaitement maternel sur le QI à 5-6 ans. Les résultats de cette étude en cours sont concordants avec les résultats de l'Etude N°2 de notre travail de Thèse dans la mesure où la durée de l'allaitement maternel semble avoir plus d'effet sur les performances verbales que non-verbales (**Graphique supplémentaire 1** (Etude N°2)). Ce résultat avait déjà été souligné par des études précédentes (Gustafsson et al., 2004; Horwood et al., 2001; Oddy et al., 2003). Dans leur étude randomisée, Kramer et al. rapportent un effet de l'allaitement maternel sur le QI verbal de 7.5points (+0.8 to +14.3) et de +2.9 points (-3.3 to +9.1) sur le QI performance (Kramer et al., 2008). Ces résultats suggèrent que l'effet de ce facteur environnemental sur le développement cognitif est médié par un mécanisme social et rend moins probable avec un mécanisme nutritif impliquant les acides gras polyinsaturés. En effet, ce type d'effet différentiel a été mis en évidence dans notre Etude N°2 pour les variables renseignant sur le niveau-socio-économique des parents et surtout sur la fréquence des stimulations cognitives par les parents. D'autre part, aucun composant du lait n'est connu pour être impliqué spécifiquement dans le développement cérébral des aires spécifiquement impliquées dans le développement du langage (les acides gras polyinsaturés sont des agents ubiquitaires des membranes des neurones (German, 2011)).

D.2.2.2.3.5. Interactions parents-enfant

Dans nos différentes études menées sur la cohorte EDEN, le niveau de stimulation cognitive des parents étaient associés au développement cognitif de l'enfant (**Graphique supplémentaire 2** (Etude N°2)). Nos résultats indiquent une augmentation de 0.89 points de QI total par unité du score HOME (moyenne = 17.2 ; E.T = 2.3). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature scientifique (Crosnoe, Leventhal, Wirth, Pierce, Pianta, et al., 2010; S. H. Landry et al., 2000; Susan H. Landry et al., 2006) (Bradley & Corwyn, 2002) (Schoppe et al., 2001). L'échelle HOME qui a été utilisée à 5-6 ans est l'outil de référence pour mesurer du niveau de stimulation cognitive des parents (Caldwell et al., 1984; Frankenburg & Coons, 1986). Cependant, cette mesure ne permet bien évidemment pas de capturer l'ensemble des aspects éducatifs, affectifs et pédagogiques qui ont potentiellement

un effet sur le développement cognitif et on peut supposer qu'une part de variance liée aux interactions parents-enfant n'est pas capturée par cette mesure.

D.2.2.2.3.6. Dépression maternelle pendant la grossesse et après la grossesse.

Dans l'Etude N°3, une association significative entre les symptômes de TDAH à 5-6 ans et la dépression maternelle postnatale a été retrouvée dans les analyses univariées et multivariées (**Graphique supplémentaire 6** (Etude N°3)). Nos résultats indiquent une augmentation de 3.6 points sur une échelle de QI de l'intensité des symptômes de TDAH chez les enfants dont la mère a présenté une dépression postnatale. Ces résultats ont été rapportés par des études antérieures (S. H. Goodman et al., 2011) (Beck, 1999) et par des études plus approfondies menées sur la cohorte EDEN (Melchior et al., 2012; van der Waerden et al., 2015).

D.2.2.3. Variance prédite par l'ensemble des facteurs environnementaux

Nos analyses menées sur la cohorte EDEN soulignent le fait que les modèles statistiques utilisés pour prédire le développement cognitif des enfants pendant la période préscolaire ne permettent d'expliquer qu'une part modeste de la variabilité de ces mesures. Dans l'Etude N°1, l'ensemble des facteurs environnementaux permettait de prédire seulement 15.6 % de la variance de la mesure de vocabulaire à 2 ans et 21% de la variance de la mesure de langage à 3 ans. Dans l'Etude N°2, l'ensemble des facteurs environnementaux permettait de prédire seulement 20% de la variance des performances verbales à 5-6 ans et 12 % de la variance des performances non-verbales.

D.2.2.4. Stabilité du développement cognitif

Nos analyses menées sur la cohorte EDEN ont mis en évidence l'instabilité importante du développement cognitif avant l'âge de 2 ans. Concernant le développement du langage, nos résultats indiquent une stabilisation progressive des performances linguistiques au cours des 5-6 premières années de vie. Dans l'Etude N°1, la mesure de vocabulaire à 2 ans permettait d'expliquer 36% de la variance de la mesure de langage à 3 ans (distance temporelle de 1 an). Alors que dans l'Etude N°3, la mesure de langage à 3 ans permet d'expliquer 48% de la variance de la mesure de langage à 5-6 ans (distance temporelle de 2 ans 1/2).

D.2.3. Liens entre les différents domaines du développement cognitif

Les différents domaines cognitifs se développent en interaction les uns avec les autres. Le **Tableau B.2** présente la valeur du coefficient de corrélation de Pearson entre l'ensemble des mesures cognitives générales (QI total, QI performance, QI verbal) et spécifiques (langage, motricité fine, perception visuo-spatiale, attention, comportement, émotion, socialisation). En dehors des scores SDQ difficultés émotionnelles à 3 et 5-6 ans (et dans une moindre mesure les scores SDQ difficultés relationnelles à 3 et 5-6 ans), on peut constater que toutes ces mesures cognitives sont corrélées les unes aux autres (avec des coefficients de corrélation plus ou moins élevés selon les domaines cognitifs et selon le type de mesures utilisées [tests ou questionnaires]).

Compte tenu de la comorbidité importante entre les troubles du langage et les symptômes de TDAH, plusieurs études ont déjà été menées sur ce sujet. L'effet unidirectionnel des performances linguistiques précoces sur les symptômes de TDAH avait déjà été établi pendant la période scolaire (Aro et al., 2014; Lindsay et al., 2007; Petersen et al., 2013; St Clair et al., 2011) ; l'Etude N°3 de notre travail de Thèse indique que cet effet unidirectionnel peut être observé entre l'âge de 3 et 5-6 ans. Cet effet pourrait être lié aux compétences syntaxiques de l'enfant qui interviendraient dans diverses fonctions d'autorégulation.

Tableau D.1. Synthèse de l'effet des facteurs de risques environnementaux sur le développement cognitif et nos principaux résultats.

	Synthèse des résultats antérieurs	Apports de notre travail de Thèse
Age parental	Sur-risque de TSA (RR=1.18) (Sandin 2015) et TDAH (HR = 2.24) (Chang et al., 2014) chez les mères de moins de 20 ans (vs 20–29 ans ; RR=1.18). Un âge paternel (RR = 1.66) et un âge maternel (RR = 1.15) avancés sont associés à un sur-risque de TSA (Sandin 2015).	Etude N°3. Association négative de l'âge maternel avec les symptômes de TDAH dans le modèle univarié (~ 5 points sur une échelle de QI par décennie de la mère) mais pas dans le modèle multivarié.
Consommation de tabac pendant la grossesse	Effet sur le développement cognitif général absent dans les modèles multivariés (Batty 2013). Sur-risque de TDAH de 1.72 chez les enfants de mères qui ont fumé du tabac pendant la grossesse (Langley 2012).	Etude N°1. Pas d'association entre la consommation de tabac pendant la grossesse et les performances de langage à 2 et 3 ans.
Consommation d'alcool pendant la grossesse	Difficultés cognitives, relationnelles et comportementales (SAF) pour des doses majeures (≥ 7 verres par semaine, binge drinking [> 4 verres]) (Soyal 2009, 2014). Difficultés relationnelles et comportementales pour des doses modérées (2-6 verres par semaines) (Flak 2014). Pas d'association pour les doses faibles (~1 verre par semaines) (Skogerbo 2013).	Etude N°1. Les enfants qui ont présenté une trajectoire déclinante de leurs performances linguistiques entre 2 et 3 ans avaient plus souvent des mères qui avaient consommé plus de 3 verres d'alcool par semaine pendant la grossesse (OR = 2.29). <i>L'immense majorité des femmes de la cohorte EDEN rapporte une consommation inférieure à 1 verre par jour dans la cohorte EDEN (99%), c'est-à-dire une consommation nulle à modérée.</i>
Sexe	Prévalence des troubles cognitifs garçons > filles (Werling 2013). Performance précoce en langage (filles > garçons) (Wallentin 2009). Meilleures performances linguistiques des filles jusqu'à ~ 4 ans (1-2% de la variance ; taille d'effet très faible) (Bornstein 2004).	Etude N°3. Meilleures performances linguistiques des filles à 2 et 3 ans (~ 5 points sur une échelle de QI) mais pas à 5-6 ans. Etude N°2. Meilleures performances non-verbales à 5-6 ans des garçons mais avec une taille d'effet très faible (0.45 points sur une échelle de QI).
Terme de naissance	Les enfants nés prématurément avaient en moyenne 10.9 points de QI de moins que les enfants nés à terme (méta-analyse de Bhutta 2002). Augmentation des TDAH, TSA et TAC chez les enfants nés prématurément (Delobel-Ayoub 2009).	Augmentation de 1.23 du risque de trajectoire déclinante des performances linguistiques entre 2 et 3 ans par semaines d'aménorrhée en moins. <i>Seulement 5.8% des enfants de notre échantillon d'analyse sont nés prématurément (avant 37 semaines d'aménorrhée).</i>
Poids de naissance	Différence de 10 points de QI entre le groupe d'enfants les plus légers à la naissance et les plus lourds (Shenkin 2001). Augmentation de 0.46 points de QI par kg chez les garçons et de 0.28 points de QI chez les filles (population d'enfants nés à terme ; Matte 2001). Effet du terme de naissance pourrait être plus important sur le QI performance que sur le QI verbal (Sommerfelt 1995).	Etude N°2. Effet du poids de naissance pourrait être supérieur sur les performances verbales que sur les performances non-verbales à 5-6 ans (non significatif). Augmentation des performances non-verbales de 3 points par kg. <i>Moins de 5% des enfants de notre échantillon d'analyse avaient un poids de naissance < 2.5 kg.</i>
Niveau d'éducation parental	Augmentation du QI total à 5 ans de 0.9 points par année d'étude des parents dans un modèle multivarié (Eriksen 2013). Effet du terme de naissance pourrait être plus important sur le QI performance que sur le QI verbal (Eriksen 2013).	Etude N°2. Effet du niveau d'étude parental supérieur sur les performances verbales que sur les performances non-verbales à 5-6 ans. Un point de QI total par année d'étude supplémentaire des parents.
Revenu des parents	Augmentation de 3.3 points de QI par augmentation de 10000 £ dans les analyses univariées et de 0.11 ~ 1.7 points sur une échelle de QI dans les analyses multivariés (BAS naming vocabulary ; Violato 2011).	Etude N°2. Association significative entre le revenu des parents et les performances verbales (+ 1.4 points sur une échelle de QI par augmentation de 1000 euros du revenu des parents) et non-verbales (+ 2.1 points sur une échelle de QI).
Rang dans la fratrie	3 à 4 points de QI de plus chez les aînés que les cadets (Kristensen 2007).	Etude N°2. Effet du rang dans la fratrie supérieur les performances verbales que sur les performances non-verbales à 5-6 ans. Ecart de 2.4 points de QI verbal entre aîné et cadet et écart de 3.6 points de QI verbal entre aîné et > 1 cadet (Etude N°3).
Allaitement maternel	Etude interventionnelle de Kramer et al. (2008) : effet de l'allaitement maternel sur le QI verbal de 7.5 points et de 2.9 sur le QI performance. Durée de l'allaitement : augmentation de 0.35 points du QI verbale et 0.29 du QI non-verbal par mois d'allaitement (Belfort 2013).	Etude N°2. Effet de la durée de l'allaitement maternel supérieur sur les performances verbales que sur les performances non-verbales à 5-6 ans. Augmentation de 0.36 points du QI verbal par mois d'allaitement.
Interactions parent-enfants	Augmentation de 0.77 points du QI à chaque augmentation d'un point du score HOME (moyenne = 45.6 ; E.T = 4.4) (Epsy 2003).	Etude N°2. Effet de la fréquence des stimulations cognitives supérieur sur les performances verbales que sur les performances non-verbales à 5-6 ans. Augmentation de 0.89 points de QI total par unité du score HOME (moyenne = 17.2 ; E.T = 2.3).
Dépression maternelle postnatale	Association inconstante de la dépression postnatale avec le QI dans les analyses univariées (< 1 point de QI dans Kurstjens 2001) et nulle dans les analyses multivariées (Sohr-Preston 2006). Augmentation de 4.5 points sur une échelle de QI de l'intensité des symptômes TDAH chez les enfants dont la mère a présenté une dépression postnatale (Grace 2003).	Etude N°3. Augmentation de 3.6 points sur une échelle de QI de l'intensité des symptômes TDAH chez les enfants dont la mère a présenté une dépression postnatale.

D.3. Avantages et limites des cohortes en population générale pour l'étude du développement du cognitif

D.3.1. Avantages des cohortes en population générale

Les études longitudinales menées en population générale présentent de nombreux avantages sur le plan méthodologique par rapport aux études cas/témoins ou aux autres types d'études transversales.

Ces études permettent de:

- Mesurer de manière plus fiable que les études rétrospectives les différentes compétences cognitives au cours du développement ainsi que les déterminants du développement cognitif.
- Etudier les relations temporelles entre les variables. En effet, les études longitudinales permettent de déterminer les trajectoires individuelles des performances cognitives des participants et de tester des hypothèses concernant les relations temporelles entre ces mesures ainsi que les phénomènes de médiation et de modération entre plusieurs variables.
- Limiter les biais de sélection des échantillons d'étude.

177

Comparativement aux autres cohortes de ce type, la cohorte EDEN est une des premières études menées sur une population exclusivement francophone. De plus, de nombreuses mesures du développement cognitif ont été recueillies à l'aide de tests neuropsychologiques de référence passés en face à face. Enfin, il s'agit d'une étude conduite sur deux centres différents (Nancy et Poitiers) ce qui permet une meilleure généralisabilité des résultats à la population de référence.

D.3.2. Limites des cohortes en population générale

Néanmoins, certaines limites doivent être notées. Certaines d'entre-elles pourraient être améliorées dans les futures cohortes longitudinales. D'autres, doivent être considérées comme des limites générales des études épidémiologiques du développement cognitif.

Même si certaines pathologies du développement sont très fréquentes, les études longitudinales en population générale ne permettent pas d'obtenir des effectifs larges pour étudier une population clinique. Par exemple sur un échantillon de 1000 enfants, on peut s'attendre à ce que 25 enfants présentent une déficience intellectuelle, 25 présentent un haut

potentiel intellectuel (Etude N°4), 50 enfants présentent une dyslexie, 10 enfants présentent un TSA... Les études cas/témoins avec appariement des contrôles restent bien souvent la méthodologie de référence même si les biais de sélection peuvent avoir des conséquences notables sur les résultats (comme c'est le cas de la plupart des études sur les difficultés émotionnelles des enfants présentant un haut-potentiel intellectuel - Etude N°4). D'autre part, les individus ayant des difficultés dans leur développement ont tendance à quitter préférentiellement les études longitudinales (attrition différentielle, cf. *section B*).

Ce type d'étude n'est pas adapté pour étudier les variables dont l'occurrence est rare. Les effets des facteurs de risque dont l'exposition est très rare mais dont les conséquences sur le développement cognitif sont très sévères ne sont pas étudiés par les cohortes longitudinales en population générale mais plutôt par des études rétrospectives cas/témoins (par exemple, la rubéole congénitale qui affecte moins d'un cas pour 100 000 naissances vivantes en 2002 en France (Pandolfi, Chiaradia, Moncada, Rava, & Tozzi, 2009)) ou bien par des études longitudinales exposés/non exposés (par exemple, l'exposition au polychlorobiphényles (T.-J. Lai et al., 2002)).

Les modèles statistiques incluant les principaux déterminants du développement cognitif expliquent une part modérée de la variance des variables cognitives. Même si l'effet de nombreux facteurs environnementaux est bien établi dans la littérature scientifique [*section A.2.2*], la variance expliquée par ces facteurs environnementaux est de 16% pour langage à 2 ans (Etude N°1), 21% pour langage à 3 ans (Etude N°1), 20% pour la variable latente mesurant les performances verbales à 5-6 ans (Etude N°2), 12% pour la variable latente mesurant les performances non-verbales à 5-6 ans (Etude N°2). D'autre part, les variables mesurant le niveau socio-économique des parents expliquent la grande partie de la variance prédite par les modèles. Compte tenu de ces deux éléments, il est logiquement difficile d'étudier l'effet spécifique qui pourrait être attribuable à d'autres facteurs environnementaux dont l'effet est attendu plus modeste. Les problèmes posés par la variance résiduelle contribuent aussi à cette difficulté. Cette variance résiduelle peut provenir d'au moins deux sources : (i) Les ajustements statistiques ne permettent pas de corriger parfaitement l'effet d'un facteur de confusion car les mesures des facteurs de confusion sont limitées sur le plan psychométrique (validité, fiabilité, etc...) et d'autre part les modèles statistiques font des hypothèses sur les relations entre les facteurs de confusion et les mesures cognitives qui ont également des limites. (ii) Certains facteurs de confusion connus pour influencer le

développement cognitif de l'enfant ne sont parfois pas pris en compte dans les modèles statistiques, mais d'autres facteurs de confusion ne sont pas connus... Les problèmes posés par la variance résiduelle dans les analyses multivariées est une des raisons pour laquelle une association statistique dite « indépendante » doit être considérée prudemment avant de la considérer comme un authentique « effet » (Hill, 1965).

Les échantillons inclus dans les études longitudinales diffèrent fréquemment de la population générale. Ceci est principalement lié aux critères d'inclusion et à l'attrition différentielle [section B.4].

D.4. Conclusion générale

Les études menées sur la cohorte EDEN fournissent des données sur le développement cognitif pendant la période préscolaire qui peuvent être utiles pour les cliniciens ainsi que pour les décideurs de santé publique. Par ailleurs, ces résultats permettent d'améliorer la compréhension du développement cognitif normal et pathologique.

L'Etude N°1 souligne la variabilité importante des trajectoires de langage entre l'âge de 2 et 3 ans. Ce résultat interroge l'intérêt de mettre en place des interventions de dépistage ou de rééducation des troubles du langage avant l'âge de 3 ans. Cette étude apporte à la compréhension de l'effet des facteurs environnementaux sur le développement du langage en identifiant certains facteurs dont l'effet est différé par rapport à la période d'exposition et qui se manifestent à mesure que les performances de l'enfant deviennent de plus en plus sophistiquées.

L'Etude N°2 a mis en évidence le fait que le développement des performances verbales est davantage influencé par l'environnement cognitif de l'enfant que les performances non-verbales. Alors que cette étude a probablement manqué de puissance pour mettre en évidence le fait que le développement des performances non-verbales est davantage influencé par les facteurs périnataux (tels que le poids de naissance), plusieurs aspects méthodologiques originaux pourront servir de référence aux études ultérieures.

L'Etude N°3 a mis en évidence l'effet unidirectionnel des performances langagières sur les symptômes de TDAH pendant la période préscolaire. L'unidirectionnalité de cet effet et le fait qu'il puisse être médié par les compétences d'autorégulation par le discours privé

(*self-directed speech*) sont concordants avec les résultats rapportés pendant la période scolaire.

L'Etude N°4 a souligné l'absence d'association entre haut-potentiel intellectuel et difficultés émotionnelles, relationnelles et comportementales pendant la période préscolaire. Les cliniciens qui estiment que les enfants avec un haut-potentiel intellectuel ont davantage de difficultés émotionnelles, relationnelles et comportementales pendant la période préscolaire ont probablement un biais de jugement qui est équivalent au biais de sélection des études précédentes menées sur le sujet.

L'Etude N°5 souligne le fait que les repères développementaux n'expliquent qu'une très faible part de la variabilité du développement cognitif général avant l'âge de deux ans. A 12 et 24 mois, les repères développementaux correspondant aux compétences linguistiques de l'enfant sont les plus prédictifs du QI ultérieur.

D.5. Perspectives

A ce jour, de nombreux projets de recherche sont en cours sur la cohorte EDEN.

Des données sur le développement cognitif seront collectées à l'âge de 11 ans dans le cadre de l'étude DYSEDEN (ANR-12-DSSA-0005). Ces données permettront d'étudier le développement ultérieur des participants de la cohorte EDEN, et notamment les apprentissages scolaires (lecture et calcul) et les troubles de ces apprentissages. Des mesures de QI à 11 ans seront réalisées afin d'étudier la stabilité du QI entre 5-6 ans et 11 ans et de conduire une analyse similaire à celle de l'Etude N°4 sur les enfants avec un haut potentiel intellectuel pendant la période scolaire. Ces données permettront également d'approfondir l'étude des liens entre les difficultés cognitives, émotionnelles, relationnelles et comportementales en utilisant des méthodologies d'analyse similaires à l'Etude N°3.

A partir des données génétiques recueillies chez les participants de la cohorte EDEN, certaines méthodes d'analyse du génome, tels que le Genome-wide Complex Trait Analysis (GCTA), pourraient permettre d'examiner le rôle des facteurs génétiques sur le développement cognitif des enfants. A ce jour, les consentements des participants pour ce type d'analyse n'ont pas été obtenus. Compte tenu du fait que les variables correspondant au niveau socio-économique des parents expliquent une part importante de la variabilité du développement cognitif des enfants, des études permettant de clarifier les mécanismes

médiateurs doivent être menées. Des analyses génétiques de type GCTA seraient susceptibles d'estimer la part de l'effet du niveau socio-économique des parents sur le développement cognitif qui est expliquée par les facteurs génétiques et la part qui est expliquée par les interactions entre les enfants et les parents.

Dans les cohortes ultérieures du même type que la cohorte EDEN, il pourrait être utile d'évaluer le QI des parents. En effet, il s'agit d'une variable qui est fréquemment incluse dans les modèles multivariés pour l'étude de certains facteurs environnementaux, tels que l'allaitement maternel. Cependant, l'analyse des relations entre les mesures du développement cognitif des enfants et celles des parents ne permet pas de conclure sur l'effet des facteurs génétiques puisque de nombreux facteurs environnementaux sont potentiellement associés à ces deux mesures.

Bien que la cohorte EDEN ait inclus de très nombreux participants (N=2002), certaines analyses menées dans ce travail de Thèse aurait nécessité un nombre supérieur de participants (Etudes N°2 et N°4). Les cohortes ultérieures devront limiter autant que possible les perdus de vue. Une cohorte similaire à la cohorte EDEN, mais de plus grande taille, est actuellement en cours : la cohorte ELFE (<http://www.elfe-france.fr>). Lancée auprès de 500 familles pilotes en 2007, elle est généralisée en France métropolitaine depuis avril 2011 et concerne plus de 18000 enfants. L'objectif principal de cette cohorte est d'améliorer la compréhension des liens entre le développement de l'enfant et son environnement. Les mesures cognitives, émotionnelles, relationnelles et comportementales utilisées dans l'étude ELFE permettront de poursuivre les recherches en épidémiologie cognitive sur un échantillon plus large de la population française.



E. REFERENCES



- Adouard, F., Glangeaud-Freudenthal, N. M. C., & Golse, B. (2005). Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in a sample of women with high-risk pregnancies in France. *Archives of Women's Mental Health*, 8(2), 89-95. <http://doi.org/10.1007/s00737-005-0077-9>
- Alati, R., Macleod, J., Hickman, M., Sayal, K., MAY, M., Smith, G. D., & Lawlor, D. A. (2008). Intrauterine exposure to alcohol and tobacco use and childhood IQ: findings from a parental-offspring comparison within the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatric Research*, 64(6), 659-666. <http://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318187cc31>
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, & DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Anselmi, L., Barros, F. C., Teodoro, M. L. M., Piccinini, C. A., Menezes, A. M. B., Araujo, C. L., & Rohde, L. A. (2008). Continuity of behavioral and emotional problems from pre-school years to pre-adolescence in a developing country. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 49(5), 499-507. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01865.x>
- Arnett, A. B., Pennington, B. F., Willcutt, E., Dmitrieva, J., Byrne, B., Samuelsson, S., & Olson, R. K. (2012). A Cross-Lagged Model of the Development of ADHD Inattention Symptoms and Rapid Naming Speed. *Journal of abnormal child psychology*, 40(8), 1313-1326. <http://doi.org/10.1007/s10802-012-9644-5>
- Aro, T., Eklund, K., Nurmi, J.-E., & Poikkeus, A.-M. (2012). Early Language and Behavioral Regulation Skills as Predictors of Social Outcomes. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 55(2), 395. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2011/10-0245\)](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2011/10-0245))
- Aro, T., Laakso, M.-L., Määttä, S., Tolvanen, A., & Poikkeus, A.-M. (2014). Associations between toddler-age communication and kindergarten-age self-regulatory skills. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 57(4), 1405-1417. http://doi.org/10.1044/2014_JSLHR-L-12-0411
- Bacharach, V. R., & Baumeister, A. A. (1998). Direct and indirect effects of maternal intelligence, maternal age, income, and home environment on intelligence of preterm, low-birth-weight children. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 19(3), 361-375. [http://doi.org/10.1016/S0193-3973\(99\)80045-8](http://doi.org/10.1016/S0193-3973(99)80045-8)
- Bailey, B. A., & Sokol, R. J. (2008). Pregnancy and alcohol use: evidence and recommendations for prenatal care. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 51(2), 436-444. <http://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31816fea3d>
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Bartels, M., Rietveld, M. J. H., Van Baal, G. C. M., & Boomsma, D. I. (2002). Genetic and environmental influences on the development of intelligence. *Behavior Genetics*, 32(4), 237-249.
- Batty, G. D., Der, G., & Deary, I. J. (2006). Effect of maternal smoking during pregnancy on offspring's cognitive ability: empirical evidence for complete confounding in the US national longitudinal survey of youth. *Pediatrics*, 118(3), 943-950. <http://doi.org/10.1542/peds.2006-0168>
- Baxendale, J., & Hesketh, A. (2003). Comparison of the effectiveness of the Hanen Parent Programme and traditional clinic therapy. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 38(4), 397-415. <http://doi.org/10.1080/1368282031000121651>
- Bayley, N. (1969). *Manual for the Bayley Scales of Infant Development*. Psychological Corporation.
- Beck, C. T. (1999). Maternal depression and child behaviour problems: a meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 29(3), 623-629.
- Beer, J. (1991). Depression, general anxiety, test anxiety, and rigidity of gifted junior high and high school children. *Psychological Reports*, 69(3f), 1128-1130. <http://doi.org/10.2466/pr0.1991.69.3f.1128>
- Beitchman, J. H., Brownlie, E. B., Inglis, A., Wild, J., Ferguson, B., Schachter, D., ... Mathews, R. (1996). Seven-year follow-up of speech/language impaired and control children: psychiatric outcome. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 37(8), 961-970.
- Beitchman, J. H., Wilson, B., Johnson, C. J., Atkinson, L., Young, A., Adlaf, E., ... Douglas, L. (2001). Fourteen-year follow-up of speech/language-impaired and control children: psychiatric outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(1), 75-82. <http://doi.org/10.1097/00004583-200101000-00019>
- Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, & et al. (2013). Infant feeding and childhood cognition at ages 3 and 7 years: Effects of breastfeeding duration and exclusivity. *JAMA Pediatrics*, 167(9), 836-844. <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.455>
- Benyamin, B., Pourcain, Bs., Davis, O. S., Davies, G., Hansell, N. K., Brion, M.-J., ... Visscher, P. M. (2014). Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L. *Molecular Psychiatry*, 19(2), 253-258. <http://doi.org/10.1038/mp.2012.184>
- Berger, A. (2011). *Self-regulation: Brain, cognition, and development* (Vol. xiv). Washington, DC, US: American Psychological Association.
- Berger, I., & Felsenthal-Berger, N. (2009). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and birth order. *Journal of Child Neurology*, 24(6), 692-696. <http://doi.org/10.1177/0883073808330763>

- Berglund, E., Eriksson, M., & Westerlund, M. (2005). Communicative skills in relation to gender, birth order, childcare and socioeconomic status in 18-month-old children. *Scandinavian Journal of Psychology*, 46(6), 485-491. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2005.00480.x>
- Berlin, I., Heilbronner, C., Georgieu, S., Meier, C., & Spreux-Varoquaux, O. (2010). Newborns' cord blood plasma cotinine concentrations are similar to that of their delivering smoking mothers. *Drug and Alcohol Dependence*, 107(2-3), 250-252. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.10.008>
- Bernard, J. Y., Armand, M., Garcia, C., Forhan, A., De Agostini, M., Charles, M.-A., & Heude, B. (2015). The association between linoleic acid levels in colostrum and child cognition at 2 and 3 y in the EDEN cohort. *Pediatric Research*, 77(6), 829-835. <http://doi.org/10.1038/pr.2015.50>
- Bernard, J. Y., De Agostini, M., Forhan, A., Alfaïate, T., Bonet, M., Champion, V., ... EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2013). Breastfeeding duration and cognitive development at 2 and 3 years of age in the EDEN mother-child cohort. *The Journal of Pediatrics*, 163(1), 36-42.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.090>
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*, 288(6), 728-737.
- Bishop, D. V. M., & Leonard, L. (2014). *Speech and Language Impairments in Children: Causes, Characteristics, Intervention and Outcome*. Psychology Press.
- Bishop, D. V. M., Price, T. S., Dale, P. S., & Plomin, R. (2003). Outcomes of early language delay: II. Etiology of transient and persistent language difficulties. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 46(3), 561-575.
- Blaas, S. (2014). The Relationship Between Social-Emotional Difficulties and Underachievement of Gifted Students. *Journal of Psychologists and Counsellors in Schools*, 24(02), 243-255. <http://doi.org/10.1017/jgc.2014.1>
- Blau, D. M. (1999). The Effect of Income on Child Development. *Review of Economics and Statistics*, 81(2), 261-276. <http://doi.org/10.1162/003465399558067>
- Bleses, D., Vach, W., Slott, M., Wehberg, S., Thomsen, P., Madsen, T. O., & Basbøll, H. (2008). The Danish Communicative Development Inventories: validity and main developmental trends. *Journal of Child Language*, 35(3), 651-669. <http://doi.org/10.1017/S0305000907008574>
- Blondel, B., Supernant, K., Du Mazaubrun, C., & Breart, G. (2006). Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 35, 373-387.
- Blondel, B., Supernant, K., Du Mazaubrun, C., Bréart, G., & pour la Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. (2006). [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys]. *Journal De Gynécologie, Obstétrique Et Biologie De La Reproduction*, 35(4), 373-387.
- Blood-Siegfried, J., & Rende, E. K. (2010). The Long-Term Effects of Perinatal Nicotine Exposure on Neurologic Development. *Journal of midwifery & women's health*, 55(2), 143-152. <http://doi.org/10.1016/j.jmwh.2009.05.006>
- Bollen, K. A. (1989). *Structural Equations with Latent Variables*. Wiley.
- Boomsma, D. I. (1993). Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. Consulté à l'adresse <http://dare.uvu.vu.nl/handle/1871/2745>
- Bornstein, M. H., Hahn, C.-S., & Haynes, O. M. (2004). Specific and general language performance across early childhood: Stability and gender considerations. *First Language*, 24(3), 267-304. <http://doi.org/10.1177/0142723704045681>
- Bornstein, M. H., & Sigman, M. D. (1986). Continuity in mental development from infancy. *Child Development*, 57(2), 251-274.
- Bouchard, T. J., & McGue, M. (1981). Familial studies of intelligence: a review. *Science*, 212(4498), 1055-1059. <http://doi.org/10.1126/science.7195071>
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2002). Socioeconomic status and child development. *Annual Review of Psychology*, 53, 371-399. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135233>
- Breeman, L. D., Jaekel, J., Baumann, N., Bartmann, P., & Wolke, D. (2015). Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics*. <http://doi.org/10.1542/peds.2015-0608>
- Breslau, N., Chilcoat, H., DelDotto, J., Andreski, P., & Brown, G. (1996). Low birth weight and neurocognitive status at six years of age. *Biological Psychiatry*, 40(5), 389-397. [http://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00399-1](http://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00399-1)
- Breslau, N., Chilcoat, H. D., Susser, E. S., Matte, T., Liang, K.-Y., & Peterson, E. L. (2001). Stability and Change in Children's Intelligence Quotient Scores: A Comparison of Two Socioeconomically Disparate Communities. *American Journal of Epidemiology*, 154(8), 711-717. <http://doi.org/10.1093/aje/154.8.711>
- Breslau, N., DelDotto, J. E., Brown, G. G., Kumar, S., Ezhuthachan, S., Hufnagle, K. G., & Peterson, E. L. (1994). A gradient relationship between low birth weight and IQ at age 6 years. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 148(4), 377-383.
- Breslau, N., Paneth, N., Lucia, V. C., & Paneth-Pollak, R. (2005). Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *International Journal of Epidemiology*, 34(5), 1047-1053. <http://doi.org/10.1093/ije/dyi163>
- Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development*. Harvard University Press.

- Bronfenbrenner, U. (1986). Ecology of the family as a context for human development: Research perspectives. *Developmental Psychology*, 22(6), 723-742. <http://doi.org/10.1037/0012-1649.22.6.723>
- Burgemeister, B. B., Blum, L. H., & Lorge, I. (1954). *Columbia Mental Maturity Scale. Manual.* By B.B. Burgemeister ... Lucille Hollander Blum ... Irving Lorge. [With illustrations.]. World Book Co.: Yonkers-on-Hudson.
- Buschmann, A., Jooss, B., Rupp, A., Feldhusen, F., Pietz, J., & Philippi, H. (2009). Parent based language intervention for 2-year-old children with specific expressive language delay: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*, 94(2), 110-116. <http://doi.org/10.1136/adc.2008.141572>
- Caldwell, B. M., Bradley, R. H., & Education, U. of A. at L. R. C. for C. D. and. (1984). *Administration Manual: HOME Observation for Measurement of the Environment.* University of Arkansas at Little Rock.
- Carman, C. A. (2013). Comparing Apples and Oranges Fifteen Years of Definitions of Giftedness in Research. *Journal of Advanced Academics*, 24(1), 52-70. <http://doi.org/10.1177/1932202X12472602>
- Caron, C., & Rutter, M. (1991). Comorbidity in child psychopathology: concepts, issues and research strategies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 32(7), 1063-1080.
- Cartwright, M. M., Tessmer, L. L., & Smith, S. M. (1998). Ethanol-induced neural crest apoptosis is coincident with their endogenous death, but is mechanistically distinct. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22(1), 142-149.
- Caspi, A., Williams, B., Kim-Cohen, J., Craig, I. W., Milne, B. J., Poulton, R., ... Moffitt, T. E. (2007). Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 18860-18865. <http://doi.org/10.1073/pnas.0704292104>
- Černova, L. (2005). Aggression and anxiety of intellectually gifted Russian adolescents in Latvia. *Baltic Journal of Psychology*, p. 45-56.
- Chan, D. W. (2012). Life Satisfaction, Happiness, and the Growth Mindset of Healthy and Unhealthy Perfectionists Among Hong Kong Chinese Gifted Students. *Roeper Review*, 34(4), 224-233. <http://doi.org/10.1080/02783193.2012.715333>
- Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B. M., Almqvist, C., Kuja-Halkola, R., Sjolander, A., & Larsson, H. (2014). Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 43(6), 1815-1824. <http://doi.org/10.1093/ije/dyu204>
- Chi, T. C., & Hinshaw, S. P. (2002). Mother-child relationships of children with ADHD: the role of maternal depressive symptoms and depression-related distortions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30(4), 387-400.
- Choudhury, N., & Benasich, A. A. (2003). A Family Aggregation Study: The Influence of Family History and Other Risk Factors on Language Development. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, 46(2), 261-272. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003/021\)](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2003/021))
- Chuderski, A. (2015). High intelligence prevents the negative impact of anxiety on working memory. *Cognition and Emotion*, 29(7), 1197-1209. <http://doi.org/10.1080/02699931.2014.969683>
- Cogill, S. R., Caplan, H. L., Alexandra, H., Robson, K. M., & Kumar, R. (1986). Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 292(6529), 1165-1167.
- Cole, D. A., & Maxwell, S. E. (2003). Testing Mediational Models With Longitudinal Data: Questions and Tips in the Use of Structural Equation Modeling. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(4), 558-577. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.112.4.558>
- Colom, R., Lluís-Font, J. M., & Andrés-Pueyo, A. (2005). The generational intelligence gains are caused by decreasing variance in the lower half of the distribution: Supporting evidence for the nutrition hypothesis. *Intelligence*, 33(1), 83-91. <http://doi.org/10.1016/j.intell.2004.07.010>
- Conti-Ramsden, G., Mok, P. L. H., Pickles, A., & Durkin, K. (2013). Adolescents with a history of specific language impairment (SLI): Strengths and difficulties in social, emotional and behavioral functioning. *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 4161-4169. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.043>
- Cooper, P. J., & Murray, L. (1998). Postnatal depression. *BMJ*, 316(7148), 1884-1886. <http://doi.org/10.1136/bmj.316.7148.1884>
- Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 837-844. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.837>
- Croen LA, Najjar DV, Fireman B, & Grether JK. (2007). MAternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(4), 334-340. <http://doi.org/10.1001/archpedi.161.4.334>
- Crosnoe, R., Leventhal, T., Wirth, R. J., Pierce, K. M., & Pianta, R. (2010). Family Socioeconomic Status and Consistent Environmental Stimulation in Early Childhood. *Child development*, 81(3), 972-987. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01446.x>
- Cross, J. R., & Cross, T. L. (2015). Clinical and Mental Health Issues in Counseling the Gifted Individual. *Journal of Counseling & Development*, 93(2), 163-172. <http://doi.org/10.1002/j.1556-6676.2015.00192.x>
- Curt, F., De Agostini, M., Maccario, J., & Dellatolas, G. (1995). Parental hand preference and manual functional asymmetry in preschool children. *Behavior Genetics*, 25(6), 525-536.
- Dąbrowski, K. (1967). *Personality-shaping through positive disintegration.* Little, Brown.

- Dabrowski, K. (1972). *Psychoneurosis Is Not an Illness: Neuroses and Psychoneuroses from the Perspective of Positive Disintegration*. London: Gryf Publications.
- Dale, P., & Hayiou-Thomas, M. (2013). Outcomes for late talkers: A twin study. In Rescorla, L.A.; Dale, P.S., editors. *Late talkers: Language development, interventions, and outcomes* (p. 241-257). Baltimore, MD: Brookes.
- Dale, P. S., Price, T. S., Bishop, D. V. M., & Plomin, R. (2003). Outcomes of early language delay: I. Predicting persistent and transient language difficulties at 3 and 4 years. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 46(3), 544-560.
- Davis-Kean, P. (2005). The influence of parent education and family income on child achievement: the indirect role of parental expectations and the home environment. *Journal of family psychology*, 19(2). <http://doi.org/10.1037/0893-3200.19.2.294>
- Davis, O. S. P., Haworth, C. M. A., & Plomin, R. (2009). Dramatic Increase in Heritability of Cognitive Development From Early to Middle Childhood: An 8-Year Longitudinal Study of 8,700 Pairs of Twins. *Psychological Science (Wiley-Blackwell)*, 20(10), 1301-1308. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02433.x>
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., ... Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17-23. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>
- 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). In *Revue de neuropsychologie* (Vol. 8, p. 319-367). ADRSC.
- Deary, I. J., Spinath, F. M., & Bates, T. C. (2006). Genetics of intelligence. *European Journal of Human Genetics*, 14(6), 690-700. <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201588>
- Deary, I. J., Whiteman, M. C., Starr, J. M., Whalley, L. J., & Fox, H. C. (2004). The impact of childhood intelligence on later life: following up the Scottish mental surveys of 1932 and 1947. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86(1), 130-147. <http://doi.org/10.1037/0022-3514.86.1.130>
- deHaas, P. A. (1986). Attention styles and peer relationships of hyperactive and normal boys and girls. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 14(3), 457-467.
- Delobel-Ayoub, M., Arnaud, C., White-Koning, M., Casper, C., Pierrat, V., Garel, M., ... EPIPAGE Study Group. (2009). Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics*, 123(6), 1485-1492. <http://doi.org/10.1542/peds.2008-1216>
- 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 (Clinical Research Ed.)*, 333(7575), 945. <http://doi.org/10.1136/bmj.38978.699583.55>
- Dollaghan, C. (2013). Late talker as a clinical category: A critical evaluation. In Rescorla, L.A.; Dale, P.S., editors. *Late talkers: Language development, interventions and outcomes* (p. 91-112). Baltimore, MD: Brookes.
- Dougherty, T. M., & Haith, M. M. (1997). Infant expectations and reaction time as predictors of childhood speed of processing and IQ. *Developmental Psychology*, 33(1), 146-155.
- Doyle, L. W., Rickards, A. L., Kelly, E. A., Ford, G. W., & Callanan, C. (1992). Breastfeeding and intelligence. *Lancet (London, England)*, 339(8795), 744-745.
- Drouillet, P., Forhan, A., De Lauzon-Guillain, B., Thiébauges, O., Goua, V., Magnin, G., ... Charles, M.-A. (2009). 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). *The British journal of nutrition*, 101(4), 583-591. <http://doi.org/10.1017/S0007114508025038>
- Duncan, G. J., Brooks-Gunn, J., & Klebanov, P. K. (1994). Economic deprivation and early childhood development. *Child Development*, 65(2 Spec No), 296-318.
- Durkin, K., & Conti-Ramsden, G. (2007). Language, social behavior, and the quality of friendships in adolescents with and without a history of specific language impairment. *Child Development*, 78(5), 1441-1457. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.01076.x>
- Duyme, M., Dumaret, A. C., & Tomkiewicz, S. (1999). How can we boost IQs of « dull children »?: A late adoption study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(15), 8790-8794.
- Elgen, I., Sommerfelt, K., & Ellertsen, B. (2003). Cognitive performance in a low birth weight cohort at 5 and 11 years of age. *Pediatric Neurology*, 29(2), 111-116.
- Eliot, L. (2001). *Early Intelligence: How the Brain and Mind Develop in the First Five Years of Life*. Penguin.
- Eriksen, H., Kesmodel, U. S., Underbjerg, M., Kilburn, T. R., Bertrand, J., & Mortensen, E. L. (2013). Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PloS One*, 8(11), e79200. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0079200>
- Eriksen, W., Sundet, J. M., & Tambs, K. (2010). Birth weight standardized to gestational age and intelligence in young adulthood: a register-based birth cohort study of male siblings. *American Journal of Epidemiology*, 172(5), 530-536. <http://doi.org/10.1093/aje/kwq199>

- Ernhart, C. B., Sokol, R. J., Martier, S., Moron, P., Nadler, D., Ager, J. W., & Wolf, A. (1987). Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 156(1), 33-39.
- Estes, A., Munson, J., Rogers, S. J., Greenson, J., Winter, J., & Dawson, G. (2015). Long-Term Outcomes of Early Intervention in 6-Year-Old Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(7), 580-587. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.04.005>
- Farah, M. J., Betancourt, L., Shera, D. M., Savage, J. H., Giannetta, J. M., Brodsky, N. L., ... Hurt, H. (2008). Environmental stimulation, parental nurturance and cognitive development in humans. *Developmental science*, 11(5), 793-801.
- 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 Development*, 76(4), 856-868. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2005.00882.x>
- Feldman, H. M., Dollaghan, C. A., Campbell, T. F., Kurs-Lasky, M., Janosky, J. E., & Paradise, J. L. (2000). Measurement properties of the MacArthur communicative development inventories at ages one and two years. *Child Development*, 71(2), 310-322.
- Feldman, S. R., Chen, G. J., Hu, J. Y., & Fleischer, A. B. (2002). Effects of systematic asymmetric discounting on physician-patient interactions: a theoretical framework to explain poor compliance with lifestyle counseling. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2, 8.
- Fenson, L., Dale, P. S., Reznick, J. S., & Bates, E. (1993). *MacArthur Communicative Development Inventories: User's Guide and Technical Manual W/Test Forms*. Singular Publishing Group.
- Fenson, L., Dale, P. S., Reznick, J. S., Bates, E., Thal, D. J., & Pethick, S. J. (1994). Variability in early communicative development. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(5), 1-173; discussion 174-185.
- Fergusson, D. m., & Lynskey, M. t. (1993). Maternal age and cognitive and behavioural outcomes in middle childhood. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 7(1), 77-91. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00604.x>
- Flak, A. L., Su, S., Bertrand, J., Denny, C. H., Kesmodel, U. S., & Cogswell, M. E. (2014). The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(1), 214-226. <http://doi.org/10.1111/acer.12214>
- Flatscher-Bader, T., Foldi, C. J., Chong, S., Whitelaw, E., Moser, R. J., Burne, T. H. J., ... McGrath, J. J. (2011). Increased de novo copy number variants in the offspring of older males. *Translational Psychiatry*, 1(8), e34. <http://doi.org/10.1038/tp.2011.30>
- Flynn, J. R. (1984). The mean IQ of Americans: Massive gains 1932 to 1978. *Psychological Bulletin*, 95(1), 29-51. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.95.1.29>
- Fodor, J. A. (1983). *The Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology*. MIT Press.
- Fogelman, K. R., & Manor, O. (1988). Smoking in pregnancy and development into early adulthood. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 297(6658), 1233-1236.
- Forsyth, P. (1987). A Study of Self-Concept, Anxiety, and Security of Children in Gifted, French Immersion, and Regular Classes. *Canadian Journal of Counselling*, 21, 153-56.
- Frankenburg, W. K., & Coons, C. E. (1986). Home screening questionnaire: Its validity in assessing home environment. *The Journal of Pediatrics*, 108(4), 624-626. [http://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80853-8](http://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80853-8)
- Fried, P. A., O'Connell, C. M., & Watkinson, B. (1992). 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol: cognitive and language assessment. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 13(6), 383-391.
- Fried, P. A., & Watkinson, B. (1988). 12- and 24-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicology and Teratology*, 10(4), 305-313.
- Fried, P. A., & Watkinson, B. (1990). 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 11(2), 49-58.
- Gaub, M., & Carlson, C. L. (1997). Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(8), 1036-1045. <http://doi.org/10.1097/00004583-199708000-00011>
- Gau, S. S.-F., & Chang, J. P.-C. (2013). Maternal parenting styles and mother-child relationship among adolescents with and without persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 34(5), 1581-1594. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.02.002>
- German, J. B. (2011). Dietary lipids from an evolutionary perspective: sources, structures and functions. *Maternal & Child Nutrition*, 7, 2-16. <http://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2011.00300.x>
- Gersten, R., Jordan, N. C., & Flojo, J. R. (2005). Early identification and interventions for students with mathematics difficulties. *Journal of Learning Disabilities*, 38(4), 293-304.
- Gibbard, D., Cogan, L., & MacDonald, J. (2004). Cost-effectiveness analysis of current practice and parent intervention for children under 3 years presenting with expressive language delay. *International Journal of Language & Communication Disorders / Royal College of Speech & Language Therapists*, 39(2), 229-244. <http://doi.org/10.1080/13682820310001618839>

- Gilger, J. W., Talavage, T. M., & Olulade, O. A. (2013). An fMRI study of nonverbally gifted reading disabled adults: has deficit compensation effected gifted potential? *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 507. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00507>
- Gillberg, C. (2010). The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Research in Developmental Disabilities*, 31(6), 1543-1551. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.06.002>
- Ginsburg, C., Fokstuen, S., & Schinzel, A. (2000). The contribution of uniparental disomy to congenital development defects in children born to mothers at advanced childbearing age. *American Journal of Medical Genetics*, 95(5), 454-460.
- Girolametto, L., Pearce, P. S., & Weitzman, E. (1996). Interactive Focused Stimulation for Toddlers With Expressive Vocabulary Delays. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 39(6), 1274-1283. <http://doi.org/10.1044/jshr.3906.1274>
- Glogowska, M., Roulstone, S., Enderby, P., & Peters, T. J. (2000). Randomised controlled trial of community based speech and language therapy in preschool children. *BMJ: British Medical Journal*, 321(7266), 923.
- Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581-586. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>
- Goodman, S. H., Rouse, M. H., Connell, A. M., Broth, M. R., Hall, C. M., & Heyward, D. (2011). Maternal depression and child psychopathology: a meta-analytic review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14(1), 1-27. <http://doi.org/10.1007/s10567-010-0080-1>
- Grace, S. L., Evindar, A., & Stewart, D. E. (2003). The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Archives of Women's Mental Health*, 6(4), 263-274. <http://doi.org/10.1007/s00737-003-0024-6>
- Graham, J. W., Olchowski, A. E., & Gilreath, T. D. (2007). How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prevention Science: The Official Journal of the Society for Prevention Research*, 8(3), 206-213. <http://doi.org/10.1007/s1121-007-0070-9>
- Gregg, P., Propper, C., & Washbrook, E. (2007, décembre). Understanding the relationship between parental income and multiple child outcomes: a decomposition analysis [Monograph]. Consulté 9 septembre 2015, à l'adresse <http://sticerd.lse.ac.uk/case>
- Greven, C. U., Rijdsdijk, F. V., Asherson, P., & Plomin, R. (2012). A longitudinal twin study on the association between ADHD symptoms and reading. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 53(3), 234-242. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02445.x>
- Griffiths, R. (1984). *The abilities of young children: A comprehensive system of mental measurement for the first eight years of life* (Revised edition). Test Agency Ltd.
- Guénolé, F., Louis, J., Creveuil, C., Baleyte, J.-M., Montlahuc, C., Fournier, P., & Revol, O. (2013). Behavioral profiles of clinically referred children with intellectual giftedness. *BioMed Research International*, 2013, 540153. <http://doi.org/10.1155/2013/540153>
- Guénolé, F., Speranza, M., Louis, J., Fournier, P., Revol, O., & Baleyte, J.-M. (2015). Wechsler profiles in referred children with intellectual giftedness: Associations with trait-anxiety, emotional dysregulation, and heterogeneity of Piaget-like reasoning processes. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 19(4), 402-410. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.03.006>
- Guralnick, M. J. (2005). Early Intervention for Children with Intellectual Disabilities: Current Knowledge and Future Prospects*. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 18(4), 313-324. <http://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2005.00270.x>
- Gustafsson, P. A., Duchén, K., Birberg, U., & Karlsson, T. (2004). Breastfeeding, very long polyunsaturated fatty acids (PUFA) and IQ at 6 1/2 years of age. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 93(10), 1280-1287.
- Hack, M., Youngstrom, E. A., Cartar, L., Schluchter, M., Taylor, H. G., Flannery, D., ... Borawski, E. (2004). Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*, 114(4), 932-940. <http://doi.org/10.1542/peds.2003-1017-L>
- Halpern, D. F. (2013). *Sex Differences in Cognitive Abilities: 4th Edition*. Psychology Press.
- Hann, D., Winter, K., & Jacobsen, P. (1999). Measurement of depressive symptoms in cancer patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(5), 437-443. [http://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00004-5](http://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00004-5)
- Harrison, G. E., & Haneghan, J. P. V. (2011). The Gifted and the Shadow of the Night: Dabrowski's Overexcitabilities and Their Correlation to Insomnia, Death Anxiety, and Fear of the Unknown. *Journal for the Education of the Gifted*, 34(4), 669-697. <http://doi.org/10.1177/016235321103400407>
- Haworth, C., Wright, M., Luciano, M., Martin, N., de Geus, E., van Beijsterveldt, C., ... Plomin, R. (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Molecular psychiatry*, 15(11), 1112-1120. <http://doi.org/10.1038/mp.2009.55>
- Hedges, L. V., & Nowell, A. (1995). Sex differences in mental test scores, variability, and numbers of high-scoring individuals. *Science (New York, N.Y.)*, 269(5220), 41-45.

- Helland, W. A., Helland, T., & Heimann, M. (2014). Language profiles and mental health problems in children with specific language impairment and children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 18(3), 226-235. <http://doi.org/10.1177/1087054712441705>
- Henrichs, J., Rescorla, L., Schenk, J. J., Schmidt, H. G., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., ... Tiemeier, H. (2011). Examining continuity of early expressive vocabulary development: the generation R study. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 54(3), 854-869. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2010/09-0255\)](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2010/09-0255))
- Heude, B., Forhan, A., Slama, R., Douhaud, L., Bedel, S., Saurel-Cubizolles, M.-J., ... Thiebaugeorges, O. (2015). Cohort Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *International Journal of Epidemiology*, dyv151. <http://doi.org/10.1093/ije/dyv151>
- Hill, A. B. (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(5), 295-300.
- Hines, R. N., & McCarver, D. G. (2002). The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase I Oxidative Enzymes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(2), 355-360. <http://doi.org/10.1124/jpet.300.2.355>
- Hinshaw, S. P. (1992). Externalizing behavior problems and academic underachievement in childhood and adolescence: causal relationships and underlying mechanisms. *Psychological Bulletin*, 111(1), 127-155.
- Hoffman, M., Gneezy, U., & List, J. A. (2011). Nurture affects gender differences in spatial abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(36), 14786-14788. <http://doi.org/10.1073/pnas.1015182108>
- Hooper, D., Coughlan, J., & Mullen, M. (2008). Structural equation modelling: guidelines for determining model fit. *Electronic Journal of Business Research Methods*, 6(1), 53-60.
- Horwood, L. J., Darlow, B. A., & Mogridge, N. (2001). Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 84(1), F23-27.
- Hua, J., Gu, G., Jiang, P., Zhang, L., Zhu, L., & Meng, W. (2014). The prenatal, perinatal and neonatal risk factors for children's developmental coordination disorder: a population study in mainland China. *Research in Developmental Disabilities*, 35(3), 619-625. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.01.001>
- Hyatt, L. (2010). A Case Study of the Suicide of a Gifted Female Adolescent: Implications for Prediction and Prevention. *Journal for the Education of the Gifted*, 33(4), 514-535. <http://doi.org/10.1177/016235321003300404>
- Jackson, P. S., & Peterson, J. (2003). Depressive Disorder in Highly Gifted Adolescents. *Prufrock Journal*, 14(3), 175-186. <http://doi.org/10.4219/jsge-2003-429>
- Jacobson, S. W., Chiodo, L. M., & Jacobson, J. L. (1999). Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year-old children. *Pediatrics*, 103(5), e71.
- Jefferis, B. J. M. H., Power, C., & Hertzman, C. (2002). Birth weight, childhood socioeconomic environment, and cognitive development in the 1958 British birth cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325(7359), 305.
- Johnson, S., Hennessy, E., Smith, R., Trikić, R., Wolke, D., & Marlow, N. (2009). Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 94(4), F283-289. <http://doi.org/10.1136/adc.2008.152793>
- Johnson, S., & Marlow, N. (2011). Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatric Research*, 69(5 Pt 2), 11R-8R. <http://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212faa0>
- Josse, D. (1997). *Brunet-Lézine révisé : échelle de développement psychomoteur de la première enfance*. Éd. et applications psychologiques.
- Kaplan, D. (2000). *Structural Equation Modeling: Foundations and Extensions*. SAGE.
- Kelly, Y. J., Sacker, A., Gray, R., Kelly, J., Wolke, D., Head, J., & Quigley, M. A. (2012). Light drinking during pregnancy: still no increased risk for socioemotional difficulties or cognitive deficits at 5 years of age? *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66(1), 41-48. <http://doi.org/10.1136/jech.2009.103002>
- Kemp, S. L., Kirk, U., & Korkman, M. (2001). *Essentials of NEPSY Assessment* (1^{re} éd.). Wiley.
- Kern, S. (2003). Le compte-rendu parental au service de l'évaluation de la production lexicale des enfants français entre 16 et 30 mois. *Glossa*, (85), 48-62.
- 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*, (107-108), 217-228.
- Kesmodel, U. S., Bertrand, J., Størvring, H., Skarpsness, B., Denny, C. H., Mortensen, E. L., & Lifestyle During Pregnancy Study Group. (2012). The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid pregnancy on the child's intelligence, attention, and executive function. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(10), 1180-1190. <http://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03393.x>
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, & Walters EE. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593-602. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kimura, D. (2000). *Sex and Cognition*. A Bradford Book.
- Klein, N. K., Hack, M., & Breslau, N. (1989). Children who were very low birth weight: development and academic achievement at nine years of age. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 10(1), 32-37.

- Kline, R. B. (2010). *Principles and Practice of Structural Equation Modeling, Third Edition* (3rd edition). New York: The Guilford Press.
- Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., ... Stefansson, K. (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412), 471-475. <http://doi.org/10.1038/nature11396>
- Korkman M, Kirk U, & Kemp S. (2003). *Nepsy Bilan Neuropsychologique de l'enfant*. Paris: ECPA (Editions du Centre de Psychologie Appliquée).
- Kovas, Y., & Plomin, R. (2006). Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(5), 198-203. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2006.03.001>
- Kramer, M. S., Aboud, F., Mironova, E., Vanilovich, I., Platt, R. W., Matush, L., ... Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. (2008). Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 578-584. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.578>
- Kristensen, P., & Bjerkedal, T. (2007). Explaining the Relation Between Birth Order and Intelligence. *Science*, 316(5832), 1717-1717. <http://doi.org/10.1126/science.1141493>
- Kurstjens, S., & Wolke, D. (2001). Effects of maternal depression on cognitive development of children over the first 7 years of life. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 42(5), 623-636.
- Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., & Monaco, A. P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413(6855), 519-523. <http://doi.org/10.1038/35097076>
- Lai, T.-J., Liu, X., Guo, Y. L., Guo, N.-W., Yu, M.-L., Hsu, C.-C., & Rogan, W. J. (2002). A cohort study of behavioral problems and intelligence in children with high prenatal polychlorinated biphenyl exposure. *Archives of General Psychiatry*, 59(11), 1061-1066.
- Lampi, K. M., Lehtonen, L., Tran, P. L., Suominen, A., Lehti, V., Banerjee, P. N., ... Sourander, A. (2012). Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 830-836. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.058>
- Landry, S. H., Smith, K. E., & Swank, P. R. (2006). Responsive parenting: establishing early foundations for social, communication, and independent problem-solving skills. *Developmental Psychology*, 42(4), 627-642. <http://doi.org/10.1037/0012-1649.42.4.627>
- Landry, S. H., Smith, K. E., Swank, P. R., & Miller-Loncar, C. L. (2000). Early maternal and child influences on children's later independent cognitive and social functioning. *Child Development*, 71(2), 358-375.
- Langley, K., Heron, J., Smith, G. D., & Thapar, A. (2012). Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. *American Journal of Epidemiology*, 176(3), 261-268. <http://doi.org/10.1093/aje/kwr510>
- Langley, K., Rice, F., van den Bree, M. B. M., & Thapar, A. (2005). Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatrica*, 57(6), 359-371.
- Larroque, B., Kaminski, M., Dehaene, P., Subtil, D., Delfosse, M. J., & Querleu, D. (1995). Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age. *American Journal of Public Health*, 85(12), 1654-1661.
- Law, J., Garrett, Z., & Nye, C. (2003). Speech and language therapy interventions for children with primary speech and language delay or disorder. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (3), CD004110. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004110>
- Law, J., Rush, R., Anandan, C., Cox, M., & Wood, R. (2012). Predicting language change between 3 and 5 years and its implications for early identification. *Pediatrics*, 130(1), e132-137. <http://doi.org/10.1542/peds.2011-1673>
- Lederer, S. H. (2001). Efficacy of Parent-Child Language Group Intervention for Late-Talking Toddlers. *Infant-Toddler Intervention: The Transdisciplinary Journal*, 11, 223-35.
- Leigh, A., & Gong, X. (2009). *Does Maternal Age Affect Children's Test Scores?* (SSRN Scholarly Paper No. ID 1569852). Rochester, NY: Social Science Research Network. Consulté à l'adresse <http://papers.ssrn.com/abstract=1569852>
- Leventakou, V., Roumeliotaki, T., Koutra, K., Vassilaki, M., Mantzouranis, E., Bitsios, P., ... Chatzi, L. (2013). Breastfeeding duration and cognitive, language and motor development at 18 months of age: Rhea mother-child cohort in Crete, Greece. *Journal of Epidemiology and Community Health*, jech-2013-202500. <http://doi.org/10.1136/jech-2013-202500>
- Lindsay, G., Dockrell, J. E., & Strand, S. (2007). Longitudinal patterns of behaviour problems in children with specific speech and language difficulties: child and contextual factors. *The British Journal of Educational Psychology*, 77(Pt 4), 811-828. <http://doi.org/10.1348/000709906X171127>
- Lingam, R., Hunt, L., Golding, J., Jongmans, M., & Emond, A. (2009). Prevalence of Developmental Coordination Disorder Using the DSM-IV at 7 Years of Age: A UK Population-Based Study. *Pediatrics*, 123(4), e693-e700. <http://doi.org/10.1542/peds.2008-1770>
- Louis, J., Revol, O., Noir, F., De Magneval, F., Amato, M. T., & Fournieret, P. (s. d.). Sommeil et précocité. *Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant - A.N.A.E.*, p.151-158.

- Luria, P. A. R. (1961). *The Role of Speech in the Regulation of Normal and Abnormal Behavior*. (J. Tizard, éd.) (y First edition edition). Liverlight Publishing.
- MacDermot, K. D., Bonora, E., Sykes, N., Coupe, A.-M., Lai, C. S. L., Vernes, S. C., ... Fisher, S. E. (2005). Identification of FOXP2 Truncation as a Novel Cause of Developmental Speech and Language Deficits. *American Journal of Human Genetics*, 76(6), 1074-1080.
- Mackintosh, N., & Mackintosh, N. J. (2011). *IQ and Human Intelligence*. OUP Oxford.
- Maclean, K. (2003). The impact of institutionalization on child development. *Development and Psychopathology*, null(04), 853-884. <http://doi.org/10.1017/S0954579403000415>
- Mäntynen, H., Poikkeus, A. M., Ahonen, T., Aro, T., & Korkman, M. (2001). Clinical significance of test refusal among young children. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 7(4), 241-250. <http://doi.org/10.1076/chin.7.4.241.8739>
- Marryat, L., Thompson, L., Minnis, H., & Wilson, P. (2014). Associations between social isolation, pro-social behaviour and emotional development in preschool aged children: a population based survey of kindergarten staff. *BMC Psychology*, 2(1), 44. <http://doi.org/10.1186/s40359-014-0044-1>
- Martin, L. T., Burns, R. M., & Schonlau, M. (2010). Mental Disorders Among Gifted and Nongifted Youth: A Selected Review of the Epidemiologic Literature. *Gifted Child Quarterly*, 54(1), 31-41. <http://doi.org/10.1177/0016986209352684>
- Martin, R. H. (2008). Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reproductive Biomedicine Online*, 16(4), 523-531.
- Matte, T. D., Bresnahan, M., Begg, M. D., & Susser, E. (2001). Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 323(7308), 310-314.
- McConaughy, S. H., Stanger, C., & Achenbach, T. M. (1992). Three-year course of behavioral/emotional problems in a national sample of 4- to 16-year-olds: I. Agreement among informants. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31(5), 932-940. <http://doi.org/10.1097/00004583-199209000-00023>
- McCormick, M. C., Brooks-Gunn, J., Workman-Daniels, K., Turner, J., & Peckham, G. J. (1992). The health and developmental status of very low-birth-weight children at school age. *JAMA*, 267(16), 2204-2208.
- McGoey, K. E., Eckert, T. L., & Dupaul, G. J. (2002). Early Intervention for Preschool-Age Children with ADHD A Literature Review. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 10(1), 14-28. <http://doi.org/10.1177/106342660201000103>
- Melchior, M., Chastang, J.-F., de Lauzon, B., Galéra, C., Saurel-Cubizolles, M.-J., Larroque, B., & EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2012). Maternal depression, socioeconomic position, and temperament in early childhood: the EDEN Mother-Child Cohort. *Journal of Affective Disorders*, 137(1-3), 165-169. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.018>
- Melogno, S., Pinto, M. A., & Levi, G. (2015). Profile of the linguistic and metalinguistic abilities of a gifted child with autism spectrum disorder: A case study. *Child Language Teaching and Therapy*, 31(1), 113-126. <http://doi.org/10.1177/0265659014530414>
- Menting, B., van Lier, P. A. C., & Koot, H. M. (2011). Language skills, peer rejection, and the development of externalizing behavior from kindergarten to fourth grade. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 52(1), 72-79. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02279.x>
- Ment, L. R., Vohr, B., Allan, W., Katz, K. H., Schneider, K. C., Westerveld, M., ... Makuch, R. W. (2003). Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA*, 289(6), 705-711.
- Merikangas, A. K., Segurado, R., Kelleher, E., Hogan, D., Delaney, C., Gill, M., ... Heron, E. A. (2015). Parental age, birth order and neurodevelopmental disorders. *Molecular Psychiatry*. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.127>
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Chen, L., & Jones, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *The American Journal of Psychiatry*, 153(9), 1138-1142. <http://doi.org/10.1176/ajp.153.9.1138>
- Milgram, R. M., & Milgram, N. A. (1976). Personality Characteristics of Gifted Israeli Children. *The Journal of Genetic Psychology*, 129(2), 185-194. <http://doi.org/10.1080/00221325.1976.10534029>
- Millotte, S., René, A., Wales, R., & Christophe, A. (2008). Phonological phrase boundaries constrain the online syntactic analysis of spoken sentences. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 34(4), 874-885. <http://doi.org/10.1037/0278-7393.34.4.874>
- Miniscalco, C., Nygren, G., Hagberg, B., Kadesjö, B., & Gillberg, C. (2006). Neuropsychiatric and neurodevelopmental outcome of children at age 6 and 7 years who screened positive for language problems at 30 months. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(5), 361-366. <http://doi.org/10.1017/S0012162206000788>
- Missiuna, C., Gaines, R., Mclean, J., DeLaat, D., Egan, M., & Soucie, H. (2008). Description of children identified by physicians as having developmental coordination disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(11), 839-844. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03140.x>
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Harkness, A. R., & Silva, P. A. (1993). The natural history of change in intellectual performance: who changes? How much? Is it meaningful? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 34(4), 455-506.

- Moore, T., Hennessy, E. M., Myles, J., Johnson, S. J., Draper, E. S., Costeloe, K. L., & Marlow, N. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e7961.
- Morin, A. J. S., Moullec, G., Maïano, C., Layet, L., Just, J.-L., & Ninot, G. (2011). Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique*, 59(5), 327-340. <http://doi.org/10.1016/j.respe.2011.03.061>
- Mortensen, E. L., Michaelsen, K. F., Sanders, S. A., & Reinisch, J. M. (2005). A dose-response relationship between maternal smoking during late pregnancy and adult intelligence in male offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 19(1), 4-11. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2004.00622.x>
- Mortensen E, Michaelsen K, Sanders SA, & Reinisch J. (2002). The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA*, 287(18), 2365-2371. <http://doi.org/10.1001/jama.287.18.2365>
- Mueller, K. L., & Tomblin, J. B. (2012). Examining the Comorbidity of Language Impairment and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Topics in Language Disorders*, 32(3), 228-246.
- Murray, L. (1992). The Impact of Postnatal Depression on Infant Development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(3), 543-561. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1992.tb00890.x>
- Murray, L., Fiori-Cowley, A., Hooper, R., & Cooper, P. (1996). The impact of postnatal depression and associated adversity on early mother-infant interactions and later infant outcome. *Child Development*, 67(5), 2512-2526.
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (1998, 2006). Mplus User's Guide. Los Angeles.
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (2012). Mplus (Version 7). Los Angeles, CA: Muthén and Muthén.
- Nagin, D. S., & Tremblay, R. E. (2001). Parental and early childhood predictors of persistent physical aggression in boys from kindergarten to high school. *Archives of General Psychiatry*, 58(4), 389-394.
- Neale, M. C., & Kendler, K. S. (1995). Models of comorbidity for multifactorial disorders. *American Journal of Human Genetics*, 57(4), 935-953.
- Nelson, H. D., Nygren, P., Walker, M., & Panoscha, R. (2006). Screening for speech and language delay in preschool children: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*, 117(2), e298-319. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-1467>
- Newbury, D. F., & Monaco, A. P. (2010). Genetic Advances in the Study of Speech and Language Disorders. *Neuron*, 68(2), 309-320. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.001>
- Nomura, Y., Marks, D. J., & Halperin, J. M. (2010). Prenatal exposure to maternal and paternal smoking on attention deficit hyperactivity disorders symptoms and diagnosis in offspring. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(9), 672-678. <http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181ef3489>
- Norman, A. D., Ramsay, S. G., Martray, C. R., & Roberts, J. L. (1999). Relationship between Levels of Giftedness and Psychosocial Adjustment. *Roeper Review*, 22(1), 5-9.
- Nunes, G., Braga, L. W., Rossi, L., Lawisch, V. L., Nunes, L. G. N., & 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. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(1), 87-101. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.007>
- Oddy, W. H., Kendall, G. E., Blair, E., De Klerk, N. H., Stanley, F. J., Landau, L. I., ... Zubrick, S. (2003). Breast feeding and cognitive development in childhood: a prospective birth cohort study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 17(1), 81-90.
- Okamoto, Y., & Case, R. (1996). Exploring the microstructure of children's central conceptual structures in the domain of number. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 61(1-2), 27-58.
- Olds, D. L., Henderson, C. R., & Tatelbaum, R. (1994). Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics*, 93(2), 221-227.
- O'Leary, C. M. (2004). Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 40(1-2), 2-7.
- O'Leary, C., Zubrick, S. R., Taylor, C. L., Dixon, G., & Bower, C. (2009). Prenatal alcohol exposure and language delay in 2-year-old children: the importance of dose and timing on risk. *Pediatrics*, 123(2), 547-554. <http://doi.org/10.1542/peds.2008-0459>
- Owen, S. E., & McKinlay, I. A. (1997). Motor difficulties in children with developmental disorders of speech and language. *Child: Care, Health and Development*, 23(4), 315-325. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2214.1997.864864.x>
- Pandolfi, E., Chiaradia, G., Moncada, M., Rava, L., & Tozzi, A. E. (2009). Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(9), 16-20.
- Penney, A. M., Miedema, V. C., & Mazmanian, D. (2015). Intelligence and emotional disorders: Is the worrying and ruminating mind a more intelligent mind? *Personality and Individual Differences*, 74, 90-93. <http://doi.org/10.1016/j.paid.2014.10.005>
- Perdue, B. M., Snyder, R. J., Zhihe, Z., Marr, M. J., & Maple, T. L. (2011). Sex differences in spatial ability: a test of the range size hypothesis in the order Carnivora. *Biology Letters*, rsbl20101116. <http://doi.org/10.1098/rsbl.2010.1116>

- Petersen, I. T., Bates, J. E., D'Onofrio, B. M., Coyne, C. A., Lansford, J. E., Dodge, K. A., ... Van Hulle, C. A. (2013). Language ability predicts the development of behavior problems in children. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 542-557. <http://doi.org/10.1037/a0031963>
- Petersen, I. T., Bates, J. E., & Staples, A. D. (2014). The role of language ability and self-regulation in the development of inattentive-hyperactive behavior problems. *Development and Psychopathology, FirstView*, 1-17. <http://doi.org/10.1017/S0954579414000698>
- Petrill, S. A., Lipton, P. A., Hewitt, J. K., Plomin, R., Cherny, S. S., Corley, R., & DeFries, J. C. (2004). Genetic and Environmental Contributions to General Cognitive Ability Through the First 16 Years of Life. *Developmental psychology*, 40(5), 805-812. <http://doi.org/10.1037/0012-1649.40.5.805>
- Peyre, H., Bernard, J. Y., Forhan, A., Charles, M.-A., De Agostini, M., Heude, B., & Ramus, F. (2014). Predicting changes in language skills between 2 and 3 years in the EDEN mother-child cohort. *PeerJ*, 2, e335. <http://doi.org/10.7717/peerj.335>
- Plomin, R. (1994). *Genetics and experience: The interplay between nature and nurture*. Sage Publications. Consulté à l'adresse [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/genetics-and-experience-the-interplay-between-nature-and-nurture\(0c665904-f791-4ad5-a03a-7d3fc2af69a7\)/export.html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/genetics-and-experience-the-interplay-between-nature-and-nurture(0c665904-f791-4ad5-a03a-7d3fc2af69a7)/export.html)
- Plomin, R. (1999). Genetics and general cognitive ability. *Nature*, 402, C25-C29. <http://doi.org/10.1038/35011520>
- Plomin, R., & Deary, I. J. (2015). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 98-108. <http://doi.org/10.1038/mp.2014.105>
- Plomin, R., & DeFries, J. C. (1998). The genetics of cognitive abilities and disabilities. *Scientific American*, 278(5), 62-69.
- Poulou, M. S. (2013). Emotional and Behavioural Difficulties in Preschool. *Journal of Child and Family Studies*, 24(2), 225-236. <http://doi.org/10.1007/s10826-013-9828-9>
- Poulsen, G., Wolke, D., Kurinczuk, J. J., Boyle, E. M., Field, D., Alfirevic, Z., & Quigley, M. A. (2013). Gestational age and cognitive ability in early childhood: a population-based cohort study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27(4), 371-379. <http://doi.org/10.1111/ppe.12058>
- Price, J. M., Chiapa, A., & Walsh, N. E. (2013). Predictors of externalizing behavior problems in early elementary-aged children: the role of family and home environments. *The Journal of Genetic Psychology*, 174(4), 464-471. <http://doi.org/10.1080/00221325.2012.690785>
- Pufal-Struzik, I. (1999). Self-actualization and other personality dimensions as predictors of mental health of intellectually gifted students. *Roeper Review*, 22(1), 44-47. <http://doi.org/10.1080/02783199909553997>
- Ramey, C. T., & Ramey, S. L. (1998). Prevention of intellectual disabilities: early interventions to improve cognitive development. *Preventive Medicine*, 27(2), 224-232. <http://doi.org/10.1006/pmed.1998.0279>
- Reilly, S., Wake, M., Bavin, E. L., Prior, M., Williams, J., Bretherton, L., ... Ukoumunne, O. C. (2007). Predicting language at 2 years of age: a prospective community study. *Pediatrics*, 120(6), e1441-1449. <http://doi.org/10.1542/peds.2007-0045>
- Reilly, S., Wake, M., Ukoumunne, O. C., Bavin, E., Prior, M., Cini, E., ... Bretherton, L. (2010). Predicting language outcomes at 4 years of age: findings from Early Language in Victoria Study. *Pediatrics*, 126(6), e1530-1537. <http://doi.org/10.1542/peds.2010-0254>
- Rescorla, L. (2013). Late-talking toddlers: A 15-year follow-up. In Rescorla, L.A.; Dale, P.S., editors. *Late talkers: Language development, interventions and outcomes* (p. 219-239). Baltimore, MD: Brookes.
- Rice, M. L., Taylor, C. L., & Zubrick, S. R. (2008). Language outcomes of 7-year-old children with or without a history of late language emergence at 24 months. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 51(2), 394-407. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2008\)029](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2008)029)
- Richards, M., Hardy, R., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (2001). Birth weight and cognitive function in the British 1946 birth cohort: longitudinal population based study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 322(7280), 199-203.
- Rickards, A. L., Kitchen, W. H., Doyle, L. W., Ford, G. W., Kelly, E. A., & Callanan, C. (1993). Cognition, school performance, and behavior in very low birth weight and normal birth weight children at 8 years of age: a longitudinal study. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 14(6), 363-368.
- Robertson, S. B., & Weismer, S. E. (1999). Effects of Treatment on Linguistic and Social Skills in Toddlers With Delayed Language Development. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42(5), 1234-1248. <http://doi.org/10.1044/jslhr.4205.1234>
- Robinson, R. J. (1991). Causes and associations of severe and persistent specific speech and language disorders in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 33(11), 943-962.
- Rothman, K. J., & Greenland, S. (2005). Causation and causal inference in epidemiology. *American Journal of Public Health*, 95 Suppl 1, S144-150. <http://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>
- Rowe, D. C., Jacobson, K. C., & Van den Oord, E. J. (1999). Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: parental education level as moderator. *Child Development*, 70(5), 1151-1162.
- Rubin, A. (2012). *Statistics for Evidence-Based Practice and Evaluation*. Cengage Learning.
- Rutter, M. (2010). *Rutter's child and adolescent psychiatry*. Oxford: Wiley-Blackwell.

- Sameroff, A. J., Seifer, R., Baldwin, A., & Baldwin, C. (1993). Stability of Intelligence from Preschool to Adolescence: The Influence of Social and Family Risk Factors. *Child Development*, 64(1), 80-97. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1993.tb02896.x>
- Sandin, S., Schendel, D., Magnusson, P., Hultman, C., Surén, P., Susser, E., ... Reichenberg, A. (2015). Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular Psychiatry*. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.70>
- Santos, D. N., Assis, A. M. O., Bastos, A. C. S., Santos, L. M., Santos, C. A. S., Strina, A., ... Barreto, M. L. (2008). Determinants of cognitive function in childhood: a cohort study in a middle income context. *BMC Public Health*, 8, 202. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-8-202>
- Sayal, K., Draper, E. S., Fraser, R., Barrow, M., Davey Smith, G., & Gray, R. (2013). Light drinking in pregnancy and mid-childhood mental health and learning outcomes. *Archives of Disease in Childhood*, 98(2), 107-111. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302436>
- Sayal, K., Heron, J., Draper, E., Alati, R., Lewis, S. J., Fraser, R., ... Gray, R. (2014). Prenatal exposure to binge pattern of alcohol consumption: mental health and learning outcomes at age 11. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(10), 891-899. <http://doi.org/10.1007/s00787-014-0599-7>
- Sayal, K., Heron, J., Golding, J., Alati, R., Smith, G. D., Gray, R., & Emond, A. (2009). Binge Pattern of Alcohol Consumption During Pregnancy and Childhood Mental Health Outcomes: Longitudinal Population-Based Study. *Pediatrics*, 123(2), e289-e296. <http://doi.org/10.1542/peds.2008-1861>
- Schafer, J. L. (1997). *Analysis of Incomplete Multivariate Data* (1 edition). London; New York: Chapman and Hall/CRC.
- Schneider, W., Niklas, F., & Schmiedeler, S. (2014). Intellectual development from early childhood to early adulthood: The impact of early IQ differences on stability and change over time. *Learning and Individual Differences*, 32, 156-162. <http://doi.org/10.1016/j.lindif.2014.02.001>
- Scholwinski, E., & Reynolds, C. R. (1985). Dimensions of Anxiety among High IQ Children. *Gifted Child Quarterly*, 29(3), 125-30.
- Schoppe, S. J., Mangelsdorf, S. C., & Frosch, C. A. (2001). Coparenting, family process, and family structure: implications for preschoolers' externalizing behavior problems. *Journal of Family Psychology: JFP: Journal of the Division of Family Psychology of the American Psychological Association (Division 43)*, 15(3), 526-545.
- Sciberras, E., Mueller, K. L., Efron, D., Bisset, M., Anderson, V., Schilpzand, E. J., ... Nicholson, J. M. (2014). Language Problems in Children With ADHD: A Community-Based Study. *Pediatrics*, peds.2013-3355. <http://doi.org/10.1542/peds.2013-3355>
- Sexton, M., Fox, N. L., & Hebel, J. R. (1990). Prenatal exposure to tobacco: II. Effects on cognitive functioning at age three. *International Journal of Epidemiology*, 19(1), 72-77.
- Sharp, D., Hay, D. F., Pawlby, S., Schmücker, G., Allen, H., & Kumar, R. (1995). The impact of postnatal depression on boys' intellectual development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 36(8), 1315-1336.
- Shea, A. K., & Steiner, M. (2008). Cigarette Smoking During Pregnancy. *Nicotine & Tobacco Research*, 10(2), 267-278. <http://doi.org/10.1080/14622200701825908>
- Shechtman, Z., & Silektor, A. (2012). Social Competencies and Difficulties of Gifted Children Compared to Nongifted Peers. *Roeper Review*, 34(1), 63-72. <http://doi.org/10.1080/02783193.2012.627555>
- Shenkin, S. D., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2004). Birth weight and cognitive ability in childhood: a systematic review. *Psychological Bulletin*, 130(6), 989-1013. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.130.6.989>
- Shojaei, T., Wazana, A., Pitrou, I., & Kovess, V. (2009). The strengths and difficulties questionnaire: validation study in French school-aged children and cross-cultural comparisons. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 44(9), 740-747. <http://doi.org/10.1007/s00127-008-0489-8>
- Sines, J. O., Clarke, W. M., & Lauer, R. M. (1984). Home environment questionnaire. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 12(4), 519-529.
- Skogerbø, Å., Kesmodel, U. S., Denny, C. H., Kjaersgaard, M. I. S., Wimberley, T., Landrø, N. I., & Mortensen, E. L. (2013). The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on behaviour in 5-year-old children: a prospective cohort study on 1628 children. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 120(9), 1042-1050. <http://doi.org/10.1111/1471-0528.12208>
- Slater, A. (1997). Can measures of infant habituation predict later intellectual ability? *Archives of Disease in Childhood*, 77(6), 474-476. <http://doi.org/10.1136/ad.77.6.474>
- Slater, A., Cooper, R., Rose, D., & Morison, V. (1989). Prediction of Cognitive Performance from Infancy to Early-Childhood. *Human Development*, 32(3-4), 137-147.
- Snowling, M. J., Bishop, D. V. M., Stothard, S. E., Chipchase, B., & Kaplan, C. (2006). Psychosocial outcomes at 15 years of children with a preschool history of speech-language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 47(8), 759-765. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01631.x>

- Sohr-Preston, S. L., & Scaramella, L. V. (2006). Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 9(1), 65-83. <http://doi.org/10.1007/s10567-006-0004-2>
- Sommerfelt, K., Ellertsen, B., & Markestad, T. (1995). Parental factors in cognitive outcome of non-handicapped low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 73(3), F135-142.
- Spearman, C. (1904). « *General Intelligence*, » *Objectively Determined and Measured*. The American Journal of Psychology. Consulté à l'adresse <http://archive.org/details/jstor-1412107>
- Sperber, D. (2001). In Defense of massive modularity.
- Spinath, F. M., Ronald, A., Harlaar, N., Price, T. S., & Plomin, R. (2003). Phenotypic g early in life: On the etiology of general cognitive ability in a large population sample of twin children aged 2–4 years. *Intelligence*, 31(2), 195-210. [http://doi.org/10.1016/S0160-2896\(02\)00110-1](http://doi.org/10.1016/S0160-2896(02)00110-1)
- St Clair, M. C., Pickles, A., Durkin, K., & Conti-Ramsden, G. (2011). A longitudinal study of behavioral, emotional and social difficulties in individuals with a history of specific language impairment (SLI). *Journal of Communication Disorders*, 44(2), 186-199. <http://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2010.09.004>
- Stein, A., Malmberg, L.-E., Sylva, K., Barnes, J., Leach, P., & FCCC team**. (2008). The influence of maternal depression, caregiving, and socioeconomic status in the post-natal year on children's language development. *Child: Care, Health and Development*, 34(5), 603-612. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2008.00837.x>
- Sternberg, R. J., & Grigorenko, E. L. (2002). *The General Factor of Intelligence: How General Is It?* Psychology Press.
- Strauss, R. S. (2000). Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA*, 283(5), 625-632.
- Stromswold, K. (2001). The Heritability of Language: A Review and Metaanalysis of Twin, Adoption, and Linkage Studies. *Language*, 77(4), 647-723.
- Taylor, H. G., Espy, K. A., & Anderson, P. J. (2009). Mathematics deficiencies in children with very low birth weight or very preterm birth. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(1), 52-59. <http://doi.org/10.1002/ddrr.51>
- Teissedre, F., & Chabrol, H. (2004). [A study of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) on 859 mothers: detection of mothers at risk for postpartum depression]. *L'Encéphale*, 30(4), 376-381.
- Testa, M., Quigley, B. M., & Eiden, R. D. (2003). The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development: a meta-analytical review. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 38(4), 295-304.
- Tirosh, E., & Cohen, A. (1998). Language deficit with attention-deficit disorder: a prevalent comorbidity. *Journal of Child Neurology*, 13(10), 493-497.
- Tong, S., Baghurst, P., Vimpani, G., & McMichael, A. (2007). Socioeconomic position, maternal IQ, home environment, and cognitive development. *The Journal of Pediatrics*, 151(3), 284-288, 288.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.020>
- Tozzi, A. E., Bisiacchi, P., Tarantino, V., Chiarotti, F., D'elia, L., De Mei, B., ... Salmaso, S. (2012). Effect of duration of breastfeeding on neuropsychological development at 10 to 12 years of age in a cohort of healthy children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(9), 843-848. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04319.x>
- Trzaskowski, M., Harlaar, N., Arden, R., Krapohl, E., Rimfeld, K., McMillan, A., ... Plomin, R. (2014). Genetic influence on family socioeconomic status and children's intelligence. *Intelligence*, 42(100), 83-88. <http://doi.org/10.1016/j.intell.2013.11.002>
- Turkheimer, E. (2000). Three Laws of Behavior Genetics and What They Mean. *Current Directions in Psychological Science*, 9(5), 160-164. <http://doi.org/10.1111/1467-8721.00084>
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., & Gottesman, I. I. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychological Science*, 14(6), 623-628.
- van der Maas, H. L. J., Dolan, C. V., Grasman, R. P. P. P., Wicherts, J. M., Huizenga, H. M., & Raijmakers, M. E. J. (2006). A dynamical model of general intelligence: the positive manifold of intelligence by mutualism. *Psychological Review*, 113(4), 842-861. <http://doi.org/10.1037/0033-295X.113.4.842>
- van der Waerden, J., Galéra, C., Larroque, B., Saurel-Cubizolles, M.-J., Sutter-Dallay, A.-L., Melchior, M., & EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2015). Maternal Depression Trajectories and Children's Behavior at Age 5 Years. *The Journal of Pediatrics*, 166(6), 1440-1448.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.002>
- Van Naarden Braun, K., Christensen, D., Doernberg, N., Schieve, L., Rice, C., Wiggins, L., ... Yeargin-Allsopp, M. (2015). Trends in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder, Cerebral Palsy, Hearing Loss, Intellectual Disability, and Vision Impairment, Metropolitan Atlanta, 1991–2010. *PLoS ONE*, 10(4). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0124120>
- Verhulst, S. L., Nelen, V., Hond, E. D., Koppen, G., Beunckens, C., Vael, C., ... Desager, K. (2009). Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environmental Health Perspectives*, 117(1), 122-126. <http://doi.org/10.1289/ehp.0800003>
- Violato, M., Petrou, S., Gray, R., & Redshaw, M. (2011). Family income and child cognitive and behavioural development in the United Kingdom: does money matter? *Health Economics*, 20(10), 1201-1225. <http://doi.org/10.1002/hec.1665>

- Visser, C., Houwen, S., Scherder, E. J. A., Moolenaar, B., & Hartman, E. (2007). Motor profile of children with developmental speech and language disorders. *Pediatrics*, 120(1), e158-163. <http://doi.org/10.1542/peds.2006-2462>
- von Wendt, L., Mäkinen, H., & Rantakallio, P. (1984). Psychomotor development in the first year and mental retardation--a prospective study. *Journal of Mental Deficiency Research*, 28 (Pt 3), 219-225.
- Vygotsky, L. (1962). *Thought and language* (Vol. xxi). Cambridge, MA, US: MIT Press.
- Walfisch, A., Sermer, C., Cressman, A., & Koren, G. (2013). Breast milk and cognitive development--the role of confounders: a systematic review. *BMJ Open*, 3(8), e003259. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003259>
- Wallentin, M. (2009). Putative sex differences in verbal abilities and language cortex: a critical review. *Brain and Language*, 108(3), 175-183. <http://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.07.001>
- Wechsler, D. (1939). *The measurement of adult intelligence*. The Williams & Wilkins Company.
- Wechsler, D. (1967, 2002). Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence--3rd edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weiss, E. M., Kemmler, G., Deisenhammer, E. A., Fleischhacker, W. W., & Delazer, M. (2003). Sex differences in cognitive functions. *Personality and Individual Differences*, 35(4), 863-875. [http://doi.org/10.1016/S0191-8869\(02\)00288-X](http://doi.org/10.1016/S0191-8869(02)00288-X)
- Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146-153. <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee548>
- Westerlund, M., Berglund, E., & Eriksson, M. (2006). Can severely language delayed 3-year-olds be identified at 18 months? Evaluation of a screening version of the MacArthur-Bates Communicative Development Inventories. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 49(2), 237-247. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2006\)020](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2006)020)
- Whitehouse, A. J. O., Robinson, M., Li, J., & Oddy, W. H. (2011). Duration of breast feeding and language ability in middle childhood. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 25(1), 44-52. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01161.x>
- Whitehurst, G. J., & Fischel, J. E. (1994). Practitioner review: early developmental language delay: what, if anything, should the clinician do about it? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 35(4), 613-648.
- Wichman, A. L., Rodgers, J. L., & Maccallum, R. C. (2007). Birth order has no effect on intelligence: a reply and extension of previous findings. *Personality & Social Psychology Bulletin*, 33(9), 1195-1200. <http://doi.org/10.1177/0146167207303028>
- Windsor, J., Glaze, L. E., Koga, S. F., & Bucharest Early Intervention Project Core Group. (2007). Language acquisition with limited input: Romanian institution and foster care. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 50(5), 1365-1381. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2007\)095](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2007)095)
- Wolke, D., & Meyer, R. (1999). Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41(2), 94-109.
- Yang, S., Platt, R. W., & Kramer, M. S. (2010). Variation in Child Cognitive Ability by Week of Gestation Among Healthy Term Births. *American Journal of Epidemiology*, 171(4), 399-406. <http://doi.org/10.1093/aje/kwp413>
- Yoshimasu, K., Kiyohara, C., Minami, T., Yoshikawa, N., Kihira, S., Toyonaga, K., ... Wakayama ADHD Study Group. (2009). Maternal smoking during pregnancy and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control study in Japan. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 1(2), 223-231. <http://doi.org/10.1007/s12402-009-0015-1>
- Zeidner, M., & Shani-Zinovich, I. (2011). Do academically gifted and nongifted students differ on the Big-Five and adaptive status? Some recent data and conclusions. *Personality and Individual Differences*, 51(5), 566-570. <http://doi.org/10.1016/j.paid.2011.05.007>
- Zhou, Q., Main, A., & Wang, Y. (2010). The relations of temperamental effortful control and anger/frustration to Chinese children's academic achievement and social adjustment: A longitudinal study. *Journal of Educational Psychology*, 102(1), 180-196. <http://doi.org/10.1037/a0015908>
- Zubrick, S. R., Taylor, C. L., Rice, M. L., & Slegers, D. W. (2007). Late language emergence at 24 months: an epidemiological study of prevalence, predictors, and covariates. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 50(6), 1562-1592. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2007\)106](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2007)106)
- Zwicker, J. G., Yoon, S. W., Mackay, M., Petrie-Thomas, J., Rogers, M., & Synnes, A. R. (2013). Perinatal and neonatal predictors of developmental coordination disorder in very low birthweight children. *Archives of Disease in Childhood*, 98(2), 118-122. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302268>