



**HAL**  
open science

# Alimentation lactée, infections et allergies chez le jeune enfant

Camille Davisse-Paturet

► **To cite this version:**

Camille Davisse-Paturet. Alimentation lactée, infections et allergies chez le jeune enfant. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2020. Français. NNT : 2020UNIP5160 . tel-04189488

**HAL Id: tel-04189488**

**<https://theses.hal.science/tel-04189488v1>**

Submitted on 28 Aug 2023

**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.

# Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de santé publique – ED 393

Centre de Recherche en Epidémiologie et StatistiqueS (CRESS)

Equipe de recherche sur les origines précoces de la santé (EAROH)

## **Alimentation lactée, infections et allergies chez le jeune enfant**

**Par Camille DAVISSE-PATURET**

Thèse de doctorat d'épidémiologie

Dirigée par Blandine de Lauzon-Guillain

Présentée et soutenue publiquement le 21 janvier 2020

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Devant un jury composé de :

Jean-Christophe Rozé	PU-PH, Univ. de Nantes	Rapporteur
Raphaëlle Varraso	CR, INSERM, UVSQ	Rapportrice
Lisa Giovannini-Chami	PU-PH, Univ. de Nice Sophia Antipolis	Examinatrice
Isabelle Momas	PU, Univ. de Paris	Examinatrice
Caroline Roduit	Cheffe de clinique, Centre Christine Khüene	Examinatrice
Blandine de Lauzon-Guillain	DR, INRA, Univ. de Paris	Directrice de thèse



Except where otherwise noted, this work licensed under  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

## LISTE DES ÉLÉMENTS SOUS DROITS

Liste de **tous les éléments retirés** de la version complète de la thèse  
faute d'en détenir les droits

**Document à intégrer dans la version partielle de la thèse**

### Articles, chapitres, entretiens cliniques...

Titre du document	Page(s) dans la thèse
Davisse-Paturet, C., Raheison, C., Adel-Patient, K., Divaret-Chauveau, A., Bois, C., Dufourg, M. N., Lioret, S., Charles, M-A., de Lauzon-Guillain, B. (2019). Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. Pediatr Allergy Immunol, 30(6), 614-623. doi:10.1111/pai.13094	181 à 198 inclus



# Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de santé publique – ED 393

Centre de Recherche en Epidémiologie et StatistiqueS (CRESS)

Equipe de recherche sur les origines précoces de la santé (EAROH)

## **Alimentation lactée, infections et allergies chez le jeune enfant**

**Par Camille DAVISSE-PATURET**

Thèse de doctorat d'épidémiologie

Dirigée par Blandine de Lauzon-Guillain

Présentée et soutenue publiquement le 21 janvier 2020

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Devant un jury composé de :

Jean-Christophe Rozé	PU-PH, Univ. de Nantes	Rapporteur
Raphaëlle Varraso	CR, INSERM, UVSQ	Rapporteuse
Lisa Giovannini-Chami	PU-PH, Univ. de Nice Sophia Antipolis	Examinatrice
Isabelle Momas	PU, Univ. de Paris	Examinatrice
Caroline Roudit	Cheffe de clinique, Centre Christine Khüne	Examinatrice
Blandine de Lauzon-Guillain	DR, INRA, Univ. de Paris	Directrice de thèse



Except where otherwise noted, this is work licensed under  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



**« SAS a toujours raison, même s'il ne te le dit pas correctement »**

**Vieil adage de doctorantes**



**Résumé**

---

L'alimentation du nourrisson est exclusivement lactée durant les premiers mois de vie. Si l'effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis des infections infantiles est avéré, en particulier dans les pays en développement, le lien entre l'allaitement et les allergies est beaucoup moins consensuel. Par ailleurs, la durée d'allaitement étant relativement courte en France, de nombreux nourrissons sont exposés aux préparations infantiles dès les premières semaines. Ainsi, les objectifs de ma thèse étaient d'étudier dans quelle mesure les liens entre l'allaitement et les infections ou les allergies dans l'enfance persistent dans un contexte caractérisé par un allaitement court et de bonnes conditions d'hygiène, de décrire le recours aux différents types de préparations infantiles et d'évaluer si certains composants des préparations infantiles étaient associés aux symptômes allergiques dans les 2 premières années de vie. A partir des données des cohortes de naissance françaises EDEN et ELFE, j'ai pu montrer que, malgré un contexte a priori défavorable, l'allaitement est associé à un risque plus faible d'hospitalisations de longue durée pour infection, d'infections gastro-intestinales et de recours aux antibiotiques dans les premières années de vie. Des associations moins franches étaient également observées entre l'allaitement et un risque plus faible d'otites et d'infections respiratoires dans les 2 premières années de vie et d'eczéma dans la 1<sup>ère</sup> année de vie. Mes travaux ont également mis en évidence la très grande variété des préparations infantiles consommées par les nourrissons non exclusivement allaités en France. Aucun effet protecteur des préparations infantiles avec un label « hypoallergénique » n'a pu être mis en évidence vis-à-vis des symptômes allergiques jusqu'à 2 ans. Par ailleurs, un risque plus élevé de sifflements à 1 an chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie ou d'allergies alimentaires à 2 ans chez les enfants ne présentant pas d'antécédent familial d'allergie a été retrouvé chez les enfants consommant ces préparations à 2 mois, par rapport à ceux consommant une préparation infantile standard. Si mes travaux ne permettent pas d'établir de lien causal, ils soulignent la nécessité de conduire de nouveaux essais randomisés sur des échantillons relativement larges pour mieux comprendre les impacts santé de ces préparations infantiles.

**Mots – clefs** : allaitement, préparation infantile, infection, allergie, cohorte de naissance



*Abstract*

---

During the first months of life, infant feeding is exclusively milk based. While the protective effect of breastfeeding on childhood infections has been clearly established, particularly in developing countries, the link between breastfeeding and allergies remains more controversial. Moreover, as the duration of breastfeeding is relatively short in France, many infants are exposed to infant formula from the first weeks. Thus, the objectives of my thesis were to study the links between breastfeeding and infections or allergies in childhood in a context of short breastfeeding duration and good hygienic conditions, to describe infant formulas used in the first months of life and to assess whether some components of infant formula were associated with allergic symptoms in the first 2 years of life. Using data from two French birth cohorts, EDEN and ELFE, I was able to show that, despite an unfavorable context, breastfeeding is associated with a lower risk of long duration of hospitalizations for infection, episodes of diarrhea and use of antibiotics in the first few years of life. Weaker associations were also observed between breastfeeding and a lower risk of otitis and respiratory infections in the first 2 years of life and eczema in the 1<sup>st</sup> year of life. My work has also highlighted the great variety of infant formula consumed by infants who are not exclusively breastfed. No protective effect of infant formula with a "hypoallergenic" label could be found against allergic symptoms up to 2 years. Moreover, a higher risk of wheezing at 1 year in children with a family history of allergy or food allergy at 2 years in children with no family history of allergy was found in children consuming these formulas at 2 months, compared to those consuming a standard infant formula. If my work does not establish a causal link, it emphasizes the need to conduct new randomized trials on relatively large samples to better understand the health impacts of these infant formulas.

**Keywords:** breastfeeding, infant formula, infection, allergy, birth cohort



## *Remerciements*

---

Loin d'être un exercice individuel, la réalisation d'une thèse est un travail d'endurance en équipe. Je souhaite donc prendre le temps de remercier toutes les personnes qui ont composé, parfois sans consentement éclairé, l'équipe grâce à laquelle ce travail existe aujourd'hui.

Je remercie sincèrement tous les membres du jury pour l'intérêt et le temps qu'ils ont accordés à mes travaux de thèse.

J'aimerais ensuite prendre le temps d'adresser de nombreux remerciements à ma directrice de thèse, Blandine de Lauzon-Guillain. Merci de m'avoir offert, il y a 5 ans, l'opportunité de réaliser le stage qui m'a permis de trouver ma voie professionnelle et un domaine qui me passionne. Merci de m'avoir laissé évoluer à mon rythme dans une atmosphère bienveillante et encourageante. Par la justesse, la rigueur, l'organisation, l'objectivité et l'éthique dont tu fais preuve, j'ai pu réaliser des travaux de recherche passionnants, utiles et rigoureux. Je te remercie également d'avoir trouvé le juste milieu entre relations professionnelle et personnelle et de m'avoir accompagnée ni trop ni pas assez dans mon projet, un peu fou, de devenir mère pendant ma thèse. Le chemin n'a pas été facile et je te remercie d'être restée autant impliquée dans mon travail, même dans les moments où je n'y croyais plus.

Depuis 5 ans maintenant, je partage la vie de l'équipe ORCHAD, devenue EAROH, et souhaite donc remercier Marie-Aline Charles de m'avoir accueillie au sein de son équipe et d'avoir relu avec beaucoup d'attention et d'intérêt tous les travaux scientifiques que je lui ai envoyés. Je remercie également Edith Lesieux-Potier, héroïne de l'ombre, gestionnaire de l'équipe et grande interprète de l'administration française sans qui mes stages et ma thèse auraient été très compliqués. Merci également pour nos discussions du matin et ton soutien sans faille depuis 5 ans. Je remercie les chercheurs de l'équipe, que ce soit pour leur implication dans mes travaux ou pour les sympathiques discussions que nous avons pu avoir. Merci également à Anne pour sa bonne humeur et nos échanges.

Je souhaite également remercier Karine Adel-Patient et Amandine Divaret-Chauveau pour leur implication, leur intérêt, leur motivation et leur soutien. Vous avoir comme co-auteurs de mes papiers a été un véritable moteur.

Un immense merci à Morgane. J'ai énormément appris et muri à ton contact. Ton amitié est l'une des choses les plus précieuses que j'ai reçues pendant ma thèse. Je tiens également à remercier la leader de ma team, Eve, la déesse du karma, Manik, les très patientes avec mes questions de mère névrosée, Aurore et Cécilia, les inséparables et hilarantes, Sabine M et Aminata, ma co-maman et coach CV, Céline S., mon collègue de chasse aux plats Picard, Maxime, et bien sûr Déborah, Morgane, Nino, Claire, Marc-Antoine, Adrien, Juliette, Marion L et Marion T, Manon, Anne-Claire, Jade, Natacha, et tous ces « jeunes » qui ont participé à rendre mes heures de transports quotidiennes supportables.

Pour m'avoir emmenée jusque-là et n'avoir esquissé qu'un discret sourire à l'annonce de ma décision de faire une thèse en épidémiologie, je tiens à remercier mes 2 parents, statisticiens, à qui j'ai répété haut et fort à chaque devoir maison de mathématiques que jamais, ô grand jamais, je ne ferai de statistiques... Je remercie également mes 4 grands-parents pour la fierté et l'intérêt qu'ils n'ont cessés de me témoigner durant 3 ans. Et bien sûr, un énorme merci à mon petit frère Aurélien pour son soutien sans faille depuis des années.

Merci à Sarah, Constance, Vincent, Zoheir, Lisa, Adèle, Marine, Margaux et Céline G. pour leur amitié et tous les moments de décompression offerts dès que j'en avais besoin.

Merci à ma cohorte d'enfants personnelle : Antoine, Nathan, Ervin, Noé, Noa, Savannah, Ethan, Nans, Maxime, Rose, Castille, Nissa, Léane, Ulysse, Nalya, Hector, Adil, Léonard et Lizio. Mon travail a du sens grâce à vous et vos parents.

Enfin, merci à Sébastien, qui partage toutes mes aventures depuis bientôt 6 ans et sans qui cette thèse n'aurait jamais eu lieu, et à Axel, qui me permet de déconnecter chaque jour et dont les sourires ont le pouvoir de tout apaiser.

## *Sommaire*

---

Chapitre 1. Introduction .....	15
I. Epidémiologie des infections et allergies .....	17
II. Alimentation lactée dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie .....	25
III. Alimentation lactée, infections et allergies : état de l'art .....	35
IV. Objectifs.....	46
Chapitre 2. Cohortes et Méthodes .....	49
I. La cohorte mère-enfant EDEN.....	51
II. L'étude ELFE .....	61
Chapitre 3. Allaitement et incidence des infections et symptômes allergiques dans les deux premières années de vie dans l'étude ELFE.....	73
I. Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse .....	75
II. Résumé de l'article 1 : « breastfeeding status and duration and infections, hospitalizations for infections, and antibiotic use in the first two years of life in the ELFE cohort ».....	75
III. Analyses complémentaires .....	99
Chapitre 4. Allaitement et trajectoires longitudinales d'infections et de symptômes allergiques dans la cohorte EDEN .....	113
I. Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse .....	115
II. Résumé de l'article : « breastfeeding initiation or duration and longitudinal patterns of infections up to 2 years and skin rash and respiratory symptoms up to 8 years in the EDEN mother-child cohort » .....	115
Chapitre 5. Descriptif du recours aux préparations infantiles dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie dans l'étude ELFE .....	155
I. Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse .....	157
II. Résumé de l'article : « use of infant formula in the ELFE study: the associations with social and health-related factors » .....	157
Chapitre 6. Préparations infantiles partiellement hydrolysées et eczéma, allergies alimentaires et symptômes respiratoires dans l'étude ELFE.....	177
I. Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse .....	179
II. Résumé de l'article : « Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. ». 179	
Chapitre 7. Discussion .....	201
I. Synthèse et discussion des principaux résultats .....	203
II. Plausibilité biologique .....	213
III. Forces et limites.....	215
IV. Perspectives .....	219
V. Conclusion .....	224
Chapitre 8. Références bibliographiques .....	225



**Liste des figures**

Figure 1.1 : Evolution des taux d'initiation de l'allaitement dans les ENP depuis 1995 (1995, 1998, 2003, 2010, 2016).....	28
Figure 1.2 : Evolution des taux d'allaitement maternel (AM) dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE.....	30
Figure 2.1 : Frise de suivi de la cohorte mère-enfant EDEN .....	52
Figure 2.2 : Représentation graphique du modèle longitudinal d'épisodes de diarrhée dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie.....	60
Figure 2.3 : Frise de suivi de l'étude ELFE .....	63
Figure 3.1 : Sélection des enfants de l'étude ELFE pour l'étude des associations entre allaitement et infections .....	76
Figure 3.2 : Sélection des enfants de l'étude ELFE pour l'analyse des consultations en urgence pour diarrhée/vomissement/déshydratation.....	103
Figure 3.3 : Sélection des enfants de l'étude ELFE pour l'étude des associations entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes allergiques à 1 an et 2 ans .....	107
Figure 4.1 : Sélection des enfants de la cohorte mère-enfant EDEN pour l'étude des associations entre l'allaitement et les infections ou les allergies .....	116

**Liste des tableaux**

Tableau 1.1 : Mesures d'association des méta-analyses, adapté de Lodge & al. 2015 .....	41
Tableau 2.1 : Caractéristiques des populations de l'ENP 2003 et de la cohorte EDEN .....	55
Tableau 2.2 : Valeurs des BIC des modèles longitudinaux d'épisodes de diarrhée dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie.....	57
Tableau 2.3 : Comparaisons des ordres possibles pour le modèle longitudinal retenu d'épisodes de diarrhée dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie .....	58
Tableau 2.4 : Critères statistiques de validation <i>a posteriori</i> d'un modèle issu du GBTM.....	59
Tableau 2.5 : Critères de validation <i>a posteriori</i> des 2 modèles longitudinaux d'épisodes de diarrhée dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie retenus .....	60
Tableau 2.6 : Caractéristiques des populations de l'ENP 2010 et de l'étude ELFE .....	71
Tableau 3.1 : Tests de tendance entre la durée d'allaitement et le nombre et la durée totale d'hospitalisations pour infections dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE ....	100
Tableau 3.2 : Tests de tendance entre la durée d'allaitement et les hospitalisations pour fièvre, infection gastro-intestinale ou bronchiolite dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE .....	100
Tableau 3.3 : Tests de tendance entre la durée d'allaitement et les bronchiolites, les otites et le recours aux antibiotiques dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE .....	101
Tableau 3.4 : Description des consultations en urgence pour diarrhée, vomissement ou déshydratation en fonction de l'allaitement dans l'étude ELFE.....	104
Tableau 3.5 : Associations ajustées entre l'allaitement et les consultations en urgence pour diarrhée, vomissement ou déshydratation dans la 1 <sup>ère</sup> année dans l'étude ELFE .....	105
Tableau 3.6 : Associations ajustées entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes d'eczéma et d'allergie alimentaire à 1 an et 2 ans dans l'étude ELFE .....	108
Tableau 3.7 : Associations ajustées entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes de sifflements et crise d'asthme à 1 an et 2 ans dans l'étude ELFE .....	109



## ***Chapitre 1. Introduction***

---



Les premières années de vie d'un enfant sont bien souvent rythmées par ses visites chez un professionnel de santé. Le code de la Santé Publique stipule que le suivi préventif des enfants comprend 20 examens médicaux obligatoires au cours des 18 premières années de vie dont une dizaine dans la première année de vie. A ces examens médicaux obligatoires peuvent s'ajouter des visites spontanées. Parmi les motifs de ces visites, il y a notamment la fièvre, les problèmes respiratoires, une diarrhée, une éruption cutanée, autant de symptômes qui peuvent être le signe d'une infection ou d'une allergie.

### **I. Epidémiologie des infections et allergies**

#### **1. Infections**

Les maladies infectieuses sont causées par la prolifération néfaste de microorganismes incluant les bactéries, les virus, les champignons ou les parasites. Elles ont la particularité d'être transmissibles entre êtres humains et peuvent causer des épidémies si leur propagation n'est pas contrôlée.

Initiée par la banque mondiale en 1993 (World Bank, 1993) et financée depuis 2010 par la Fondation Bill et Melinda Gates, la Global Burden of Disease Study (GBD study) évalue de manière systématique les problèmes de santé à travers le monde et pour différentes tranches d'âge (Causes of Death Collaborators, 2017). Dans cette étude, les données de méta-analyses ou d'études réalisées dans 195 pays sont relevées et leurs résultats combinés.

Les infections peuvent prendre de nombreuses formes et leurs conséquences peuvent varier d'une simple gêne jusqu'au décès de leur hôte. Parmi les principales causes de mortalité identifiées en 2013 au niveau mondial chez les enfants de moins de 5 ans, les infections des voies respiratoires inférieures arrivaient en première position et les épisodes de diarrhée en cinquième position (Kyu et al., 2016).

### 1) Les infections respiratoires

Les dernières données disponibles de la « GBD study » indiquent que les infections des voies respiratoires inférieures auraient provoqué, en 2016, 5 133 000 hospitalisations parmi la population mondiale des enfants de moins de 5 ans (Troeger et al., 2018). Les infections à pneumocoques étaient les plus fréquentes (44,69 millions d'épisodes), suivies par les infections dues au virus respiratoire syncytial (RSV) (10,74 millions d'épisodes), puis venaient les infections à *Haemophilus influenza B (HiB)* (6,08 millions d'épisodes) et enfin les grippes (5,75 millions d'épisodes). La mortalité par infection respiratoire était majoritairement due aux infections à pneumocoques, suivie des infections à HiB, à RSV et enfin à la grippe.

En France, des statistiques nationales ont permis d'établir que l'épidémie hivernale 2016-2017 de bronchiolites avaient entraîné 8 000 consultations et 45 000 passages aux urgences dont 40% d'hospitalisations chez les enfants de moins de 2 ans (Belchior et al., 2017). Lors de la saison 2018-2019, les bronchiolites représentaient parfois plus de 20% des motifs de passage aux urgences parmi les enfants de moins de 2 ans (Santé Publique France, 2019). Globalement, chaque hiver, près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans présentent une bronchiolite avec 2% à 3% d'hospitalisations parmi les nourrissons de moins de 1 an, et moins de 1% de décès chaque année. La principale étiologie des bronchiolites en France est le RSV.

La « GBD study » fournit également un indice permettant d'évaluer l'impact théorique de l'éviction d'un facteur de risque. Cet indice correspond au nombre d'enfants chez qui le facteur de risque étudié doit être éliminé pour éviter 1 décès par infection respiratoire. Pour la France, en 2016, pour limiter les décès par infection respiratoire, les mesures les plus efficaces semblaient être l'amélioration du recours aux traitements antibiotiques, l'allongement de la durée de l'allaitement exclusif et la prévention le tabagisme passif (Troeger et al., 2018).

## 2) Les épisodes de diarrhée

Les données de la « GBD study » indiquent que, en 2016, le taux de mortalité par diarrhée était de 70,6 décès pour 100 000 enfants âgés de moins de 5 ans (Diarrhoeal Disease Collaborators, 2018). L'étude estimait ainsi à 1,75 [1,52 – 2,02] le nombre moyen d'épisodes de diarrhée par enfant de moins de 5 ans, le rotavirus étant la première cause de mortalité par diarrhée dans cette tranche d'âge. L'étude notait cependant que, depuis l'introduction du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus, la mortalité par diarrhée due à ce virus avait diminué de 7% parmi les enfants de moins de 5 ans dans les pays à haut niveau de revenus.

L'étude européenne REVEAL, menée en 2004 – 2005 et incluant des enfants dijonnais pour la partie française, observait une incidence annuelle de 14,82% de gastro-entérites aiguës et de 4,96% pour les gastro-entérites aiguës dues au rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans (Huet et al., 2008). Cette étude soulignait également que la gravité des symptômes était plus élevée en cas de gastro-entérites aiguës dues au rotavirus. En France, ce vaccin n'est plus recommandé depuis 2015 suite à un avis du Haut Conseil de la Santé Publique (Haut Conseil de la Santé Publique, 2015), en raison du nombre de cas d'invagination intestinale avec évolution défavorable observé suite à cette vaccination.

A partir des données de la « GBD study », la prévention de la cachexie (z-score de poids-pour-taille inférieur à 2 déviations standards) et de la contamination de l'eau ainsi que l'amélioration de l'assainissement global étaient les mesures les plus efficaces pour réduire la mortalité par diarrhée au niveau mondial. En France, les mesures les plus efficaces étaient notamment l'amélioration de la réhydratation orale, l'augmentation de l'allaitement exclusif et la vaccination contre le rotavirus (Diarrhoeal Disease Collaborators, 2018).

La « GBD study » indique également de grandes disparités dans la mortalité et l'incidence des infections en fonction des revenus des pays (Kyu et al., 2016). La France faisant partie des pays à haut niveau de revenus avec un accès facilité à une eau potable contrôlée, un système de soin

universel relativement performant, surtout pour les enfants de moins de 5 ans, et possédant un programme de vaccinations obligatoires, le développement d'infections y est moins propice. Cependant, des épidémies sont constatées chaque année et, même si leur gravité est souvent moindre que dans d'autres pays, les infections ne sont pas anodines pour l'enfant, ses parents et la société.

Les difficultés respiratoires et manifestations gastro-intestinales telle que les vomissements ou les épisodes de diarrhée ne sont pas exclusivement dues à des infections, elles peuvent également être le symptôme d'une allergie.

## **2. Allergies**

Les allergies correspondent à une réaction immunitaire spécifique à des substances exogènes appelées allergènes, normalement sans danger. Il s'agit ainsi d'une réponse immunitaire excessive et inappropriée. Les allergies peuvent résulter d'une exposition à des trophallergènes (aliments par exemple), des pneumallergènes (acariens, pollens par exemple), ou à des xénobiotiques (médicaments, métaux par exemple). Dans tous les cas, les symptômes sont variés, touchant les muqueuses respiratoire (rhume des foins, asthme par exemple), cutanée (eczéma, urticaire par exemple), ou intestinale (épisodes de diarrhée, vomissements par exemple). Les réactions les plus sévères, les chocs anaphylactiques, sont potentiellement mortelles. Les allergies ont une origine génétique, les enfants issus de parents ou d'une fratrie allergique étant plus à risque d'allergie, mais également une origine environnementale (Lau et al., 2002).

### 1) Définitions des allergies d'après la « World Allergy Organization » (WAO)

La WAO définit l'atopie comme une tendance personnelle ou familiale, généralement dans l'enfance ou à l'adolescence, à devenir sensibilisé et produire des anticorps appelés immunoglobuline E (IgE) en réponse à une exposition habituelle à des antigènes (Johansson et

al., 2004). Il existe des allergies non IgE-médiées mais le terme d'atopie ne doit pas être utilisé pour les définir.

La WAO définit l'asthme comme une inflammation chronique des voies respiratoires. Cette inflammation peut causer une récurrence d'épisodes de sifflements et de toux, ainsi que la sensation d'être à bout de souffle ou d'avoir la poitrine qui se resserre. Ces symptômes sont habituellement associés à une diminution au moins partiellement réversible, spontanément ou avec des médicaments, du passage de l'air dans les voies respiratoires. Cette inflammation entraîne également une augmentation de la réactivité des voies respiratoires à un certain nombre de stimuli. L'asthme est dit allergique lorsqu'il est médié par des mécanismes immunologiques comme par exemple les mécanismes à IgE. On peut dans ce cas parler d'asthme IgE-médié. Mais l'asthme peut également être non-allergique. Pour les enfants de moins de 36 mois, la Haute Autorité de Santé (HAS) définit l'asthme du nourrisson comme « tout épisode dyspnéique avec râles sibilants, qui s'est produit au moins 3 fois depuis la naissance et cela quel que soit l'âge de début, la cause déclenchante et l'existence ou non d'une atopie » (Société Pédiatrique de Pneumologie & Allergologie, 2009). Les symptômes de la bronchiolite pouvant correspondre à cette définition, des bronchiolites fréquentes dans les deux premières années de vie pourraient relever plus d'un phénomène allergique que d'un phénomène infectieux.

Pour la WAO, les inflammations locales de la peau doivent être regroupées sous le terme commun de dermatite. Les symptômes généralement reconnus sous le nom d'eczéma (eczéma atopique - dermatite atopique) ne correspondraient pas à une unique maladie mais à une association de différentes pathologies ayant en commun certaines caractéristiques. Il convient d'utiliser préférentiellement le terme d'eczéma.

Enfin, la WAO préconise le terme d'allergie alimentaire lorsque des mécanismes immunologiques, IgE-médié ou non IgE-médié, sont mis en évidence dans le cadre d'une hypersensibilité alimentaire (Johansson et al., 2004).

## 2) Prévalence des allergies en Europe et en France

### i. En Europe

#### *Allergies alimentaires*

EuroPrevall est un programme européen reposant sur une cohorte de naissance européenne dont l'objectif principal était d'établir les prévalences des allergies alimentaires chez l'enfant en Europe (Keil et al., 2010). Les cas d'allergies étaient validés par un test de provocation oral en double aveugle contre placebo qui correspond au « gold-standard » des tests diagnostic pour les allergies. Entre octobre 2005 et février 2010, EuroPrevall a recruté 12 049 nourrissons et leur famille dans 9 pays européens (Allemagne, Espagne, Grèce, Islande, Italie, Lituanie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni) (McBride et al., 2012). Cette étude mettait en évidence une prévalence brute d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) de 0,54% (0,74% après la prise en compte des enfants éligibles mais non testés par un test de provocation oral en double aveugle avec placebo, des enfants ayant réagi au placebo ou avec des résultats incertains et des perdus de vue) (Schoemaker et al., 2015). L'incidence moyenne des allergies à l'œuf était, quant à elle, de 1,23% à 2 ans (Xepapadaki et al., 2016).

#### *Symptômes respiratoires et eczéma*

L'étude EuroPrevall a également permis d'estimer la prévalence des sifflements au cours de la deuxième année de vie, qui variait de moins de 2% à Lodz (Pologne) et Vilnius (Lituanie) à 13,1% à Southampton (Royaume-Uni) et 17,2 % à Reykjavik (Islande) (Selby et al., 2018).

Débutée en 1991 et achevée en 2012, l'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) avait pour objectif de développer des mesures environnementales et un suivi de l'asthme, des rhinites allergiques et de l'eczéma afin de constituer une base de référence pour la construction d'interventions visant à réduire le fardeau des maladies allergiques et non allergiques chez l'enfant. En Europe, les données de 39 centres répartis dans 15 pays (Albanie,

Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Estonie, Finlande, Géorgie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Suède, Ukraine) ont permis d'estimer des prévalences d'asthme, de rhinite allergique et d'eczéma rapportées par les parents d'enfants âgés de 6 à 7 ans au début des années 2000. Les prévalences d'asthme variaient de 5% en Albanie à 21% au Royaume Uni. Les prévalences de rhinites allergiques variaient de 3% en Lituanie à 13% en Pologne. Les prévalences d'eczéma variaient de 2% en Géorgie à 22% en Suède (Asher et al., 2006).

ii. En France

*Allergies alimentaires*

Concernant les allergies alimentaires, un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est paru fin 2018 (Anses, 2018). Cet avis rappelle la nécessité d'un test de provocation orale pour la validation d'un diagnostic d'allergie et souligne l'absence d'étude de prévalence utilisant des données issues de ces tests. L'avis rapporte néanmoins les données d'études permettant d'évoquer un « ordre de grandeur » de la prévalence des allergies alimentaires en France. Parmi les études citées dans ce rapport, un certain nombre fournissait des informations concernant la prévalence des sensibilisations aux aliments ou des allergies alimentaires chez l'enfant. Ainsi, parmi 6 672 enfants âgés de 9 à 11 ans, habitant Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg ou Reims, 2,1% des parents rapportaient des symptômes d'allergies alimentaires chez leur enfant, 1,9% des enfants avaient un test cutané positif pour au moins un allergène alimentaire et étaient donc considérés comme sensibilisés et 0,1% avaient des symptômes rapportés par les parents et étaient considérés comme sensibilisés (Penard-Morand et al., 2005). Dans une étude menée à Toulouse, à partir des données rapportées par les parents de 2 716 enfants âgés de 2 à 14 ans, la prévalence des allergies alimentaires chez l'enfant était estimée à 6,7% (Rance et al., 2005). Les prévalences par tranche d'âge étaient de 4,0% parmi les 2 – 5 ans, 6,8% parmi les 6 – 10

ans et 3,4% parmi les 11 – 14 ans. Dans le cadre de la troisième étude individuelle nationale de consommation alimentaire, parmi 2 084 enfants âgés de 0 à 17 ans, une prévalence de 4,2% d'intolérances ou allergies alimentaires était observée (Anses, 2017). Dans la cohorte de naissance PARIS, parmi les 1 860 enfants ayant participé à un examen clinique à 18 mois, 12,3% étaient sensibilisés (présence d'IgE dans le sang) à au moins un allergène alimentaire (Gabet et al., 2016), sans que la réactivité clinique ne soit confirmée par test de provocation orale.

### *Symptômes respiratoires*

Concernant les allergies respiratoires, parmi les 6 672 enfants âgés de 9 à 11 ans habitant Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg ou Reims, 9,8% des parents rapportaient un asthme chez leur enfant et 20% une rhinite allergique (Penard-Morand et al., 2005). Les enquêtes nationales de santé en milieu scolaire permettent également d'approcher la prévalence des allergies respiratoires en France. Pour les classes de CM2 et troisième, les données recueillies provenaient des entretiens avec les enfants et des examens menés par le médecin ou infirmier de l'Education Nationale et du carnet de santé. Pour les classes de grande section de maternelle, il était demandé aux parents d'accompagner leur enfant afin de répondre aux questions du médecin ou infirmier de l'Education Nationale lors de l'entretien. Ainsi, parmi 7 677 élèves de CM2 pendant l'année scolaire 2007 – 2008, 14,4% déclaraient avoir eu de l'asthme au cours de leur vie et 9,0% avaient eu recours à un traitement dans les 12 derniers mois (Delmas et al., 2014). Parmi 7 116 élèves de troisième pendant l'année scolaire 2008 – 2009, 15,7% déclaraient avoir eu de l'asthme au cours de leur vie et 8,6% avaient eu recours à un traitement dans les 12 derniers mois (Delmas et al., 2014). Parmi 17 564 élèves de grande section de maternelle pendant l'année scolaire 2012 – 2013, 11,0% des parents rapportaient un asthme chez leur enfant et 11,0% un recours à un traitement dans les 12 derniers mois (Delmas

et al., 2017). Enfin, dans la cohorte PARIS, parmi les 1 860 enfants ayant participé à un examen clinique à 18 mois, 2,3% étaient sensibilisés à au moins un pneumallergène (Gabet et al., 2016).

L'impact des infections et des allergies sur la qualité de vie du jeune enfant et de sa famille n'est pas anodin. Il convient donc d'adopter des stratégies efficaces de prévention de ces maladies. Parmi tous les facteurs de risque des allergies, l'un de ceux sur lesquels il est possible d'intervenir est l'alimentation. Avant la naissance, l'alimentation de l'embryon puis du fœtus se fait via le cordon ombilical. Après la naissance, l'alimentation débute par une phase exclusivement lactée suivie d'une phase majoritairement lactée accompagnée d'une diversification progressive jusqu'à ce que l'alimentation diversifiée prenne le pas sur l'alimentation lactée et que le jeune enfant puisse partager les mêmes repas que sa famille. Dans le cadre de ma thèse, j'ai choisi de me focaliser sur cette première phase d'alimentation *ex utero* qu'est l'alimentation lactée.

## II. Alimentation lactée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie

### 1. Allaitement

#### 1) Définition

L'allaitement correspond au fait de nourrir un nourrisson avec du lait de femme, que celui-ci soit issu de la mère biologique ou d'un lactarium. Il existe plusieurs types d'allaitement en fonction du degré d'exclusivité de celui-ci.

Selon les définitions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en cas d'allaitement exclusif, l'enfant ne consomme que du lait maternel, exception faite des solutions de réhydratation orale, gouttes, vitamines, minéraux ou autres médicaments. L'enfant ne doit pas consommer de préparation infantile, d'aliments solides ou semi-solides, de lait en dehors du

lait de femme, d'eau, de boisson dérivée d'eau (tisanes par exemple) ou de jus de fruits (World Health Organization, 2007). La définition de l'allaitement prédominant est une variante plus souple de celle de l'allaitement exclusif puisqu'elle autorise la consommation d'eau, de boisson dérivée d'eau, de jus de fruits ainsi que de liquides rituels. En revanche, l'enfant ne doit toujours pas consommer de préparations infantiles, d'aliments solides ou semi-solides ni de lait en dehors du lait de femme (World Health Organization, 2007).

Lorsqu'un enfant consomme à la fois du lait maternel et une préparation infantile, le terme d'allaitement mixte est traditionnellement employé.

### 2) Recommandations

L'OMS recommande un allaitement exclusif dans les 6 premiers mois de vie (World Health Organization, 2013). Cependant, le bureau Européen de l'OMS précise que l'allaitement est recommandé de manière exclusive pendant les 6 premiers mois de vie ou au moins les 4 premiers mois (World Health Organization, 2003).

Le comité de nutrition de la société européenne de pédiatrie, de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition a indiqué en 2009 qu'un allaitement exclusif d'environ 6 mois était un but souhaitable et que, parmi les enfants allaités, l'introduction d'aliments solides ou liquides, autres que le lait maternel ou les préparations infantiles, ne devait pas avoir lieu avant 17 semaines de vie ni être retardée au-delà de 26 semaines (Agostoni et al., 2008).

En France, la société française de pédiatrie soutient la recommandation de l'OMS encourageant un allaitement exclusif pendant les 6 premiers mois de vie (Turck et al., 2013). La Politique Nationale Nutrition Santé 2017 – 2021 ne propose pas de recommandation de durée mais insiste sur la promotion d'un environnement favorable à l'allaitement (dispositions relatives au travail, adaptation des lieux publics, communication, surveillance des incitations détournées,...) (Haut Conseil de la Santé Publique, 2017). En revanche, le « guide nutrition de la naissance à trois ans », fascicule destiné au grand public adapté du Programme National Nutrition Santé (PNNS)

2001 – 2005, comprend les phrases suivantes : « L'allaitement maternel est recommandé de façon exclusive jusqu'à 6 mois, et au moins jusqu'à 4 mois pour un bénéfice santé. Mais, même de plus courte durée, l'allaitement reste toujours recommandé. » (Groupe de travail « Guides alimentaires du Programme national nutrition-santé», 2004) (Ministère de l'emploi et de la Solidarité, 2001).

### 3) Contexte français de l'allaitement

Dans un rapport de l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE) daté du 1<sup>er</sup> octobre 2009, la France était en avant-dernière position concernant le pourcentage d'enfants ayant reçu du lait maternel au cours leur vie vers le milieu des années 2000 (OECD Family database, 2009). En 2016, dans un état des lieux de l'allaitement au niveau mondial, notamment en termes de durée et d'exclusivité, la France faisait partie des 3 pays présentant un taux d'initiation de l'allaitement inférieur à 80% et des pays présentant les taux d'allaitement à 1 an les plus bas (Victora et al., 2016).

#### i. Initiation de l'allaitement en France

En ce qui concerne l'initiation de l'allaitement en France, les enquêtes nationales périnatales (ENP) fournissent régulièrement depuis 1995 le pourcentage de nourrissons allaités à la sortie de la maternité (Figure 1.1) (Blondel et al., 2017).



Figure 1.1 : Evolution des taux d'initiation de l'allaitement dans les ENP depuis 1995 (1995, 1998, 2003, 2010, 2016)

En 20 ans, les taux d'initiation de l'allaitement, toutes définitions confondues, ont augmenté de plus de 20% et plus de la moitié des nouveau-nés du territoire français sont allaités à la maternité.

En ce qui concerne les objectifs nationaux, le PNNS couvrant la période 2011-2015 proposaient 2 objectifs concernant l'initiation de l'allaitement : augmenter de 15% au moins, en 5 ans, le pourcentage d'enfants allaités à la naissance et augmenter de 25% au moins, en 5 ans, la part des nourrissons allaités à la naissance bénéficiant d'un allaitement exclusif (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2011). Au regard des enquêtes nationales périnatales de 2010 et 2016, ces objectifs ne sont pas atteints et une diminution du pourcentage de nourrissons allaités à la maternité est même observée. Ainsi, même si une nette progression des taux d'initiation de l'allaitement est observée depuis 1995, elle ne semble pas complètement acquise.

Depuis 1991, l'OMS émet et actualise des recommandations sur la protection, la promotion et l'encouragement de l'allaitement maternel dans les structures d'accueil de mères et de nouveau-

nés (World Health Organization, 2017). Parmi ces recommandations, l'initiative « Hôpital ami des bébés » permet de labelliser les structures respectant les recommandations de l'OMS (World Health Organization et al., 2009). Aujourd'hui, en France, seules 40 maternités publiques et privées sont labellisées, représentant ainsi 7% (58 000) naissances par an (IHAB France). Pourtant, la Politique Nationale Nutrition Santé 2017-2021 (Haut Conseil de la Santé Publique, 2017) suggère que la promotion de ce label et des pratiques qu'il encourage pourrait être une stratégie efficace dans l'amélioration des taux d'initiation de l'allaitement en France.

### ii. Durée de l'allaitement en France

La seconde problématique liée à l'allaitement en France concerne sa durée. Dans les objectifs du PNNS 2011-2015 figurait celui d'allonger de 2 semaines, en 5 ans, la durée médiane de l'allaitement (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2011).

Jusqu'au début des années 2010, il n'existait aucune étude permettant d'évaluer la durée de l'allaitement au niveau national. Au niveau régional, la durée médiane d'allaitement variait de 8 semaines à 13 semaines dans les années 90 (Labarere et al., 2001; Lelong et al., 2000).

L'étude ELFE, dont la méthodologie sera détaillée plus tard, a permis pour la première fois d'évaluer la durée de l'allaitement chez les enfants nés en 2011 en France métropolitaine. Ainsi, la figure 1.2 met en évidence une diminution rapide des taux d'allaitement au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie. Parmi les mères ayant allaité leur nourrisson, la durée médiane de l'allaitement était de 17 semaines (Wagner et al., 2015).

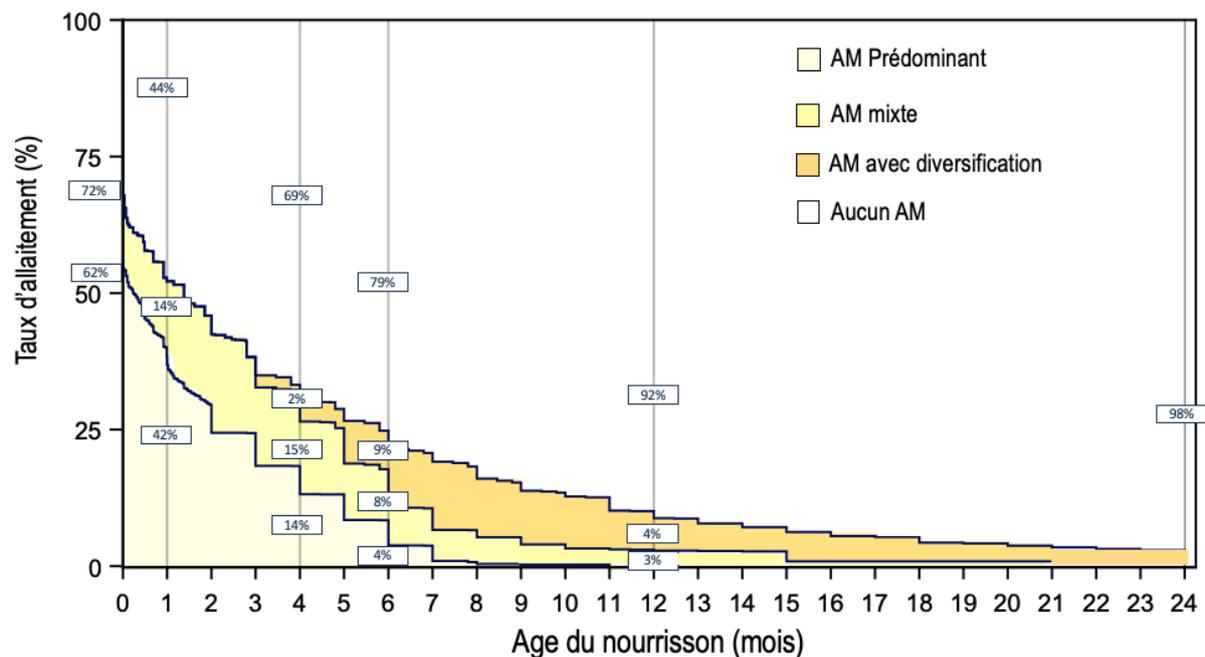


Figure 1.2 : Evolution des taux d'allaitement maternel (AM) dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE

L'étude EPIFANE, menée en 2012, montrait une décroissance similaire des taux d'allaitement dans la première année de vie (Salanave et al., 2015). Dans cette étude, parmi les mères ayant allaité leur nourrisson, la durée médiane de l'allaitement était de 15 semaines.

Même si la situation de l'allaitement en France s'est améliorée au cours des dernières décennies, la part des nourrissons allaités reste en dessous des recommandations nationales et mondiales. Ainsi, la très grande majorité des nourrissons reçoit des préparations infantiles au cours des 6 premiers mois de vie (Wagner et al., 2015), dont 33,2% exclusivement dès la naissance (Blondel et al., 2017).

## 2. Préparations infantiles

### 1) Règlements

En dehors du lait maternel, seules les préparations pour nourrissons et les préparations de suite sont adaptées aux besoins nutritionnels des nourrissons. Les premières répondent aux besoins des nourrissons dans les premiers mois de vie, lorsque leur alimentation est exclusivement lactée. Les secondes répondent aux besoins des nourrissons lorsque leur alimentation

commence à se diversifier. Elles représentent alors l'élément liquide principal de ce nouveau mode d'alimentation. Dans le cadre de ma thèse, ces deux types de préparations sont regroupés sous le terme de « préparations infantiles ».

Au niveau européen, les préparations infantiles sont soumises réglementairement à la directive 2006/141/CE qui sera remplacée par le règlement délégué (UE) 2016/127 en 2020 pour la majorité des préparations infantiles ou en 2021 pour les préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines. Ce règlement fixe le cadre de leur composition nutritionnelle ainsi que celui des informations figurant sur l'emballage, notamment les allégations de santé.

L'une de ces allégations porte sur la prévention des allergies aux protéines du lait et la directive 2006/141/CE autorise la mention de cette allégation sous conditions :

- De la disponibilité de données objectives et vérifiées scientifiquement comme preuves des propriétés alléguées,
- Que la quantité de protéines immunoréactives reste inférieure à 1% des substances azotées dans la préparation,
- Qu'une information précisant que ce produit ne doit pas être donné à des nourrissons allergiques aux protéines intactes figure sur la boîte,
- Et que l'administration de la préparation par voie orale ne provoque pas de réaction de sensibilisation chez les animaux auxquels les protéines intactes à la base de la préparation pour nourrissons ont été administrées.

Certaines préparations infantiles rentrent dans le cadre réglementaire des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales si elles s'adressent à des nourrissons souffrant d'une maladie diagnostiquée, d'un trouble ou d'un état de santé particuliers qui les empêchent ou ne leur permet que très difficilement de satisfaire leurs besoins nutritionnels avec d'autres denrées alimentaires. Leur composition nutritionnelle est encadrée par les règlements (UE) 609/2013 et

2016/127. Les préparations infantiles « anti-régurgitations » ou à destination des enfants avec une APLV sont ainsi considérées comme des denrées destinées à des fins médicales spéciales.

## 2) Recommandations

Le lait maternel étant l'alimentation de référence pour les nourrissons, peu de recommandations existent pour orienter les professionnels de santé ou les parents dans le choix d'une préparation infantile.

Pour la prévention des allergies chez l'enfant, l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) recommande l'utilisation d'une préparation infantile à base d'hydrolysats de protéines dans les 4 premiers mois de vie chez les nourrissons présentant des antécédents familiaux d'allergie. Cette préparation infantile doit avoir une efficacité démontrée dans la prévention des allergies (Muraro, Halcken, et al., 2014). En France, ces préparations correspondent aux préparations infantiles portant le label « hypoallergénique » ou « HA », qui sont à base de protéines partiellement hydrolysées. Ainsi le « guide nutrition de la naissance à trois ans » mentionne qu'en cas d'antécédent familial d'allergie chez les parents ou dans la fratrie du nourrisson, la préparation infantile utilisée doit de préférence être une préparation infantile hypoallergénique (Groupe de travail « Guides alimentaires du Programme national nutrition-santé», 2004). Cependant, dans un avis du 12 juin 2019 relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 0 à 3 ans, l'Anses souligne que l'efficacité de ces préparations infantiles est controversée et rappelle qu'elles ne conviennent pas aux nourrissons présentant une APLV (Anses, 2018, 2019).

Pour la prise en charge des allergies alimentaires chez le nourrisson non-exclusivement allaité, l'EAACI mentionne que, pour choisir une préparation infantile adaptée, il est nécessaire de prendre en compte l'âge du nourrisson, le type d'allergie alimentaire, l'historique des réactions cliniques, les apports nutritionnels et le rapport coût – efficacité (Muraro, Werfel, et al., 2014). Les préparations infantiles à base de protéines partiellement hydrolysées ne sont notamment

pas adaptées aux nourrissons présentant une APLV. Parmi les solutions envisageables, l'EAACI mentionne que les préparations infantiles à base de protéines du lait de vache ayant subi une hydrolyse poussée et présentant une hypoallergénicité documentée peuvent être recommandées en premier choix pour le traitement de l'APLV. Les préparations infantiles à base d'acides aminés peuvent ensuite être recommandées lorsque les préparations infantiles à base d'hydrolysats extensifs de protéines du lait de vache ne sont pas tolérées (Muraro, Werfel, et al., 2014). En revanche, l'EAACI ne recommande pas les préparations infantiles à base de protéines de soja avant l'âge de 6 mois ou en présence de symptômes gastro-intestinaux, quel que soit l'âge d'apparition de ces symptômes. Entre 6 mois et 1 an, l'utilisation des préparations infantiles à base de protéines de soja peut être envisagée au cas par cas (Muraro, Werfel, et al., 2014). En ce qui concerne les préparations infantiles à base de protéines de riz, l'EAACI souligne la nécessité d'études supplémentaires pour pouvoir les comparer aux préparations infantiles à base d'hydrolysats extensifs de protéines du lait de vache ou de protéines de soja.

Dans son avis de 2019, l'Anses rappelle que, bien que les préparations infantiles à base de protéines de soja aient été conçues pour les nourrissons allergiques aux protéines du lait de vache, 10% à 14% des nourrissons allergiques aux protéines du lait de vache sont également allergiques aux protéines de soja (Anses, 2019; Koletzko et al., 2012). L'Anses met également en garde les utilisateurs vis-à-vis de la teneur en phytates et en isoflavones de ces préparations infantiles. En accord avec les recommandations de l'EAACI, l'Anses déconseille donc l'utilisation de ces préparations chez les nourrissons de moins de 6 mois. Elle recommande également de ne pas utiliser ces préparations en première intention chez le nourrisson de plus de 6 mois présentant une APLV.

En ce qui concerne les régurgitations, le « guide nutrition de la naissance à trois ans » indique que les préparations infantiles « anti – régurgitation » sont épaissies et conçues pour limiter les rejets modérés de lait après le repas (Groupe de travail « Guides alimentaires du Programme

national nutrition-santé», 2004). L'épaississement de ces préparations infantiles est obtenu par adjonction d'amidon ou de caroube (Anses, 2019).

### 3) Utilisation en population générale

Bien que les préparations infantiles soient très utilisées dans les pays industrialisés et que la gamme des produits disponibles soit assez large, les nourrissons non-exclusivement allaités sont généralement considérés comme un groupe homogène et le recours aux différents types de préparations infantiles est très peu décrit.

Récemment, un tel descriptif a été réalisé aux Etats-Unis en s'appuyant sur les données de la « National Health And Nutrition Examination Survey » et notamment des 1 744 nourrissons âgés de 1 an ou moins, participant à l'étude entre 2003 et 2010 (Rossen et al., 2015). Plus de 81,0% des nourrissons de l'étude consommaient des préparations infantiles ou du lait non humain (lait de vache, de chèvre, de soja, ...) au cours de leur 1<sup>ère</sup> année de vie. Les différents types de préparations infantiles étaient classés de la manière suivante : préparations standards à base de protéines du lait de vache, préparations à base de protéines de soja, préparations spéciales (à destination de nourrissons prématurés, présentant un reflux gastro-œsophagien, une phénylcétonurie, une APLV ou une allergie aux protéines de soja) et préparations à base d'hydrolysats partiels de protéines ou à teneur réduite en lactose. Parmi les enfants consommant des préparations infantiles, 68,9% consommaient une préparation à base de protéines du lait de vache, 11,6% consommaient une préparation à base de protéines de soja, 6,3% consommaient une préparation spéciale et 5,3% consommaient une préparation à base d'hydrolysats partiels de protéines ou à teneur réduite en lactose.

La description de la situation française a fait partie de mes travaux de thèse et sera présentée dans le cinquième chapitre du présent manuscrit.

Après avoir abordé le contexte épidémiologique des infections et des allergies et décrit la situation de l'alimentation lactée en France, je vous propose d'étudier la façon dont ces problématiques sont liées d'après la littérature actuelle.

### III. **Alimentation lactée, infections et allergies : état de l'art**

#### **1. L'essai randomisé PROBIT**

##### 1) Description de l'essai

PROBIT (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial) est un essai contrôlé randomisé multicentrique débuté vers la fin des années 90 en Biélorussie, où la situation économique et environnementale à ce moment-là équivalait à celle de l'Amérique du Nord et de l'Europe de l'Ouest dans les années 60 – 70. Il s'agit du seul essai contrôlé randomisé disponible sur l'allaitement. La randomisation de l'allaitement n'étant pas acceptable éthiquement, l'intervention de l'essai consistait à implémenter l'initiative « hôpital ami des bébés » de l'UNICEF dans certaines maternités de Biélorussie désignées aléatoirement (groupe intervention), les autres maternités (groupe contrôle) ayant pour consigne de poursuivre les pratiques en vigueur à l'époque (Patel et al., 2014). Les objectifs primaires étaient notamment d'observer l'impact de l'intervention sur la durée et l'exclusivité de l'allaitement, les infections gastro-intestinales et respiratoires et l'eczéma atopique chez le jeune enfant. L'essai s'est secondairement penché sur l'impact de l'intervention sur la croissance de l'enfant ou encore sur des symptômes allergiques tel que les sifflements, l'asthme, le rhume des foins ou les éruptions cutanées périodiques. Les 31 maternités du territoire étaient randomisées dans 2 groupes, 15 dans le groupe contrôle et 16 dans le groupe intervention. L'essai a recruté 17 046 paires mère – enfant entre juin 1996 et décembre 1997.

## 2) Impact de l'intervention sur la durée d'allaitement

A 3, 6, 9 mois et 1 an, les pourcentages de nourrissons allaités étaient systématiquement plus élevés dans le groupe intervention (Kramer et al., 2001). L'allaitement exclusif était également plus répandu dans le groupe intervention (43,3% et 7,9% à 3 et 6 mois respectivement) que dans le groupe contrôle (6,4% et 0,6% à 3 et 6 mois respectivement).

## 3) Impact de l'intervention sur les infections

Dans la première année, les nourrissons du groupe intervention présentaient moins d'infections gastro-intestinales (OR = 0,60 [0,40 – 0,91]) que les nourrissons du groupe contrôle (Kramer et al., 2001). Aucune différence n'était observée pour les infections respiratoires. La comparaison des nourrissons allaités exclusivement jusqu'à 3 mois puis en allaitement mixte aux nourrissons allaités exclusivement pendant au moins 6 mois, faisait apparaître un risque plus faible d'infections gastro-intestinales entre 3 et 6 mois dans le groupe des nourrissons allaités exclusivement au moins 6 mois (Kramer et al., 2003). L'essai souligne donc un effet protecteur de l'allaitement dans la survenue des infections gastro-intestinales au cours de la première année de vie.

## 4) Impact de l'intervention sur les allergies

Les nourrissons du groupe intervention présentaient moins d'eczéma (OR = 0,54 [0,31 – 0,95]) et moins d'éruptions cutanées (OR = 0,56 [0,38 – 0,81]) que les nourrissons du groupe contrôle dans la 1<sup>ère</sup> année de vie. La comparaison des nourrissons allaités exclusivement jusqu'à 3 mois puis en allaitement mixte aux nourrissons allaités exclusivement pendant au moins 6 mois ne montrait pas de différence dans l'incidence de l'eczéma atopique ou des sifflements récurrents ( $\geq 2$ ) dans la 1<sup>ère</sup> année de vie (Kramer et al., 2003). A l'âge de 6,5 ans, 13 889 enfants étaient toujours suivis. Les parents étaient interrogés sur la survenue de sifflements, d'asthme, de symptômes de rhume des foins, d'éruptions cutanées périodiques et d'eczéma chez leur enfant au moyen des questionnaires validés de l'étude ISAAC. Des tests cutanés étaient également

réalisés pour différents allergènes : acariens, chat, pollen de bouleau, herbes du Nord et le champignon *Alternaria*. Aucune différence dans la survenue des symptômes allergiques ou dans les résultats des tests cutanés n'était observée entre les groupes intervention et contrôle (Kramer et al., 2007).

Ainsi, les résultats de l'essai PROBIT souligne un effet protecteur de l'allaitement sur le risque d'eczéma ou d'éruption cutanée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie mais pas au-delà et une absence d'effet de l'allaitement sur les infections respiratoires et symptômes allergiques.

## 2. Allaitement et infections

### 1) Infections respiratoires

En 2013, l'OMS publiait une revue systématique associée à des méta-analyses sur les bénéfices de l'allaitement sur la mortalité attribuable aux épisodes de diarrhée et aux infections respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans (Horta et al., 2013). Malgré des différences entre études dans sa catégorisation, l'allaitement était associé à un risque plus faible d'infections respiratoires. Ainsi, l'allaitement était associé à un risque plus faible d'hospitalisation pour infections respiratoires (Risque Relatif (RR) [IC 95%] = 0,43 [0,33 – 0,55]). Cette association restait significative quelles que soient les catégories d'allaitement étudiées mais était plus marquée lorsque les enfants allaités étaient comparés aux enfants non allaités (RR [IC 95%] = 0,33 [0,24 – 0,46]). L'allaitement était également associé à un risque plus faible de décès par infection respiratoire (RR [IC 95%] = 0,30 [0,16 – 0,56]) et d'infections des voies respiratoires inférieures (RR [IC 95%] = 0,68 [0,60 – 0,77]). Cette méta-analyse incluait des études provenant de pays à faible niveau de revenus comme à haut niveau de revenus et observait une association entre allaitement et risque plus faible d'infections respiratoires dans les 2 situations. Une autre revue systématique associée à une méta-analyse publiée à la même époque sur les liens entre allaitement et infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez les enfants

de moins de 5 ans (Jackson et al., 2013) mettait en évidence que, dans les pays ayant un bas niveau de revenus, une non-initiation de l'allaitement et un allaitement exclusif de moins de 4 mois étaient associés à un risque plus élevé d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures (OR [IC 95%] = 2,7 [1,7 – 4,4] pour une non-initiation d'allaitement exclusif, OR [IC 95%] = 2,8 [1,0 – 7,7] pour une non-initiation de l'allaitement et OR [IC 95%] = 2,6 [1,6 – 4,4] pour un allaitement exclusif de moins de 4 mois). Dans les pays ayant un haut niveau de revenus, les associations n'étaient pas significatives.

Des travaux menés plus récemment dans la cohorte néerlandaise Generation R (Tromp et al., 2017) confirment qu'un allaitement d'au moins 6 mois est associé à un risque plus faible d'infection des voies respiratoires inférieures après ajustement sur les facteurs de confusion tels que l'exposition de l'enfant au tabac, le sexe, le mode de garde, l'âge gestationnel, le rang dans la fratrie ou les antécédents parentaux d'asthme et d'atopie (OR [IC 95%] = 0,71 [0,51 – 0,98]).

## 2) Otites

En 2015, une revue systématique associée à une méta-analyse étudiait les associations possibles entre l'allaitement et les otites aiguës de l'oreille moyenne dans les 2 premières années de vie d'une part, et au-delà d'autre part (Bowatte et al., 2015). Les 24 études retenues pour la revue étaient toutes d'origine européenne ou nord-américaine. Quelle que soit la définition de l'allaitement utilisée, la méta-analyse mettait en évidence une association protectrice de l'allaitement vis-à-vis de la survenue d'otites moyennes aiguës dans les 2 premières années de vie mais pas après l'âge de 2 ans. Un allaitement exclusif pendant les 6 premiers mois de vie présentait la mesure d'association la plus forte (OR= 0,57 [0,44 – 0,75]) mais un allaitement plus long ou tout simplement l'initiation de l'allaitement étaient également associés à un risque plus faible d'otites dans les 2 premières années de vie (OR= 0,67 [0,59 – 0,76] et OR= 0,67 [0,56 – 0,80], respectivement).

Cette revue systématique était intégrée à une revue de la littérature plus large ayant rassemblé 6 revues systématiques et non-systématiques et 9 articles originaux, qui concluait également à une association entre l'allaitement et un risque plus faible d'otites dans l'enfance (Korvel-Hanquist et al., 2017). Un allaitement de plus de 6 mois était associé à un risque plus faible d'otites pendant les 6 premières années de vie. Un allaitement de plus de 6 mois ainsi qu'un allaitement exclusif semblait préférable à un allaitement de plus courte durée ou non-exclusif. L'introduction de préparations infantiles avant l'âge de 6 mois était associée à un risque plus élevé d'otites. La revue soulignait une grande hétérogénéité entre les études, certaines rapportant des associations positives et d'autres des associations négatives très fortes. Cependant les études les plus robustes méthodologiquement mettaient en évidence une association négative entre l'allaitement et la survenue d'otites, allant dans le sens d'un potentiel effet protecteur de l'allaitement.

### 3) Épisodes de diarrhée

Dans la revue systématique associée à des méta-analyses de l'OMS parue en 2013, l'allaitement était associé à un risque plus faible d'épisodes de diarrhée parmi les enfants de moins de 5 ans, malgré les différences entre études dans la catégorisation de l'allaitement (Horta et al., 2013). Cette association négative entre allaitement et survenue d'épisodes de diarrhée était retrouvée quel que soit l'âge de l'enfant pris en compte (<5 ans, <6 mois ou >6 mois) ou les catégories d'allaitement considérées. Dans les pays présentant un bas niveau de revenus, l'allaitement est plus répandu dans les familles les plus défavorisées qui sont également plus à risque d'infections, ce qui peut entraîner une sous-estimation du potentiel effet protecteur de l'allaitement sur les infections. A l'inverse, dans les pays à haut niveau de revenus, l'allaitement est plus répandu parmi les familles les plus favorisées qui sont également moins à risque d'infections, ce qui peut entraîner une surestimation du potentiel effet protecteur de l'allaitement sur les infections. Cependant, bien que la majorité des études retenues pour la

méta-analyse portant sur les nourrissons de 6 mois ou moins provenait de pays à bas niveau de revenus, des associations entre allaitement et survenue d'épisodes de diarrhée étaient tout de même mises en évidence, renforçant la probabilité d'un effet protecteur de l'allaitement sur la survenue d'épisodes de diarrhée.

Une étude menée plus récemment parmi 70 511 enfants de la cohorte mère-enfant norvégienne MoBa a également montré qu'un allaitement de 6 mois ou moins était associé à un risque plus élevé d'hospitalisations pour gastro-entérite dans les 18 premiers mois de vie, par rapport à un allaitement d'au moins 1 an (Stordal et al., 2017).

### **3. Allaitement et allergies**

#### **1) Revue systématique et méta-analyse de l'OMS**

En 2015, lors d'une évaluation des bénéfices de l'allaitement dans la survenue des allergies demandée par l'OMS, les résultats étaient mitigés (tableau 1.1) (Lodge et al., 2015). Pour cette méta-analyse, l'asthme n'était évalué qu'à partir de 5 ans pour limiter la confusion possible entre de l'asthme et des sifflements persistants d'origine virale. L'allaitement était associé à un risque plus faible de survenue d'asthme chez l'enfant de plus de 5 ans. L'allaitement était également associé à un risque plus faible de rhinite allergique dans les 5 premières années de vie et d'eczéma dans les 2 premières mais pas à la survenue d'allergie alimentaire, ni à la survenue de rhinite allergique après l'âge de 5 ans. Par ailleurs, l'association entre l'allaitement et l'asthme ou l'eczéma n'était plus significative lorsque les méta-analyses étaient restreintes aux pays ayant un haut niveau de revenus.

Tableau 1.1 : Mesures d'association des méta-analyses, adapté de Lodge &amp; al. 2015

	Effectifs	OR méta-analyse	Qualité des études
<i>Asthme 5 - 18 ans</i>			
Allaité versus jamais allaité	341 684	0,88 [0,82 - 0,95]	Très basse
Allaités exclusivement 3-4 mois versus moins	16 773	0,89 [0,71 - 1,11]	Basse
Allaitement plus long versus plus court	391 238	0,90 [0,84 - 0,97]	Basse
<i>Eczéma ≤ 2 ans</i>			
Allaités exclusivement 3-4 mois versus moins	12 865	0,74 [0,57 - 0,97]	Très basse
Allaitement plus long versus plus court	62 166	0,95 [0,85 - 1,07]	Basse
<i>Rhinite allergique ≤ 5 ans</i>			
Allaitement plus long versus plus court	5 954	0,79 [0,63 - 0,98]	Non évaluée
<i>Rhinite allergique &gt; 5 ans</i>			
Allaitement plus long versus plus court	317 696	1,05 [0,99 - 1,12]	Basse
<i>Allergies alimentaires ≤ 5 ans</i>			
Allaitement plus long versus plus court	41 084	1,07 [0,92 - 1,24]	Basse
<i>Allergies alimentaires &gt; 5 ans</i>			
Allaitement plus long versus plus court	19 794	1,08 [0,73 - 1,58]	Basse

## 2) Revues systématiques en vue de l'actualisation des recommandations américaines

Dans le cadre de l'actualisation des recommandations nutritionnelles aux Etats-Unis, le Département de l'Agriculture et le Département de la Santé et des Services Sociaux américains ont commandé des revues systématiques sur les pratiques d'alimentation lactée et les allergies alimentaires, les rhinites allergiques, la dermatite atopique et l'asthme au cours de la vie (Gungor et al., 2019) afin d'évaluer le niveau de preuve concernant chaque effet bénéfique potentiel du lait humain sur les maladies allergiques dans différentes tranches d'âge. Le terme de lait humain était intentionnellement choisi pour inclure l'allaitement au sein comme au biberon. Cependant, pour des raisons de clarté, j'utiliserai le terme allaitement et non lait humain pour présenter les résultats de ces revues.

Dans cette revue systématique, les données ont été jugées insuffisantes pour évaluer l'association entre allaitement et allergies alimentaires, quelle que soit la tranche d'âge étudiée. Les données ont également été jugées insuffisantes pour évaluer l'association entre allaitement et rhinites allergiques chez les enfants de moins de 2 ans, les adolescents et les adultes. En revanche, chez les enfants de plus de 2 ans, les données ont été jugées insuffisantes pour évaluer

l'association entre l'initiation de l'allaitement et les rhinites allergiques mais un allaitement plus long n'était pas associé aux rhinites allergiques avec un niveau de preuve limité.

L'asthme des enfants de moins de 2 ans n'était pas évalué dans le cadre de cette revue.

L'allaitement était associé à un risque plus faible d'asthme chez l'enfant de plus de 2 ans avec un niveau de preuve modéré. A l'adolescence, les données étaient insuffisantes pour évaluer l'association entre l'initiation de l'allaitement et l'asthme mais un allaitement plus long était associé à un risque plus faible d'asthme avec un niveau de preuve modéré. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'association entre l'allaitement et l'asthme à l'âge adulte.

Chez les enfants de moins de 2 ans, les associations retrouvées entre allaitement et dermatite atopique avaient un niveau de preuve jugé trop incertain pour conclure. Chez les enfants de plus de 2 ans, l'allaitement n'était pas associé aux dermatites atopiques avec un niveau de preuve limité. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'association entre allaitement et dermatite atopique à l'adolescence et l'âge adulte.

#### **4. Préparations infantiles et infections**

Concernant les liens entre préparations infantiles et infections, les préparations infantiles sont souvent considérées comme un groupe homogène et évaluées indirectement, par rapport à l'allaitement, sous les termes d'allaitement mixte ou non-initiation de l'allaitement.

Il n'existe, à ma connaissance, aucune étude ayant évalué directement l'effet des différents types de préparations infantiles dans la survenue d'infections pendant l'enfance.

#### **5. Préparations infantiles et allergies**

##### **1) L'essai randomisé GINI**

La German Infant Nutrition Intervention est un essai contrôlé randomisé en double aveugle ayant pour but d'évaluer l'efficacité préventive de différents types de préparations infantiles à

base d'hydrolysats de protéines du lait de vache dans la survenue des allergies chez des enfants ayant des antécédents familiaux d'allergie. Il s'agit du plus large essai étudiant notamment les préparations infantiles à base de protéines partiellement hydrolysées et le développement des allergies. Les préparations infantiles utilisées dans l'essai étaient comparées à une préparation infantile standard à base de protéines du lait de vache intactes. Elles étaient fournies pendant les 4 premiers mois de vie, lorsque le nourrisson n'était pas ou plus exclusivement allaité. Trois types de préparations infantiles ont été étudiés : la première préparation était constituée d'hydrolysats partiels de protéines du lactosérum, la seconde était constituée d'hydrolysats extensifs de protéines du lactosérum et la dernière était constituée d'hydrolysats extensifs de caséines. Les symptômes allergiques étudiés incluaient la dermatite atopique, l'urticaire allergique et les allergies alimentaires avec manifestation gastro-intestinale. Ces symptômes étaient étudiés individuellement mais également ensemble, rassemblés sous le terme de manifestation allergique.

Parmi les 2 252 nourrissons randomisés, 1 249 ont eu recours aux préparations infantiles de l'essai et 945 étaient inclus dans l'analyse per protocole à 1 an (von Berg et al., 2003).

L'utilisation d'une préparation infantile à base d'hydrolysats extensifs de caséines était associée à un risque plus faible de manifestation allergique à 1 an. L'utilisation d'une préparation infantile à base d'hydrolysats partiels ou extensifs de protéines du lactosérum était associée à une réduction du risque de dermatite atopique à l'âge de 1 an. Ces résultats concernant la dermatite atopique persistaient à l'âge de 3, 6 et 10 ans (von Berg et al., 2013; von Berg et al., 2008; von Berg et al., 2007). Aucun résultat portant spécifiquement sur l'urticaire allergique ou les allergies alimentaires n'a été rapporté dans le cadre de cet essai.

## 2) Revues systématiques et méta-analyses

En 2014, un récapitulatif des revues existantes et une revue systématique des essais publiés après ces revues étaient proposés dans le journal de la société européenne de pédiatrie, de

gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition (Vandenplas et al., 2014). Ce travail concluait que certaines préparations infantiles à base d'hydrolysats extensifs de caséine ou d'hydrolysats partiels de protéines du lactosérum étaient appropriées pour réduire le risque d'allergie chez les nourrissons non-exclusivement allaités présentant des antécédents familiaux d'allergie. Cependant, les auteurs soulignaient les différences existantes entre les préparations infantiles disponibles sur le marché et celles étudiées dans les essais et recommandaient donc l'utilisation d'une préparation infantile ayant une innocuité et une efficacité prouvées. Ils indiquaient également l'impossibilité de recommander l'utilisation de ces préparations infantiles chez des nourrissons ne présentant pas d'antécédents familiaux d'allergie en raison de l'absence d'étude dans ce groupe.

En 2016, une revue systématique commandée par la « UK Food Standard Agency » concluait à la nécessité de réviser les recommandations concernant le recours aux préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines pour la prévention des allergies chez les nourrissons non-exclusivement allaités présentant des antécédents familiaux d'allergie (Boyle et al., 2016). Les résultats n'apportaient aucune preuve cohérente à l'appui de ces recommandations mais soulignaient des preuves de biais de publication, de biais méthodologiques et de conflits d'intérêt dans les essais menés sur cette problématique et pris en compte dans la revue systématique.

En 2017, insistant sur l'importance d'évaluer chaque préparation infantile de chaque fabricant individuellement, une méta-analyse actualisée, non associée à une revue, s'est focalisée spécifiquement sur les préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines du lactosérum d'un unique fabricant. Les auteurs concluaient à l'existence de preuves à l'appui de l'utilisation de ces préparations infantiles comme alternative aux préparations infantiles standard dans la prévention du risque allergique et en particulier de l'eczéma (Szajewska et al.,

2017). Ils soulignaient cependant un niveau de preuve faible et la nécessité de mieux identifier les nourrissons les plus à même de tirer profit de ces préparations infantiles.

En 2018, une revue systématique Cochrane s'est intéressée à l'effet préventif des préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines sur le risque de développer de l'asthme, une dermatite ou un eczéma, un rhume des foins ou une allergie alimentaire pendant l'enfance (Osborn et al., 2018). Parmi 102 articles évalués comme éligibles, 16 essais randomisés ou quasi-randomisés étaient inclus dans les méta-analyses. L'exposition aux préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines était abordée à très court terme, pendant les 3 à 4 premiers jours de vie, et à plus long terme, pendant les premiers mois de vie. Pour l'exposition à long terme, plusieurs comparaisons étaient faites en fonction du type de préparations infantiles utilisées dans le groupe intervention et dans le groupe contrôle mais également en fonction des antécédents familiaux d'allergie, du design des essais et du risque de biais dans ceux-ci.

En ce qui concerne l'exposition à très court terme, 2 essais étaient inclus dans la comparaison des enfants recevant des préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines à ceux recevant du lait humain pasteurisé ou une préparation infantile standard. Les méta-analyses ne mettaient pas en évidence de différence dans la survenue des manifestations allergiques telles que l'asthme, l'eczéma, les allergies alimentaires et les APLV dans les 2 à 3 premières années de vie. Le niveau de preuve apporté par ces 2 essais était considéré comme très bas.

En ce qui concerne l'exposition à long terme, les manifestations allergiques les plus étudiées étaient l'incidence des maladies allergiques dans la petite enfance (8 essais, 2 852 nourrissons), la prévalence de l'asthme pendant l'enfance (3 essais, 1 229 nourrissons), l'incidence de l'eczéma dans la petite enfance (9 essais, 2 896 nourrissons), la prévalence de la rhinite allergique pendant l'enfance (2 essais, 357 nourrissons), les allergies alimentaires (2 essais, 479 nourrissons) et les APLV (1 étude, 338 nourrissons). Certaines des méta-analyses en sous-groupe observaient des différences significatives. L'utilisation prolongée d'une préparation

infantile à base d'hydrolysats extensifs de protéines, par rapport à une préparation infantile standard, était ainsi associée à une prévalence plus faible d'eczéma dans l'enfance. L'utilisation prolongée d'une préparation infantile à base d'hydrolysats extensifs, par rapport à une préparation infantile à base d'hydrolysats partiels, était également très faiblement associée à une incidence plus faible d'allergie alimentaire dans la petite enfance. L'utilisation exclusive prolongée d'une préparation infantile à base d'hydrolysats, tous types confondus, de protéines, par rapport à une préparation standard, était associée à une incidence plus faible d'allergies dans la petite enfance et l'enfance. L'utilisation exclusive prolongée d'une préparation infantile à base d'hydrolysats, tous types confondus, de protéines par rapport à une préparation standard, dans des essais avec des mesures réalisées à l'aveugle, était associée à une prévalence plus faible d'eczéma dans l'enfance. L'utilisation d'une préparation infantile à base d'hydrolysats extensifs de caséines, par rapport à une préparation infantile standard, était associée à une incidence plus faible d'allergies dans l'enfance et notamment une incidence et une prévalence plus faibles d'eczéma. Néanmoins, la méta-analyse globale ne mettait en évidence aucune association entre l'exposition prolongée à une préparation infantile à base d'hydrolysats de protéines, quel que ce soit le type étudié, et les manifestations allergiques. Le niveau de preuve des essais utilisés pour ces méta-analyses était très bas pour toutes les manifestations allergiques. Cette revue systématique concluait donc à un niveau de preuve insuffisant pour soutenir l'utilisation de préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines, quel que ce soit le type étudié, dans la prévention des maladies allergiques parmi les nourrissons non-exclusivement allaités.

#### IV. Objectifs

L'objectif général de ma thèse est d'étudier dans quelle mesure l'alimentation lactée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie est associée à la survenue d'infections ou de symptômes allergiques dans les premières années de vie en France. Le contexte français combine des taux d'allaitement bas et

de bonnes conditions d'hygiène. On pourrait donc se demander si l'allaitement en France est associé à un risque plus faible d'infections dans la petite enfance. De plus, puisque les taux d'allaitement français sont si bas, le recours aux préparations infantiles est fréquent mais les déterminants du choix d'un type de préparation infantile n'ont à ce jour pas été étudiés. Enfin, au vue des résultats concernant les préparations infantiles hypoallergéniques, il serait intéressant de voir si le recours à ces préparations, en conditions réelles d'utilisation, est associé à un risque plus faible d'allergies dans l'enfance. Après avoir présenté les deux cohortes sur lesquelles repose mon travail de thèse, je présenterai les 4 articles issus de ce travail. Les deux premiers portent sur les associations entre l'allaitement et les infections ainsi que les manifestations allergiques dans l'enfance. Le troisième article fait l'état des lieux du recours aux différents types de préparations infantiles en France. Enfin, le quatrième article porte sur les liens entre l'utilisation de préparations infantiles avec un label hypoallergénique et les symptômes allergiques dans les 2 premières années de vie. Dans un dernier chapitre, je discuterai les résultats de mes différents travaux et présenterai leurs perspectives en termes de recherche mais également en termes de santé publique.



## *Chapitre 2. Cohortes et Méthodes*

---



## **I. La cohorte mère-enfant EDEN**

En s'appuyant sur l'hypothèse des origines développementales de la santé émise par David Barker (Barker, 1990, 2007), l'étude des déterminants pré et postnatals de la santé et du développement de l'enfant (EDEN) est une cohorte française, prospective, bi-centrique, menée en population générale. Son objectif est d'étudier le développement et la santé de l'enfant au travers de plusieurs axes tels que la croissance, la santé, l'environnement, le comportement ou encore l'alimentation (Heude et al., 2016).

### **1. Inclusion et consentement**

Le recrutement des mères s'est fait entre 2003 et 2006 au sein des maternités des hôpitaux universitaires de Nancy et Poitiers. Toutes les femmes majeures, enceintes de moins de 24 semaines d'aménorrhées (SA), se présentant dans l'une de ces 2 maternités, pouvaient participer sauf en cas de grossesse multiple, de diabète pré-gestationnel connu, d'impossibilité de parler, comprendre ou lire le français ou de déménagement hors de la région prévu dans les 3 ans. Parmi les 3 758 femmes éligibles, 2 002 femmes (53%), dont 1 034 à Nancy et 968 à Poitiers ont accepté de participer à l'étude.

### **2. Ethique et financements**

La participation des mères à la cohorte était volontaire et un consentement écrit était recueilli à l'inclusion ainsi qu'à la naissance de l'enfant. Les pères donnaient également leur consentement à la naissance de l'enfant. La cohorte a reçu l'approbation du Comité d'Ethique du Kremlin Bicêtre ainsi que celle de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) le 12 décembre 2012.

L'étude est financée notamment par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), qui en est le promoteur, l'Université Paris 11, la Fondation pour la Recherche

Médicale (FRM), l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) ainsi que par des subventions françaises et européennes listées sur le site internet dédié à la cohorte (<http://eden.vjf.inserm.fr>).

### 3. Suivi

Parmi les 2 002 femmes enceintes incluses initialement, 95 ont retiré leur consentement au cours de leur grossesse, 8 nouveau-nés avaient un poids de naissance manquant et 117 n'ont pas eu d'examen médical. Au final, 1 899 nouveau-nés étaient inclus dans la cohorte. Le suivi pré et postnatal s'est opéré à l'aide d'examens cliniques, de prélèvements biologiques et de questionnaires adressés aux parents complétés soit en face-à-face par des sages-femmes spécialement formées soit en auto-administration (Figure 1).

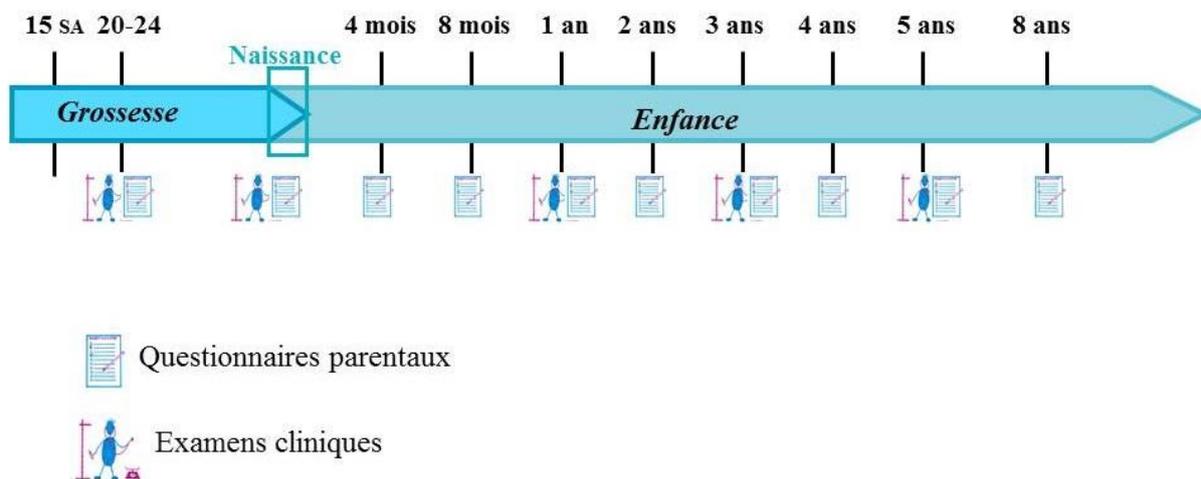


Figure 2.1 : Frise de suivi de la cohorte mère-enfant EDEN

### 4. Données recueillies

#### 1) Alimentation lactée

L'alimentation lactée de l'enfant a été recueillie à l'aide des questionnaires adressés aux parents à la maternité, 4 mois, 8 mois, 1 an et 2 ans. Chacun des questionnaires proposés à partir de 4 mois portait sur la période écoulée depuis le dernier questionnaire. A chaque questionnaire, les parents pouvaient rapporter le cas échéant la date exacte d'arrêt de l'allaitement, jusqu'à 5

préparations infantiles différentes avec leur durée d'utilisation et l'âge d'introduction des aliments autres que le lait maternel ou les préparations infantiles.

Le calcul des durées d'allaitement, toutes définitions confondues et prédominant, a été réalisé en amont de ma thèse (Betoko et al., 2013). Au cours des analyses de ma thèse, les durées d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, ont principalement été utilisées en classes pour comparer une initiation à une absence d'allaitement et pour comparer des durées de moins d'1 mois et de 1 à < 4 mois à une durée  $\geq 4$  mois. Les durées d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, ont néanmoins été utilisées en continu pour l'étude de la linéarité des associations entre allaitement et infections ou symptômes allergiques.

## 2) Infections et symptômes allergiques

Les rhumes/rhinopharyngites et épisodes de diarrhée ont été recueillis dans les questionnaires adressés aux parents à 4 mois, 8 mois et 1 an. Les otites et bronchites/bronchiolites ont été recueillies à 4 mois, 8 mois, 1 an et 2 ans. Les parents avaient la possibilité d'indiquer si leur enfant avait présenté ces symptômes et, le cas échéant, le nombre de fois entre 1, 2 et 3 ou plus.

La survenue d'une éruption cutanée qui démange et disparaît par intermittence et celle de sifflements dans la poitrine ont été recueillies à chaque questionnaire parental à partir du suivi à 8 mois. La survenue de crises d'asthme a quant à elle été recueillie à partir du suivi à 1 an.

Grâce à la méthode « group-based trajectory modeling » qui sera détaillée un peu plus loin dans ce chapitre, j'ai pu modéliser l'évolution dans le temps de ces infections et symptômes allergiques à l'aide de trajectoires.

## 3) Autres caractéristiques de santé

Les antécédents d'asthme, d'eczéma, de rhinite allergique et d'allergie alimentaire du père, de la mère et des membres de la fratrie ont été recueillis à l'inclusion. Un enfant de la cohorte était considéré comme à risque d'allergie, c'est-à-dire ayant des antécédents familiaux d'allergie,

lorsqu'au moins un de ses parents ou membre de sa fratrie présentait l'un de ces symptômes allergiques.

Le tabagisme pendant la grossesse a été recueilli à l'inclusion puis à l'accouchement. Si la mère déclarait avoir fumé pendant sa grossesse à l'un de ces 2 temps de suivi, le tabagisme maternel pendant la grossesse était considéré positif.

Le mode d'accouchement (césarienne ou voie basse), l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhées (SA) et le sexe de l'enfant ont été extraits du dossier obstétrical à la naissance.

#### 4) Caractéristiques sociodémographiques

Le centre de recrutement, le diplôme maternel le plus élevé obtenu, le revenu mensuel familial et l'âge de la mère à la naissance de son premier enfant ont été recueillis à l'inclusion.

Le nombre d'accouchements antérieurs renseignés dans le dossier obstétrical à la maternité (nombre de grossesse de 22 SA ou plus, sans compter les interruptions médicales de grossesse et en comptant un accouchement par enfant pour les grossesses multiples) a permis la définition du statut primipare ou multipare de la mère.

Les informations concernant le mode de garde recueillies à 4 mois, 8 mois et 1 an ont permis le calcul de l'âge d'entrée en collectivité. Le mode de garde était considéré comme collectif lorsque le nombre d'enfants gardés avec l'enfant EDEN était supérieur à 2 ou lorsque l'enfant était accueilli dans une crèche collective, familiale ou halte-garderie. L'âge d'entrée en collectivité était catégorisé comme suit : avant 4 mois, entre 4 et 8 mois, entre 8 mois et 1 an ou jamais pendant la première année.

L'âge de la diversification alimentaire a été calculé en amont de ma thèse à partir des questionnaires parentaux complétés à 4 mois, 8 mois et 1 an (Betoko et al., 2013). Dans le cadre de mes analyses, je l'ai catégorisé comme suit :  $\leq 4$  mois, après 4 mois mais avant 6 mois,  $\geq 6$  mois.

## 5. Caractéristiques de la population à la naissance

En comparaison avec l'Enquête Nationale Périnatale de 2003 (Blondel et al., 2012) réalisée au niveau national en population générale, la cohorte EDEN comporte plus de femmes ayant un niveau d'étude supérieur au baccalauréat, moins de naissances prématurées (avant 37 SA) et moins de césariennes (Tableau 2.1).

**Tableau 2.1 : Caractéristiques des populations de l'ENP 2003 et de la cohorte EDEN**

	ENP 2003 % (n)	EDEN % (n)
<b>Caractéristiques parentales</b>		
<i>Recrutement à Poitiers (n=1 899)</i>	Non applicable	49% (936)
<i>Âge maternel (n=14 228 / n=1 899)</i>		
< 25 ans	19% (2 703)	16% (299)
De 25 à 29 ans	33% (4 695)	35% (667)
De 30 à 34 ans	32% (4 553)	33% (635)
> 34 ans	16% (2 277)	16% (298)
<i>Niveau d'étude (n=13 736 / n=1 884)</i>		
≤ Lycée	57% (7 830)	46% (874)
> Lycée	43% (5 906)	54% (1 010)
<i>Tabagisme pendant la grossesse (n=13 143 / n=1 847)</i>	21% (2 760)	26% (484)
<i>Primipare (n=14 258 / n=1 896)</i>	43% (6 131)	44% (843)
<b>Caractéristiques de l'enfant</b>		
<i>Naissance prématurée (&lt;37 SA, n=14 832 / n=1 899)</i>	7% (1 027)	6% (107)
<i>Césarienne (n=14 729 / n=1 895)</i>	20% (2 939)	16% (299)

## 6. Approche longitudinale des infections et symptômes allergiques : le « group-based trajectory modeling »

Proposé par Daniel Nagin et Kenneth Land en 1993 pour étudier l'existence de « carrières criminelles » (Daniel S. Nagin et al., 1993), puis révisée et discutée ensuite (D. Nagin, 2005; D. S. Nagin et al., 2010), le « group-based trajectory modeling » (GBTM) permet de modéliser l'évolution dans le temps d'un paramètre. L'hypothèse de cette méthode repose sur l'existence d'un groupe d'individus non directement identifiable au sein d'une population, ayant une évolution similaire du paramètre étudié. En modélisant les trajectoires possibles d'évolution

dans le temps du paramètre étudié à l'aide de polynômes, le GBTM identifie ces groupes latents d'individus qui peuvent ensuite être utilisés comme outil statistique.

Dans la cohorte mère-enfant EDEN, le recueil fréquent et sur plusieurs années des infections et des symptômes allergiques permettait la modélisation de trajectoires d'infections et de symptômes allergique, apportant ainsi une approche innovante à l'étude des associations entre l'alimentation lactées, les infections et les allergies.

L'un des intérêts majeurs du GBTM est qu'il ne nécessite pas d'hypothèse *a priori* sur la population d'étude. Il permet également de représenter graphiquement les différentes évolutions possibles d'un paramètre ce qui en facilite l'appréciation. En revanche, la définition du nombre de trajectoires et du degré des polynômes appropriés pour les modéliser nécessite un équilibre entre le respect de critères statistiques *a posteriori* et la pertinence des trajectoires modélisées compte-tenu des connaissances sur le paramètre.

#### 1) Nombre de trajectoires

Afin de déterminer le nombre de trajectoires adéquat pour modéliser les évolutions temporelles d'un paramètre, il est nécessaire de comparer plusieurs modèles entre eux en commençant par un modèle simple, ne contenant qu'un seul groupe, puis en augmentant progressivement le nombre de groupes. Lors de cette étape, un polynôme d'ordre 2 est appliqué à chaque modèle. Le critère statistique utilisé pour comparer 2 modèles entre eux est le critère d'information bayésien ou BIC. Afin de promouvoir une certaine parcimonie, un modèle plus complexe est sélectionné uniquement si son BIC est nettement supérieur. Pour considérer que 2 modèles sont différents, il est nécessaire que la différence de leurs BIC multipliée par 2 soit supérieure à 10 (Jones et al., 2001). Le choix d'un modèle doit également faire l'objet d'une validation graphique. En effet, l'ajout d'une trajectoire supplémentaire ou l'utilisation d'un polynôme d'ordre plus élevé peut parfois maximiser le BIC mais n'apporter aucune information supplémentaire quant à l'interprétation du paramètre étudié.

Ainsi, si je prends l'exemple de la modélisation longitudinale des épisodes de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, j'ai tout d'abord modélisé 4 modèles ayant de 2 à 5 groupes d'individus en utilisant des polynômes de degré 2 (tableau 2.2).

**Tableau 2.2 : Valeurs des BIC des modèles longitudinaux d'épisodes de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie**

	<b>BIC</b>	<b>2ΔBIC entre 2 modèles successifs</b>
<i>Modèle A - 2 groupes d'ordre 2</i>	-4226,98	
<i>Modèle B - 3 groupes d'ordre 2</i>	-4213,84	26,28
<i>Modèle C - 4 groupes d'ordre 2</i>	-4217,93	-8,18
<i>Modèle D - 5 groupes d'ordre 2</i>	-4227,15	-18,44

Les modèles B et C ne pouvant être considérés différents d'après la différence de leurs BIC respectifs, le modèle B aurait dû être considéré, dans la mesure où il est plus parcimonieux. Néanmoins, j'ai choisi de garder le modèle C car il permettait de distinguer les nourrissons n'ayant jamais eu d'épisode de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie des nourrissons ayant uniquement eu des épisodes précoces (< 4 mois).

## 2) Ordre des polynômes

Une fois le nombre de trajectoires le plus pertinent pour le paramètre étudié défini, il faut déterminer la forme de celles-ci et donc l'ordre de leur polynôme. L'ordre maximum des polynômes pouvant être appliqué aux trajectoires du modèle retenu dépend du nombre de points de suivi. Ainsi, dans la cohorte mère-enfant EDEN, je disposais de 3 à 4 points de suivi pour les infections et de 5 à 7 points de suivi pour les symptômes allergiques. L'ordre maximum des polynômes pouvant s'appliquer à ces données variait donc de 2 à 6. La comparaison des BIC peut également être utilisée pour comparer 2 modèles ayant le même nombre de trajectoires mais des polynômes de degré différent.

Pour les épisodes de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, 3 points de suivi étaient disponibles, les ordres des polynômes des trajectoires pouvaient donc aller jusqu'à 2. Un résumé des BIC des modèles testés pour ce type d'infections est présenté dans le tableau 2.3.

**Tableau 2.3 : Comparaisons des ordres possibles pour le modèle longitudinal retenu d'épisodes de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie**

	BIC	2ΔBIC
<i>Modèle C.1 - 4 groupes d'ordre 1 1 1 1</i>	-4227,63	19,4
<i>Modèle C.2 - 4 groupes d'ordre 1 1 1 2</i>	-4240,35	44,84
<i>Modèle C.3 - 4 groupes d'ordre 1 1 2 1</i>	-4231,32	26,78
<i>Modèle C.4 - 4 groupes d'ordre 1 2 1 1</i>	-4231,32	26,78
<i>Modèle C.5 - 4 groupes d'ordre 2 1 1 1</i>	-4231,32	26,78
<i>Modèle C.6 - 4 groupes d'ordre 1 1 2 2</i>	-4234,95	34,04
<i>Modèle C.7 - 4 groupes d'ordre 1 2 2 1</i>	-4214,99	5,88
<i>Modèle C.8 - 4 groupes d'ordre 2 2 1 1</i>	-4252,42	68,98
<i>Modèle C.9 - 4 groupes d'ordre 2 1 1 2</i>	-4234,95	34,04
<i>Modèle C.10 - 4 groupes d'ordre 2 1 2 1</i>	-4234,95	34,04
<i>Modèle C.11 - 4 groupes d'ordre 1 2 1 2</i>	-4234,95	34,04
<i>Modèle C.12 - 4 groupes d'ordre 1 2 2 2</i>	-4240,64	45,42
<i>Modèle C.13 - 4 groupes d'ordre 2 1 2 2</i>	-4218,68	1,5
<i>Modèle C.14 - 4 groupes d'ordre 2 2 1 2</i>	-4218,68	1,5
<i>Modèle C.15 - 4 groupes d'ordre 2 2 2 1</i>	-4214,24	7,38
<i>Modèle C - 4 groupes d'ordre 2 2 2 2</i>	-4217,93	REF

Le modèle C.15, avec 4 trajectoires d'ordre 2-2-2-1, présentait un BIC légèrement plus élevé que le modèle C, avec 4 trajectoires d'ordre 2-2-2-2, mais la différence n'était pas significative et les graphiques associés à ces modèles étaient en tous points identiques. J'ai donc ensuite comparé leurs critères de validation *a posteriori*.

### 3) Validation *a posteriori* du modèle

La moyenne de probabilité postérieure (average posterior probability, AvePP), l'adéquation entre la prévalence réelle (P) et estimée ( $\pi$ ), et les cotes de classification correcte (odds of correct classification, OCC) sont les critères énoncés par Daniel Nagin pour procéder à la validation *a posteriori* du modèle choisi (D. Nagin, 2005).

L'AvePP<sub>j</sub> est la moyenne des probabilités des individus attribués au groupe j d'appartenir à ce groupe j. Un modèle est considéré bon lorsqu'elle est supérieure à 0,7, ce qui signifie que 70% des individus attribués au groupe j appartiennent effectivement à ce groupe. L'AvePP<sub>j</sub> correspond donc à la proportion d'individus correctement classés.

La prévalence réelle (P) correspond à la prévalence observée après avoir attribué à chaque individu la trajectoire à laquelle il avait la plus forte probabilité d'appartenir. La prévalence estimée ( $\pi$ ) est fonction des probabilités estimées d'appartenance aux trajectoires.

Dans le cas idéal où tous les individus de la population seraient correctement attribués à une trajectoire (AvePP = 1), les probabilités réelle et estimée seraient égales. Un modèle adéquat doit donc minimiser la différence entre ces probabilités.

Les cotes de classification correcte permettent d'estimer l'apport de la méthode du maximum de vraisemblance pour classer les individus par rapport à une classification fondée sur la prévalence estimée :  $OCC_j = [AvePP_j / (1 - AvePP_j)] / [\pi_j / (1 - \pi_j)]$

Le numérateur de la cote de classification correcte correspond à la cote d'être bien classé selon le maximum de vraisemblance. Le dénominateur de la cote de classification correcte correspond quant à lui à la cote d'être bien classé selon la prévalence estimée. Un modèle est estimé adéquat lorsque cette cote de classification correcte est > 5, c'est-à-dire que la méthode du maximum de vraisemblance classe 5 fois mieux les individus que la prévalence estimée.

Les critères de validation *a posteriori* du modèle choisi par GBTM sont résumés dans le tableau 2.4, d'après un exemple tiré de la thèse d'Eve Reynaud (Reynaud, 2017).

**Tableau 2.4 : Critères statistiques de validation *a posteriori* d'un modèle issu du GBTM**

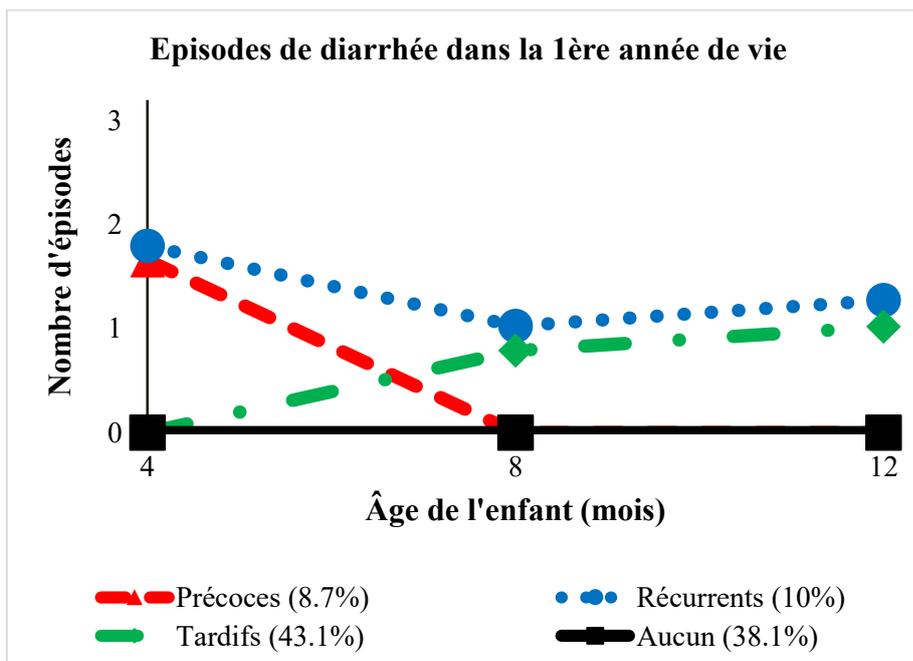
Critères	Modèle adéquat
Moyenne des probabilités postérieures (AvePP)	> 0,7
Probabilité réelle (P)	P = $\pi$
Probabilité estimée ( $\pi$ )	P = $\pi$
Côte de classification correcte (OCC)	> 5

Les critères et la représentation graphique du modèle retenu sont présentés ci-dessous (tableau 2.5 et figure 2.2).

**Tableau 2.5 : Critères de validation *a posteriori* des 2 modèles longitudinaux d'épisodes de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie retenus**

<b>Modèle C - 2 2 2 2</b>	<b>BIC</b>	<b>n</b>	<b>P</b>	<b><math>\Delta</math> prev</b>	<b>AvePP</b>	<b>OCC</b>
Groupe 1 (ordre = 2)	-4217,93	0,108	0,087	-0,021	0,743	23,878
Groupe 2 (ordre = 2)	-4217,93	0,174	0,1	-0,074	0,986	334,333
Groupe 3 (ordre = 2)	-4217,93	0,487	0,431	-0,056	0,828	5,071
Groupe 4 (ordre = 2)	-4217,93	0,231	0,381	0,15	0,541	3,924
<b>Modèle C.15 - 2 2 2 1</b>						
Groupe 1 (ordre = 2)	-4214,24	0,231	0,381	0,15	0,541	3,924
Groupe 2 (ordre = 2)	-4214,24	0,487	0,431	-0,056	0,828	5,071
Groupe 3 (ordre = 2)	-4214,24	0,174	0,1	-0,074	0,986	334,333
Groupe 4 (ordre = 1)	-4214,24	0,108	0,087	-0,021	0,743	23,878

Les critères des 2 modèles sont à nouveau parfaitement identiques. Les critères ne sont pas scrupuleusement respectés pour le groupe 4 du modèle C, soit le groupe 1 du modèle C.15, qui représente les nourrissons n'ayant jamais eu d'épisode de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, mais il reste pertinent cliniquement (figure 2.2). Au final, j'ai arbitrairement choisi le modèle présentant 4 trajectoires du même ordre.



**Figure 2.2 : Représentation graphique du modèle longitudinal d'épisodes de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie**

## II. L'étude ELFE

L'Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE) est la première étude prospective nationale représentative des naissances françaises en 2011. Elle a pour objectif de suivre le développement, la santé et la socialisation des enfants de leur naissance jusqu'à l'âge adulte avec une approche multidisciplinaire afin de mettre en lumière les relations entre les expositions environnementales, le contexte socio-économique, la santé et les comportements (Vandentorren et al., 2009).

### 1. Inclusion et consentement

Le recrutement de l'étude ELFE a été pensé pour que 48% des enfants inclus soient également inclus dans l'échantillon démographique permanent de l'Insee. En utilisant les données de cet échantillon ainsi que celles de l'enquête nationale périnatale de 2010, l'échantillon ELFE peut être comparé à des sources de données externes représentatives de la population française. Cette comparaison permet une évaluation de la représentativité de l'étude.

Le recrutement des enfants s'est fait en 2011 en France métropolitaine au cours de 4 vagues de 4 à 8 jours correspondantes aux 4 saisons. Parmi les 540 maternités recensées en France métropolitaine, 344 ont été tirées au sort et 320 ont accepté de participer. La participation à l'étude était proposée aux mères majeures en capacité de signer un consentement éclairé, ayant accouché d'1 ou 2 enfants d'un terme supérieur ou égal à 33 SA. Les naissances survenues avant 33 SA étaient adressées à l'étude EPIPAGE 2 (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels). Les langues proposées étaient le français, l'anglais, l'arabe et le turc.

### 2. Ethique et financements

La participation à l'étude était volontaire et les mères devaient signer un consentement pour leur propre participation ainsi que celle de leur enfant. Les pères étaient informés de leur droit

de s'opposer à la participation de leur enfant. Au total, 18 329 nouveau-nés ont été recrutés pour un taux de participation de 51%.

Le protocole de l'étude a reçu l'approbation de la CNIL, du Conseil National de l'Information Statistique (CNIS), du Comité de Protection des Personnes (CPP) ainsi que du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS).

ELFE est pilotée conjointement par l'Institut National des Etudes Démographiques (Ined) et l'Inserm, en partenariat avec l'Etablissement Français du Sang (EFS), Santé Publique France, l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques (INSEE), la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de la Prévention et des Risques (DGPR), la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES, Ministère de la Santé et des Affaires Sociales), le Département des études, de la prospective et des statistiques (DEPS, Ministère de la Culture), et la Caisse nationale des allocations familiales (CNAF), avec le soutien du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et l'Institut National de la Jeunesse et de l'Education Populaire (INJEP). Au travers de la plateforme RECONAI, ELFE reçoit une subvention gouvernementale gérée par l'ANR dans le cadre du programme « Investissement d'Avenir » (ANR-11-EQPX-0038).

### **3. Suivi**

Le suivi de l'étude ELFE s'est opéré à l'aide d'exams cliniques, de prélèvements biologiques et de questionnaires. Ces questionnaires étaient complétés soit lors d'entretiens réalisés en face-à-face, soit lors d'entretiens téléphoniques, soit en auto-administration par internet ou voie postale (Figure 2.3).

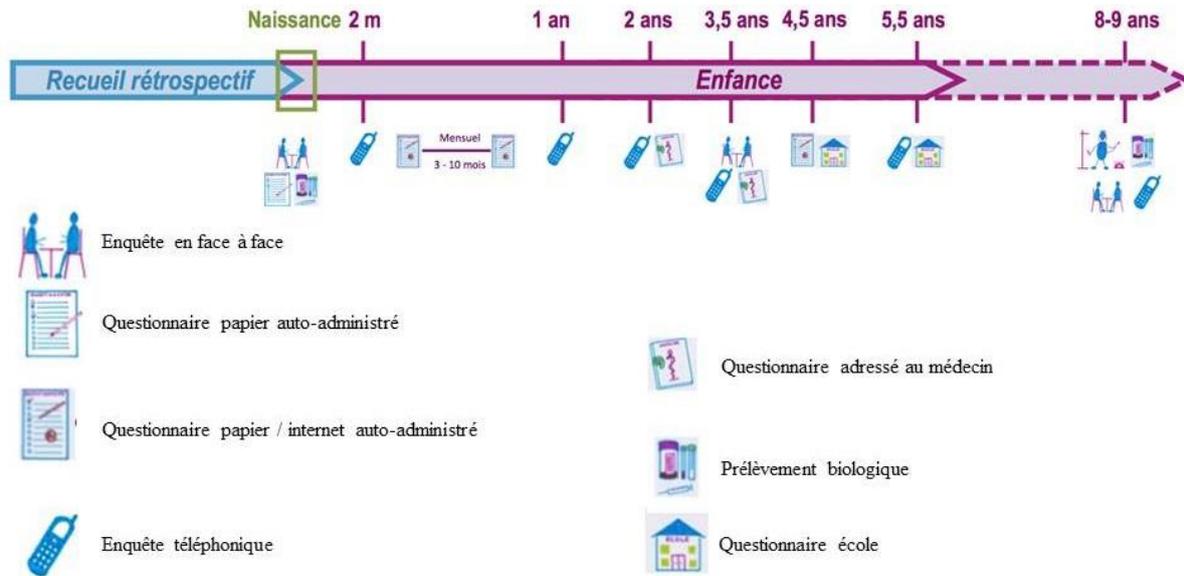


Figure 2.3 : Frise de suivi de l'étude ELFE

Parmi les 18 329 nouveau-nés initialement inclus, 57 parents ont retiré leur consentement et demandé la destruction des données déjà collectées et 71 étaient nés hors des jours d'inclusion. Au final, 18 201 nouveau-nés ont été considérés comme éligibles. Dans le cadre de ma thèse, nous avons pris la décision d'exclure aléatoirement de cet échantillon un jumeau sur 2 ( $n=286$ ), réduisant ainsi l'échantillon initial à 17 915 nouveau-nés.

#### 4. Données recueillies

##### 1) Alimentation lactée

Au cours de chaque étape de suivi entre la naissance et 2 ans, le mode d'alimentation lactée du nourrisson était recueilli : consommation de lait maternel, consommation de préparations infantiles, consommation de lait d'origine animale (vache, chèvre, ...), consommation de boissons végétales (communément appelées lait d'amande, de riz, de soja...). Le cas échéant, l'âge exact de l'enfant à la fin de l'allaitement était recueilli. Lors du suivi à 2 mois, le cas échéant, l'âge d'introduction des préparations infantiles et le nom de la préparation infantile utilisée à 2 mois ont également été recueillis. Ces informations ont été complétées entre 3 et 10

mois par un questionnaire mensuel dans lequel les parents indiquaient si l'enfant était allaité, si l'enfant recevait des préparations infantiles et rapportaient, le cas échéant, la marque et le nom de la préparation infantile principalement utilisée pendant le mois. Ce suivi régulier et prospectif a permis d'évaluer la cohérence des réponses tout au long de la 1<sup>ère</sup> année, travail réalisé en amont de ma thèse.

i. Lait maternel

Préalablement à mes travaux de thèse, les durées de l'allaitement, prédominant et toutes définitions confondues, ont été calculées à partir de ces données. Lorsque les informations permettant de calculer ces durées n'étaient que partiellement disponibles pour un nourrisson, la durée médiane d'allaitement des nourrissons ayant le même profil alimentaire (enfant exclusivement allaité jusqu'au mois X et recevant des préparations infantiles au mois Y) était attribuée. Si aucune information n'était disponible sur l'allaitement, aucune imputation n'était effectuée (de Lauzon-Guillain et al., 2019; Wagner et al., 2015; Wagner et al., 2019). Dans le cadre de ma thèse, les durées d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, ont été utilisées en classe pour comparer une initiation à une absence d'allaitement et pour comparer des durées de <1 mois, entre 1 mois et 3 mois, entre 3 et 6 mois et  $\geq 6$  mois à une absence d'allaitement. Les durées d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, ont néanmoins été utilisées en continu pour l'étude de la linéarité des associations entre allaitement et infections ou symptômes allergiques

ii. Préparations infantiles

A partir de la marque et du nom des préparations infantiles indiquées chaque mois par les parents, une diététicienne a répertorié toutes les préparations infantiles utilisées dans l'étude ELFE ainsi que leurs caractéristiques nutritionnelles (liste des ingrédients et composition nutritionnelle).

A partir de ce répertoire, les préparations infantiles ont été classées en 5 catégories mutuellement exclusives: (a) hydrolysats extensifs de protéines, y compris de protéines de soja ou riz ; (b) hydrolysats partiels de protéines ; (c) protéines du lait de vache non hydrolysées avec utilisation d'un épaississant et un enrichissement en prébiotiques ou probiotiques ; (d) protéines du lait de vache non hydrolysées avec utilisation d'un épaississant mais sans enrichissement en prébiotique ou probiotique ; (e) protéines du lait de vache non hydrolysées sans utilisation d'épaississant et avec enrichissement en prébiotiques ou probiotiques ; (f) protéines du lait de vache sans utilisation d'épaississant ni enrichissement en prébiotique ou probiotique (préparation infantile standard). Parmi les préparations infantiles à base de protéines partiellement hydrolysées, j'ai pu distinguer celles portant le label hypoallergénique de celles ne le portant pas. Dans le cadre de ma thèse, je n'ai pas étudié certaines caractéristiques comme l'enrichissement en acides gras polyinsaturés à longue chaîne ou la teneur en lactose, mais ces informations ont été collectées et sont disponibles pour des analyses ultérieures.

## 2) Infections et symptômes allergiques

### i. Infections

#### *Approche globale des infections*

Dans une première approche, j'ai évalué les infections de manière globale, à travers les hospitalisations pour infection d'une part, et le recours aux antibiotiques d'autre part.

Les hospitalisations pour infection étaient recueillies au travers des questionnaires parentaux à 2 mois, 1 an et 2 ans. Le nombre total d'hospitalisations dans les 2 premières années de vie a été calculé par addition du nombre d'hospitalisation pour cause infectieuse rapporté à chacun de ces temps de suivi. Lors du suivi à 2 mois, seul le nombre de jours d'hospitalisation pouvait être rapporté tandis qu'à 1 an le nombre de nuits d'hospitalisation depuis la naissance ou depuis le suivi à 2 mois a été recueilli. Les questionnaires parentaux à 2 ans ne permettaient pas

d'estimer la durée totale d'hospitalisation entre 1 an et 2 ans. Ainsi, afin d'estimer la durée totale d'hospitalisation dans la 1<sup>ère</sup> année de vie en termes de nombre de nuits d'hospitalisation (aucune,  $\leq 3$ ,  $\geq 4$ ), j'ai, le cas échéant, retranché 1 jour au nombre total de jours d'hospitalisation recueilli lors du suivi à 2 mois puis ai additionné le total obtenu au nombre de nuits d'hospitalisation recueilli lors du suivi à 1 an.

Le recours à un traitement antibiotique a été collecté au travers des questionnaires parentaux à 1 an et 2 ans. Lors du suivi à 1 an, les parents pouvaient rapporter la fréquence du recours à un traitement antibiotique depuis la naissance (jamais, 1 fois, 2 à 3 fois,  $\geq 3$  fois). Lors du suivi à 2 ans, les parents pouvaient rapporter le recours à un traitement antibiotique en continu de même que la fréquence du recours à un traitement antibiotique ponctuel au cours des 12 derniers mois (jamais, 1 fois, 2 à 3 fois,  $\geq 3$  fois). Afin d'approcher le recours aux antibiotiques dans les 2 premières années de vie, j'ai considéré qu'un recours à un traitement antibiotique en continu équivalait à une fréquence de recours  $\geq 3$  fois. J'ai ensuite additionné les fréquences de recours aux antibiotiques des 2 premières années de vie et les ai catégorisées conformément aux questionnaires (jamais, 1 fois, 2 à 3 fois,  $\geq 3$  fois).

### *Infections respiratoires*

La survenue de bronchiolites et, le cas échéant, le nombre d'épisode (0,  $< 3$ ,  $\geq 3$ ) a été collecté lors du suivi à 1 an. Lors du suivi à 2 ans, les parents ont également rapporté la survenue de bronchiolites depuis la naissance et, le cas échéant, leur nombre ( $< 3$ ,  $\geq 3$ ). En combinant les réponses à ces questions, j'ai pu calculer le nombre de bronchiolites dans les 2 premières années (aucune, 1 à 2,  $\geq 3$ ). Par ailleurs, les données collectées sur les hospitalisations ont également permis d'identifier les enfants qui avaient été hospitalisés pour bronchiolite au moins 1 fois au cours des deux premières années de vie.

Les hospitalisations pour pneumopathie et bronchite étaient identifiables mais leur nombre était insuffisant pour permettre de les analyser en tant que telles (< 100 cas pour chacune des 2 causes d'hospitalisation).

#### *Infections gastro-intestinales*

Les données collectées sur les hospitalisations ont permis d'identifier les enfants qui avaient été hospitalisés pour gastro-entérite ou déshydratation au moins 1 fois au cours des 2 premières années de vie.

Lors du suivi à 1 an, les motifs de consultations en urgence à l'hôpital ou en clinique ont été collectés. J'ai ainsi pu identifier les enfants qui avaient eu une consultation en urgence pour diarrhée/vomissement/déshydratation. Ces données ont également été collectées à 2 ans, mais n'étaient pas encore disponibles dans l'extraction de la base dont je disposais pour ma thèse.

Lors du suivi à 2 mois, les motifs d'hospitalisation et de consultation, y compris en urgence, ont été collectés. J'ai ainsi pu identifier les enfants qui avaient été hospitalisés pour diarrhée et les enfants qui avaient consulté ou allaient consulter pour diarrhée dans les 2 premiers mois.

#### *Otites*

Les hospitalisations pour infections ORL étaient identifiables mais leur nombre insuffisant pour qu'elles soient analysées en tant que telles (< 100 cas d'hospitalisation pour infection ORL).

Les parents ont également indiqué, lors du suivi à 2 ans, si leur enfant avait eu des otites fréquentes (survenue d'au moins 3 otites depuis la naissance), mais cette question ne permettait pas de distinguer les enfants qui avaient eu 1 ou 2 otites de ceux qui n'en avaient eu aucune.

#### ii. Symptômes d'allergie

Lors du suivi à 2 mois, les parents ont indiqué si leur enfant avait eu depuis la naissance un diagnostic médical d'allergie aux protéines du lait de vache, des éruptions cutanées qui

démangent et disparaissent par intermittence (utilisées pour identifier les cas d'eczéma) et des épisodes de sifflement dans la poitrine.

Lors du suivi à 1 an, les parents ont indiqué si leur enfant avait eu un diagnostic d'eczéma ou au moins un épisode de sifflement dans la poitrine depuis la naissance.

Lors du suivi à 2 ans, les parents ont indiqué si leur enfant avait eu une poussée d'eczéma, au moins un épisode de sifflement dans la poitrine ou une crise d'asthme dans les 12 derniers mois. Ils ont également rapporté s'ils avaient, sur les conseils d'un médecin, supprimé certains aliments de l'alimentation de leur enfant pour cause d'allergie alimentaire.

Lors du suivi à 2 ans, un questionnaire spécifique était envoyé aux familles afin qu'elles le proposent au médecin suivant habituellement leur enfant et le renvoient ensuite. Certaines informations recueillies dans ce questionnaire n'étaient cependant pas disponibles dans l'extraction de la base dont je disposais pour ma thèse. Le médecin traitant avait la possibilité de rapporter la présence d'une allergie alimentaire ou d'une allergie respiratoire, passée ou actuelle, chez l'enfant et si cette allergie avait été confirmée par des tests diagnostiques. Si tel était le cas, le médecin pouvait indiquer si le test réalisé était un dosage IgE ou un test cutané. Les allergies rapportées par le médecin ont donc été considérées ainsi : aucune allergie ; diagnostic d'allergie non confirmé par dosage IgE ou test cutané ; diagnostic d'allergie confirmé par dosage IgE ou test cutané. Le nombre d'allergie respiratoire ne permettait cependant pas leur étude en tant que telles (<100 diagnostics non confirmés par un test, < 50 diagnostics confirmés par un test).

### 3) Autres caractéristiques de santé

Les antécédents d'asthme, d'eczéma et de rhume des foins de la mère, du père et des membres de la fratrie ont été recueillis lors du suivi à 2 mois. L'enfant ELFE était considéré comme présentant des antécédents familiaux d'allergie lorsqu'au moins 1 des membres de sa famille proche (parent ou membre de la fratrie) présentait l'un de ces symptômes. De même, un enfant

présentait des antécédents parentaux d'allergie lorsqu'au moins 1 de ses 2 parents présentait l'un de ces symptômes. Les antécédents d'allergie dans la fratrie ont été catégorisés comme suit : pas de fratrie, aucun antécédent d'allergie dans la fratrie, au moins un antécédent d'allergie dans la fratrie.

Le tabagisme de la mère pendant la grossesse et son exposition au tabagisme passif ont été recueillis lors de l'entretien en face-à-face à la maternité. Pour le premier, la variable construite utilisée dans mes analyses faisait la distinction entre l'absence de tabagisme, un tabagisme avant la grossesse uniquement, un tabagisme en début de grossesse uniquement et un tabagisme tout au long de la grossesse. Pour le second, la variable construite utilisée faisait la distinction entre l'absence d'exposition, une exposition hors du domicile, une exposition au domicile et une exposition conjointe à la fois au domicile et hors du domicile.

Le sexe, l'âge gestationnel et le mode d'accouchement ont été recueillis à la maternité grâce aux données du dossier médical de la mère.

L'indice de masse corporelle de la mère a été calculé à partir du poids avant grossesse et de la taille de la mère déclarés par la mère lors de l'entretien en face-à-face à la maternité selon la

$$\text{formule : } \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille (m)}^2}$$

Le rang de l'enfant dans la fratrie a été calculé à partir de la composition du foyer et du nombre d'accouchements antérieurs de la mère au travers des questionnaires complétés à la maternité et à 2 mois.

Lors du suivi à 2 mois, les parents ont également indiqué le type de professionnel de santé auprès de qui ils avaient consulté, ou pris rendez-vous pour une première consultation après la sortie de la maternité. La variable utilisée dans mes analyses distinguait les pédiatres, les médecins généralistes, les médecins pour enfants présents dans les maternités ou les centres de protection maternelle et infantile, et les autres dont les services d'urgence.

#### 4) Caractéristiques sociodémographiques

Les données recueillies lors de l'enquête à 2 mois étant plus complètes que celles recueillies en maternité, elles ont été utilisées en priorité. La majorité des variables utilisées pour caractériser l'environnement sociodémographique des enfants ont été construites avant le début de ma thèse : âge de la mère à l'accouchement, niveau d'étude maternel, pays de naissance des parents, revenus mensuels du foyer, nombre d'habitant dans le logement, statut d'emploi de la mère et composition du foyer. Le nombre d'habitant de l'unité urbaine de résidence a été obtenu auprès de l'institut national de la statistique et des études économiques et classé comme suit : < 2 000 habitants (rural), entre 2 000 et 49 999 habitants, entre 50 000 et 1 999 999 et  $\geq$  2 000 000 habitants (agglomération parisienne).

En plus de ces variables, j'ai calculé l'âge d'entrée en collectivité à partir des données recueillies lors du suivi à 1 an. Pour cela, j'ai considéré que le mode de garde était collectif lorsque le nombre d'enfants gardés avec l'enfant était supérieur à 2. L'âge d'entrée en collectivité a été catégorisé comme suit :  $\leq$  2 mois, entre > 2 mois et  $\leq$  4 mois, entre > 4 mois et  $\leq$  6 mois, entre > 6 mois et  $\leq$  12 mois et jamais pendant la première année.

Enfin certaines variables permettent de prendre en compte le design de l'étude ELFE : vague de recrutement, taille de la maternité (nombre de naissance par an), niveau de la maternité et région de résidence de la mère à l'accouchement.

#### 5. Caractéristiques de la population à la naissance

En comparaison avec l'Enquête Nationale Périnatale de 2010 (Blondel et al., 2012), l'étude ELFE comporte des femmes un peu plus âgées et ayant un niveau d'étude plus élevé, moins de césariennes et moins de naissances prématurées (Tableau 2.6), ce qui était attendu puisqu'un âge gestationnel supérieur ou égal à 33 SA était un critère d'inclusion.

Tableau 2.6 : Caractéristiques des populations de l'ENP 2010 et de l'étude ELFE

	ENP 2010 % (n)	ELFE % (n)
<b>Caractéristiques parentales</b>		
<i>Âge maternel (n=14 401 / n=17 867)</i>		
< 25 ans	17% (2 448)	13% (2 369)
De 25 à 29 ans	33% (4 752)	32% (5 758)
De 30 à 34 ans	31% (4 464)	35% (6 155)
> 34 ans	19% (2 736)	20% (3 585)
<i>Niveau d'étude (n=14 060 / n=16 119)</i>		
≤ Lycée	48% (6 749)	23% (3 675)
> Lycée	52% (7 311)	77% (12 444)
<i>Famille monoparentale (n=14 000 / n=16 240)</i>		
	7% (980)	5% (794)
<i>Mère née à l'étranger (n=14 123 / n=16 234)</i>		
	13% (1 836)	12% (1 969)
<i>Tabagisme au 3ème trimestre (n=14 082 / n=17 623)</i>		
	17% (2 394)	16% (2 859)
<i>Primipare (n=14 499 / n=17 870)</i>		
	43% (6 235)	45% (7 998)
<b>Caractéristiques de l'enfant</b>		
<i>Naissance prématurée (&lt;37 SA, n= 14 832/n=17 592)</i>		
	7% (1 038)	5% (872)
<i>Césarienne (n=14 729 / n=17 734)</i>		
	21% (3 093)	18% (3 162)

Grâce à la correspondance entre l'étude ELFE et l'échantillon démographique permanent et l'enquête nationale périnatale de 2010, une pondération est disponible pour redresser ces différences. Elle permet notamment de prendre en compte la procédure d'inclusion, les éventuels biais relatif au refus de participation à l'étude ainsi que l'attrition et est calibrée sur les variables maternelles suivantes : âge, région de résidence, situation familiale, statut migratoire, niveau d'étude et parité (Juillard, 2015). Le calcul de la pondération est effectué par l'équipe ELFE à chaque temps de suivi.



***Chapitre 3. Allaitement et incidence des infections et symptômes  
allergiques dans les deux premières années de vie dans  
l'étude ELFE***

---

*Article issu de ce chapitre :*

Davisse-Paturet, C., Adel-Patient, K., Divaret-Chauveau, A., Pierson, J., Lioret, S., Cheminat, M., Dufourg, M-N., Charles, M-A., de Lauzon-Guillain, B. (2019). Breastfeeding Status and Duration and Infections, Hospitalizations for Infections, and Antibiotic Use in the First Two Years of Life in the ELFE Cohort. *Nutrients*, 11(7). doi:10.3390/nu11071607



## I. **Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse**

Bien que l'effet protecteur de l'allaitement sur les infections soit largement étudié (Bowatte et al., 2015; Horta et al., 2013; Victora et al., 2016), de nombreuses études proviennent de pays possédant un faible niveau de revenus. L'effet protecteur de l'allaitement sur les allergies est également largement étudié mais les résultats sont encore très hétérogènes et le niveau de preuve est faible voire insuffisant (Gungor et al., 2019; Lodge et al., 2015; Victora et al., 2016).

La France est un pays avec un haut niveau de revenus, de bonnes conditions d'hygiène, un système de soins universel facile d'accès pour les jeunes enfants, une durée moyenne d'allaitement courte et une alimentation lactée de bonne qualité pour les nourrissons non-exclusivement allaités. L'objectif des travaux présentés ici était donc d'observer les liens entre allaitement, infections et symptômes allergiques chez le jeune enfant, dans un contexte peu favorable au maintien d'un effet protecteur de l'allaitement sur ces événements de santé, dans l'étude ELFE.

## II. **Résumé de l'article 1 : « breastfeeding status and duration and infections, hospitalizations for infections, and antibiotic use in the first two years of life in the ELFE cohort »**

L'objectif de cet article était d'étudier les associations entre l'allaitement et les infections dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE.

L'allaitement, prédominant ou toutes définitions confondues, était étudié au travers de son initiation et de sa durée. Les infections étaient abordées à travers les hospitalisations pour infection (nombre, durée, causes), les infections courantes (bronchiolites, otites) et le recours aux antibiotiques. Les associations entre l'allaitement et les infections étaient étudiées parmi 10 349 nourrissons de l'étude ELFE (Figure 3.1) au moyen de modèles de régressions logistiques multinomiales ajustées.

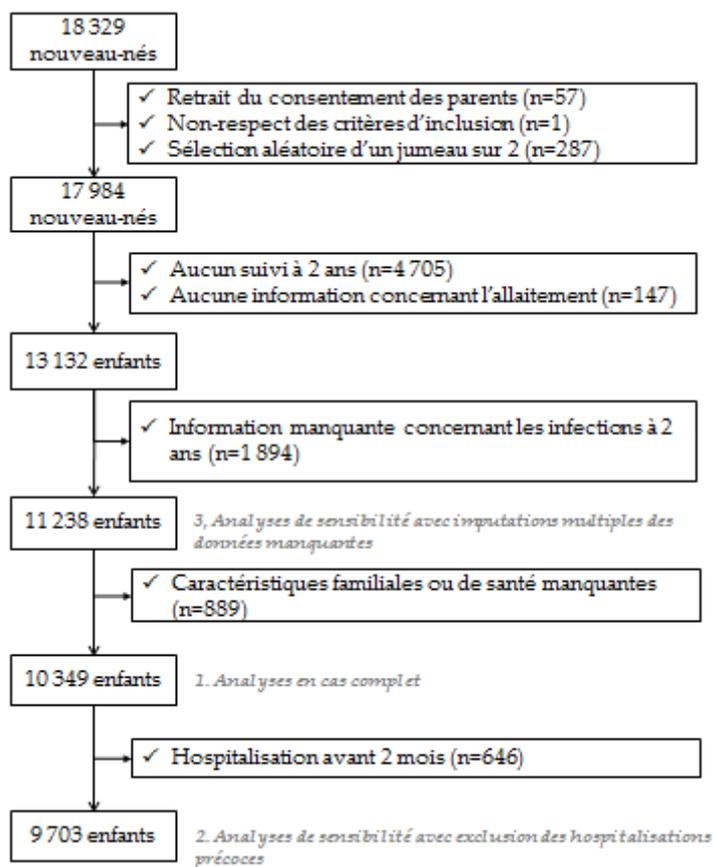


Figure 3.1 : Sélection des enfants de l'étude ELFE pour l'étude des associations entre allaitement et infections

L'initiation et la durée de l'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, n'étaient globalement pas associées aux hospitalisations pour infection. Néanmoins, certaines associations spécifiques pouvaient être soulignées. Par rapport à une absence d'allaitement, un allaitement < 1 mois était associé à un risque plus élevé d'hospitalisations pour cause d'infection gastro-intestinale, et un allaitement prédominant d'au moins 3 mois était associé à un risque plus faible d'une durée totale d'hospitalisation de longue durée ( $\geq 4$  nuits).

Des associations spécifiques pouvaient également être remarquées entre une durée d'allaitement de 3 et 6 mois et un risque plus élevé de bronchiolites peu fréquentes dans les 2 premières années de vie et un allaitement prédominant d'au moins 6 mois et un risque plus faible de bronchiolites récurrentes.

L'initiation et la durée de l'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, n'étaient pas associées au risque d'otites fréquentes dans les 2 premières années de vie.

L'initiation et la durée de l'allaitement étaient fortement associées à un risque plus faible de recours aux antibiotiques dans les deux premières années de vie.

Ainsi, même dans le contexte d'un pays avec un haut niveau de revenus où l'allaitement est de courte durée, un risque plus faible de morbidité infectieuse a été associé à la durée de l'allaitement, notamment au travers des hospitalisations de longue durée et ou un recours fréquent aux antibiotiques.

Article

# Breastfeeding Status and Duration and Infections, Hospitalizations for Infections, and Antibiotic Use in the First Two Years of Life in the ELFE Cohort

Camille Davisse-Paturet <sup>1,\*</sup>, Karine Adel-Patient <sup>2</sup>, Amandine Divaret-Chauveau <sup>3,4</sup>, Juliette Pierson <sup>1</sup>, Sandrine Lioret <sup>1</sup>, Marie Cheminat <sup>5</sup>, Marie-Noëlle Dufourg <sup>5</sup>, Marie-Aline Charles <sup>1,5</sup> and Blandine de Lauzon-Guillain <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Université de Paris, CRESS, INSERM, INRA F-75004 Paris, France

<sup>2</sup> UMR Service de Pharmacologie et Immunoanalyse, CEA, INRA, Université Paris-Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette, France

<sup>3</sup> Unité d'allergologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>4</sup> EA3450, DevAH-Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Lorraine, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>5</sup> Ined, Inserm, Joint Unit Elfe F-75020 Paris, France

\* Correspondence: camille.davisse-paturet@inserm.fr (C.D.-P.); blandine.delauzon@inserm.fr (B.d.L.-G.); Tel.: +33-145-595-053 (C.D.-P.); +33-145-595-019 (B.d.L.-G.)

Received: 31 May 2019; Accepted: 11 July 2019; Published: 15 July 2019



**Abstract:** In low- and middle-income countries, the protective effect of breastfeeding against infections is well established, but in high-income countries, the effect could be weakened by higher hygienic conditions. We aimed to examine the association between breastfeeding and infections in the first 2 years of life, in a high-income country with relatively short breastfeeding duration. Among 10,349 young children from the nationwide Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE) birth cohort, breastfeeding and parent-reported hospitalizations, bronchiolitis and otitis events, and antibiotic use were prospectively collected up to 2 years. Never-breastfed infants were used as reference group. Any breastfeeding for <3 months was associated with higher risks of hospitalizations from gastrointestinal infections or fever. Predominant breastfeeding for <1 month was associated with higher risk of a single hospital admission while predominant breastfeeding for ≥3 months was associated with a lower risk of long duration (≥4 nights) of hospitalization. Ever breastfeeding was associated with lower risk of antibiotic use. This study confirmed the well-known associations between breastfeeding and hospitalizations but also highlighted a strong inverse association between breastfeeding and antibiotic use. Although we cannot infer causality from this observational study, this finding is worth highlighting in a context of rising concern regarding antibiotic resistance.

**Keywords:** breastfeeding; infections; birth cohort; hospitalizations; antibiotic use

## 1. Introduction

In 2013, infectious diseases were in the four main categories of leading causes of death among children under 5 years of age worldwide [1]. Nonetheless, disparities exist between countries. Infections are the leading causes of death in sub-Saharan African countries but not in high-income countries. The good hygienic conditions and health care system available in some countries significantly reduce the prevalence and fatal issue of such diseases but do not fully prevent them.

The World Health Organization (WHO) recommends exclusive breastfeeding for 6 months, or at least the first 4 months of life [2]. These recommendations were mainly based on the protective effect of breastfeeding against infectious morbidity and mortality [3]. In fact, breast milk components, such

as immunoglobulin A (IgA) or maternal leukocytes, can both supplement and promote the newborn's immature immune system [4] and therefore lead to protective effect against infections.

More precisely, recent literature has shown that breastfeeding is related to a reduced rate of hospital admission for diarrhea and respiratory infections as well as a protective effect on otitis media in children up to 2 years old [3,5]. Of note, otitis media studies were mostly from high-income countries, whereas results on diarrhea and respiratory infection studies were mostly found in settings from low- and middle-income countries [6,7]. In high-income countries, the preventive effect of breastfeeding on respiratory tract infections is less consistent across studies [7]. In the cluster-randomized trial on promotion of breastfeeding (PROBIT), which took place in Belarus in the 1990s, breastfeeding was related to a reduced risk of gastrointestinal infections in the first year of life [8].

The aim of this study was to assess the association between breastfeeding duration and several indicators of infectious morbidity, in France, a high-income country with the specificity of low breastfeeding initiation rate (69.7%) and median duration below the guidelines (17 weeks among breastfeeding mothers) [3,9].

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

This analysis was based on data from the ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) study, a multidisciplinary nationwide birth cohort including 18,329 children born in 2011 in France [10]. The inclusion criteria were as follows: singleton or twins born after 33 weeks of gestation, to mothers aged 18 years or older. Participating mothers had to provide written consent for their own and their child's participation. Fathers signed the consent form for the child's participation when present at inclusion or were informed about their rights to oppose it. The ELFE study was approved by the Advisory Committee for Treatment of Health Research Information (Comité Consultatif sur le Traitement des Informations pour la Recherche en Santé), the National Data Protection Authority (Commission Nationale Informatique et Libertés), and the National Statistics Council.

### 2.2. Breastfeeding

The feeding method was prospectively collected up to 2 years and the calculation of breastfeeding duration was detailed in a previous paper [11]. As previously described, two breastfeeding definitions were used in the present study: any breastfeeding and predominant breastfeeding. Any breastfeeding was defined as the infant receiving breastmilk. Predominant breastfeeding was defined as the only milk given to the infant being human milk (no animal milk or infant formula).

For each breastfeeding definition, infants were first categorized as ever or never breastfed and then according to their breastfeeding duration (never, <1 month, 1 month to <3 months, 3 months to <6 months, ≥6 months).

### 2.3. Parental Report of Infections

In the present study, infections were assessed with several indicators: hospitalizations; frequency of bronchiolitis and otitis events; and antibiotic use.

At the 1- and 2-year phone interviews, parents reported hospitalizations in the previous year (date, duration, and main cause). Infants with at least one hospitalization for infectious disease were identified (mainly fever, gastrointestinal infection, and bronchiolitis). Hospitalizations from infectious diseases between birth and 2 years of age were characterized by the number of events (none, 1, ≥2) and cumulative duration (never, 1–3 nights, ≥4 nights).

At the 1-year phone interview, parents both reported whether the child ever had a bronchiolitis event and if the child had had at least 3 bronchiolitis events since birth. At the 2-year phone interview, parents reported whether the child had had 3 bronchiolitis episodes or more since birth. A mixed

variable was computed from both interviews resulting in a 3-category variable assessing bronchiolitis events in the first 2 years of life (never, 1 or 2 events,  $\geq 3$  events).

At the 2-year phone interview, parents reported otitis events since birth (<3 events,  $\geq 3$  events). Unfortunately, it was not possible to distinguish infant with no otitis event from those having 1 or 2 events.

At the 1- and 2-year phone interviews, parents reported the frequency of antibiotic use for their child in the previous 12 months. These frequencies were then combined into a 4-category variable (never, once, 2 or 3 times, >3 times).

#### 2.4. Other Variables

Maternal and household data were collected using face-to-face interviews at the maternity unit and then by phone interview at the 2-month follow-up. Because these data were more thoroughly assessed during the 2-month interview and only marginally changed during these 2 months, we used the data collected at 2 months in our analyses. Socio-demographic characteristics collected during the maternity stay were used only when the 2-month values were missing.

Maternal socio-demographic characteristics included age at the birth of her first child (<25, 25–29, 30–34,  $\geq 35$  years), education level (below secondary school, secondary school, high school, 2-year university degree, 3-year university degree, 5-year university degree or higher), place of birth (France, abroad), and employment status (unemployed, employed). Household characteristics included income per consumption unit ( $\leq \text{€}750$ ,  $\text{€}751$  to 1111,  $\text{€}1112$  to 1500,  $\text{€}1501$  to 1944,  $\text{€}1945$  to 2500,  $> \text{€}2500$  /month) and composition (couple with children, single parenthood, step family).

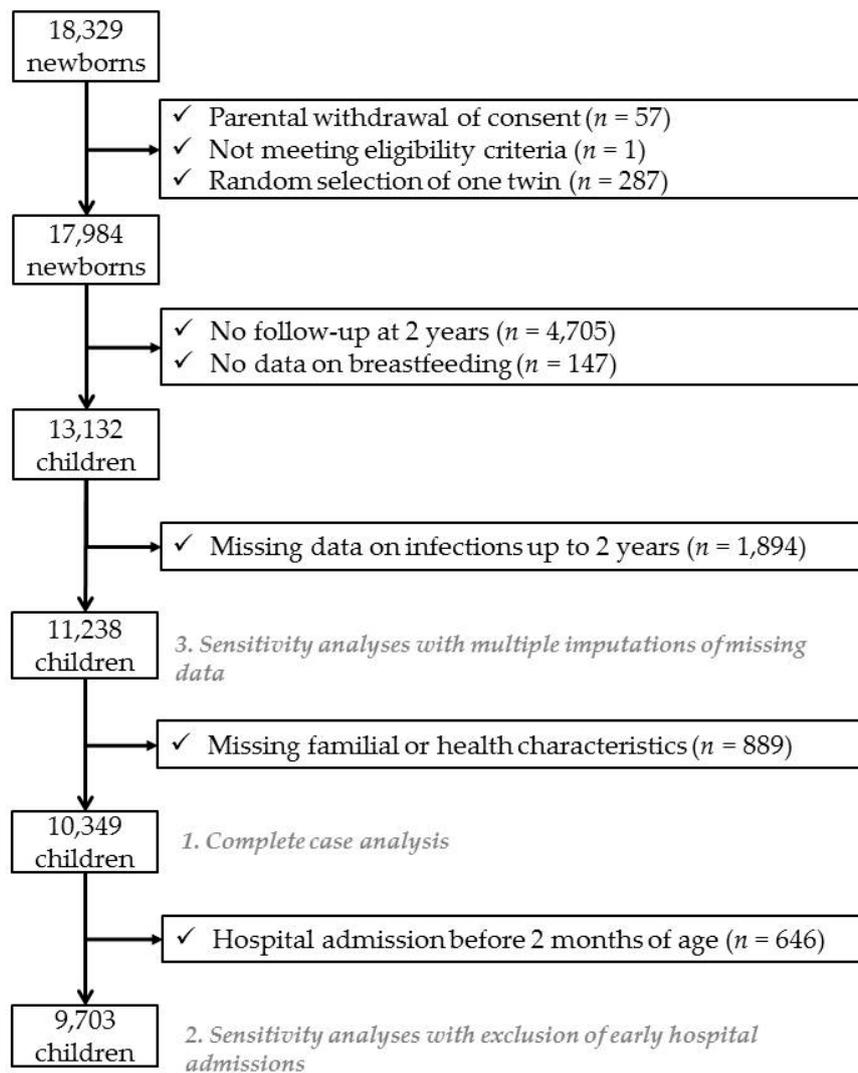
Maternal health-related characteristics included smoking status during pregnancy (never smoked, smoked only before pregnancy, smoked only in early pregnancy, smoked throughout pregnancy) and pre-pregnancy body mass index (BMI) (<18.5 kg/m<sup>2</sup>, 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup>, 25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>).

Infant's birth order (first born, second, third, fourth, or higher), caesarean-section delivery, sex, twin birth, and gestational age were collected at birth from medical records. Infant's age at first attendance at a shared childcare facility was computed from the 1-year phone interview as a 5-category variable ( $\leq 2$  months, >2 to  $\leq 4$  months, >4 to  $\leq 6$  months, >6 to  $\leq 12$  months, never attended in the first year).

#### 2.5. Sample Selection

Infants whose parents withdrew consent during the first year ( $n = 57$ ) and not meeting eligibility criteria ( $n = 1$ ) were excluded, resulting in 17,984 eligible infants. In twin pregnancies, one twin was randomly selected ( $n = 287$  exclusions) to avoid family clusters.

We excluded infants without any follow-up at 2 years ( $n = 4705$ ). We then excluded infants with missing data on breastfeeding ( $n = 147$ ) and those with missing data on infections or antibiotic use ( $n = 1894$ ). We also excluded infants with incomplete information for potential confounding variables ( $n = 889$ ). These exclusions lead to a sample of 10,349 infants for the complete case analysis regarding parental reports of infections and antibiotic use (Figure 1).



**Figure 1.** Sample selection.

2.6. Analyses

2.6.1. Main Analyses

To compare selected families to their non-selected ELFE counterparts, we used chi-squared tests for categorical variables and Student *t*-tests for continuous variables.

Associations between breastfeeding and parental reports of infections or antibiotic use were assessed with multinomial logistic regression models. Never-breastfed infants were systematically used as the reference group. In all analyses, we adjusted for potential confounding factors (maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant's sex, gestational age, birth order, and age at first attendance at a shared childcare facility). Associations between breastfeeding and parental reports of infections or antibiotic use were assessed with multinomial logistic regression models. Never-breastfed infants were systematically used as the reference group. In all analyses, we adjusted for potential confounding factors (maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant's sex, gestational age, birth order, and age at first attendance at a shared

As early hospitalizations may lead to early breastfeeding cessation, we repeated the main analyses after excluding infants with hospitalizations occurring before the age of 2 months, leading to a sample of 9703 infants.

**Figure 1.** Sample selection.

To deal with missing data for potential confounding factors, we first conducted our analyses on complete cases (Figure 1,  $n = 10,349$ ). Secondly, we used multiple imputations to deal with these missing data. This method assigned data to missing measurements based on the measurement of infants with similar profiles. We assumed that data were missing at random and generated five independent datasets with the fully conditional specification method (MI procedure, FCS statement, NIMPUTE option), and then calculated pooled effect estimates (SAS MIANALYSE procedure). Further details are available in Table S1, Supplementary Materials. This method allowed us to assess again the association between breastfeeding duration and infections up to 2 years on a sample of 11,238 infants (Figure 1). The model used for these analyses was the same as in our main analysis.

All analyses were carried out with SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

### 3. Results

The comparison between selected families and their non-selected ELFE counterparts is available in Table S2, Supplementary Materials. Briefly, selected mothers were older, less likely to be single parents, born in France, with a higher education level, and employed and they breastfed longer than non-selected mothers.

The sample's characteristics according to any breastfeeding duration are described in Table 1.

**Table 1.** Included families' characteristics according to any breastfeeding duration ( $n = 10,349$ ).

Family Characteristics	Breastfeeding Duration				
	Never ( $n = 2489$ )	<1 Month ( $n = 1704$ )	1 to <3 Months ( $n = 1629$ )	3 to <6 Months ( $n = 1964$ )	$\geq 6$ Months ( $n = 2563$ )
Maternal age at birth (years)	30.4 (4.9)	30.0 (5.0)	30.4 (4.5)	30.9 (4.3)	31.6 (4.6)
Maternal place of birth (France)	96.6% (2405)	94.5% (1611)	92.4% (1505)	90.3% (1774)	82.7% (2120)
Pre-pregnancy body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 (5.2)	23.8 (4.9)	23.4 (4.5)	22.8 (4.1)	23.0 (4.3)
Education level					
Below secondary school	7.2% (178)	5.4% (92)	3.8% (62)	3.6% (71)	5.1% (131)
Secondary school	17.2% (428)	15.8% (269)	9.7% (158)	7.3% (143)	7.9% (202)
High school	21.6% (537)	21.4% (365)	18.4% (300)	15.1% (297)	13.7% (352)
2-year university degree	24.5% (611)	25.5% (434)	26.2% (427)	23.7% (465)	21.2% (543)
3-year university degree	15.8% (394)	18.2% (310)	19.6% (320)	22.3% (437)	22.8% (584)
5-year university degree or higher	13.7% (341)	13.7% (234)	22.2% (362)	28.1% (551)	29.3% (751)
Employed before pregnancy	77.9% (1938)	75% (1278)	79.7% (1299)	80.2% (1576)	71.4% (1829)
Traditional household composition	87.9% (2188)	87.9% (1498)	91.3% (1487)	91.6% (1799)	90.2% (2311)
Household monthly income (€)	3379 (3171)	3276 (2750)	3665 (4608)	3738 (3671)	3506 (2663)
Smoking status during pregnancy					
Never smoker	51.9% (1292)	50.1% (853)	57.5% (936)	60.7% (1193)	66.1% (1694)
Only before pregnancy	24% (598)	27.4% (467)	25.9% (422)	25.1% (492)	23.6% (604)
Only in early pregnancy	3.5% (88)	4.7% (80)	3.4% (56)	3.8% (74)	2.9% (75)
Throughout pregnancy	20.5% (511)	17.8% (304)	13.2% (215)	10.4% (205)	7.4% (190)
Caesarean section	19.2% (478)	18% (307)	18% (294)	15.7% (309)	15.2% (389)
Gestational age (weeks)	39.5 (1.5)	39.7 (1.4)	39.7 (1.4)	39.7 (1.4)	39.7 (1.4)
Boys	48.8% (1215)	49.4% (841)	51.6% (841)	50.1% (984)	48.7% (1249)
First born	42.9% (1069)	50.5% (861)	49.7% (809)	45.7% (897)	37.6% (963)
Age at first attendance at a shared childcare facility					
$\leq 2$ months	55.7% (1386)	54.2% (924)	48.4% (788)	46.4% (912)	61.6% (1580)
>2 months to 4 months	7.4% (183)	5.8% (99)	8% (130)	3.6% (70)	2.1% (53)
>4 months to 6 months	18.8% (469)	20.4% (347)	26.3% (429)	24.3% (477)	11.2% (286)
>6 months to 12 months	9.1% (227)	9.2% (157)	8.2% (133)	13.7% (269)	10.7% (273)
Never attended in the first year	9% (224)	10.4% (177)	9.1% (149)	12% (236)	14.5% (371)

% (n) or mean ( $\pm$  SD)

#### 3.1. Hospitalizations from Infectious Diseases

Breastfeeding status considered as a binary variable (ever vs. never) was related neither to the number of events (0, 1,  $\geq 2$ ) nor to the cumulative duration of hospitalizations or infectious causes of hospitalizations, whatever the definition of breastfeeding used (any or predominant) (Table 2).

**Table 2.** Association between breastfeeding and parent reports of hospitalizations from infection: multivariate analyses (*n* = 10,349).

Breastfeeding Status and Duration	Number of Events (Ref = None)		<i>p</i>	Parental Report of Hospitalizations from Infection			Causes		<i>p</i>	Bronchiolitis	<i>p</i>
	1	≥2		Total Duration (Ref = Never)	<i>p</i>	Fever	<i>p</i>	Gastroint. Inf.			
				1–3 Nights	≥4 Nights						
Number of infants in each group	842	413		470	429		282	397		475	
Any breastfeeding status			0.52			0.33			0.11	0.40	0.98
Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	
Ever	1.10 (0.93; 1.31)	1.04 (0.82; 1.32)		1.16 (0.92; 1.46)	0.92 (0.73; 1.16)		1.28 (0.95; 1.74)	1.11 (0.87; 1.42)		1.00 (0.80; 1.24)	
Any breastfeeding duration			0.29			0.25			0.17	0.08	0.10
Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	
<1 month	1.13 (0.90; 1.42)	1.20 (0.89; 1.62)		1.21 (0.90; 1.63)	1.02 (0.76; 1.38)		1.38 (0.94; 2.02)	1.42 (1.05; 1.91)		0.92 (0.68; 1.24)	
1 to <3 months	1.22 (0.97; 1.53)	1.15 (0.84; 1.58)		1.17 (0.86; 1.60)	1.08 (0.79; 1.46)		1.55 (1.06; 2.28)	0.91 (0.64; 1.29)		1.24 (0.93; 1.65)	
3 to <6 months	1.13 (0.91; 1.42)	0.94 (0.68; 1.29)		1.28 (0.96; 1.71)	0.85 (0.63; 1.17)		1.13 (0.76; 1.68)	1.03 (0.75; 1.43)		1.07 (0.80; 1.42)	
≥6 months	0.96 (0.77; 1.20)	0.89 (0.65; 1.21)		1.00 (0.74; 1.34)	0.77 (0.57; 1.04)		1.13 (0.78; 1.65)	1.04 (0.76; 1.42)		0.82 (0.62; 1.10)	
Number of infants in each group	839	413		468	428		281	395		474	
Predominant breastfeeding status			0.42			0.27			0.65	0.73	0.59
Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	
Ever	1.10 (0.94; 1.29)	0.96 (0.77; 1.19)		1.12 (0.91; 1.39)	0.88 (0.72; 1.09)		1.06 (0.82; 1.39)	1.04 (0.83; 1.30)		1.06 (0.86; 1.30)	
Predominant breastfeeding duration			0.24			0.08			0.25	0.14	0.24
Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)	
<1 month	1.24 (1.01; 1.52)	1.09 (0.82; 1.44)		1.27 (0.97; 1.65)	1.07 (0.81; 1.40)		1.13 (0.80; 1.59)	1.28 (0.97; 1.68)		1.25 (0.96; 1.62)	
1 to <3 months	1.13 (0.92; 1.39)	0.99 (0.74; 1.32)		1.05 (0.79; 1.38)	1.00 (0.76; 1.31)		1.28 (0.92; 1.79)	1.02 (0.76; 1.37)		1.04 (0.79; 1.37)	
3 to <6 months	1.02 (0.82; 1.27)	0.79 (0.57; 1.08)		1.08 (0.81; 1.44)	0.67 (0.49; 0.93)		0.85 (0.58; 1.24)	0.84 (0.61; 1.17)		1.00 (0.75; 1.32)	
≥6 months	0.90 (0.68; 1.19)	0.92 (0.63; 1.34)		1.05 (0.74; 1.50)	0.67 (0.45; 1.00)		0.88 (0.56; 1.40)	0.89 (0.60; 1.34)		0.81 (0.56; 1.18)	

OR (CI 95%) multinomial logistic regressions adjusted for maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant’s sex, gestational age, birth order, and age at first attendance at a shared childcare facility, recruitment wave, maternity unit size and level, and mother’s region of residence. Analyses were performed separately for each breastfeeding definition.

Compared to never-breastfed infants, infants who were predominantly breastfed for <1 month were at higher risk of being hospitalized once, which justifies our sensitivity analysis excluding early infections. The association remained consistent after the exclusion of infants with early hospitalizations (before the age of 2 months) (Table S3, Supplementary Materials).

Compared to never-breastfed infants, infants who were predominantly breastfed for at least 3 months were at lower risk of long duration ( $\geq 4$  nights) of hospitalizations. These associations remained consistent after the exclusion of infants with early hospitalizations (before the age of 2 months).

Compared to never-breastfed infants, any breastfed for 1 to <3 months infants were at higher risk of hospitalization from fever and any breastfed for <1 month infants were at higher risk of hospitalization from gastrointestinal infections. The first association disappeared after the exclusion of early hospitalization, whereas the second one remained consistent.

### 3.2. Bronchiolitis Events

Overall, the number of bronchiolitis events was significantly related neither to ever breastfeeding nor to breastfeeding duration. However, ever any breastfeeding tended to be related to a higher risk of 1 or 2 bronchiolitis events but not to frequent bronchiolitis events. In contrast, predominant breastfeeding duration tended to be negatively related to the risk of frequent bronchiolitis events (Table 3). These tendencies remained after the exclusion of early hospitalization events (Table S4, Supplementary Materials).

**Table 3.** Association between breastfeeding and parent reports of bronchiolitis events, otitis events, and antibiotic use: multivariate analyses (*n* = 10,349).

Breastfeeding Status and Duration		Parental Report								
		Bronchiolitis Events (Ref = None)			Otitis Events (Ref ≤ 3)		Antibiotic Use (Ref = Never)			<i>p</i>
		1 or 2	≥3	<i>p</i>	≥3	<i>p</i>	Once	2 or 3 Times	>3 Times	
Number of infants in each group		6340	1264		2606		1944	1860	4411	
Any breastfeeding status				0.17		0.32				0.02
	Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)	
	Ever	1.11 (0.99; 1.24)	1.09 (0.92; 1.28)		1.06 (0.95; 1.18)		0.94 (0.80; 1.09)	0.84 (0.72; 0.98)	0.83 (0.73; 0.94)	
Any breastfeeding duration				0.05		0.37				0.00
	Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)	
	<1 month	1.07 (0.93; 1.24)	1.19 (0.96; 1.48)		1.08 (0.94; 1.25)		0.99 (0.80; 1.22)	1.02 (0.83; 1.26)	1.09 (0.92; 1.30)	
	1 to <3 months	1.09 (0.94; 1.26)	1.08 (0.87; 1.35)		1.12 (0.97; 1.29)		1.04 (0.84; 1.28)	0.95 (0.77; 1.18)	0.98 (0.82; 1.17)	
	3 to <6 months	1.15 (1.00; 1.33)	1.20 (0.97; 1.48)		1.06 (0.92; 1.22)		1.00 (0.82; 1.22)	0.78 (0.64; 0.95)	0.79 (0.67; 0.94)	
	≥6 months	1.12 (0.98; 1.29)	0.90 (0.73; 1.12)		0.98 (0.86; 1.13)		0.79 (0.66; 0.95)	0.71 (0.59; 0.85)	0.61 (0.52; 0.71)	
Number of infants in each group		6335	1263		2605		1940	1857	4410	
Predominant breastfeeding status				0.30		0.92				0.00
	Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)	
	Ever	1.08 (0.98; 1.19)	1.04 (0.90; 1.21)		0.99 (0.90; 1.10)		0.96 (0.83; 1.10)	0.84 (0.73; 0.96)	0.79 (0.71; 0.89)	
Predominant breastfeeding duration				0.06		0.98				0.00
	Never	1 (Ref)	1 (Ref)		1 (Ref)		1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)	
	<1 month	1.09 (0.95; 1.24)	1.19 (0.98; 1.45)		1.02 (0.89; 1.16)		1.11 (0.92; 1.33)	1.05 (0.87; 1.26)	0.97 (0.83; 1.14)	
	1 to <3 months	1.13 (0.99; 1.30)	1.08 (0.89; 1.32)		1.01 (0.88; 1.15)		0.95 (0.79; 1.14)	0.82 (0.68; 0.99)	0.87 (0.74; 1.01)	
	3 to <6 months	1.10 (0.96; 1.27)	0.99 (0.81; 1.22)		0.97 (0.85; 1.11)		0.88 (0.73; 1.06)	0.71 (0.59; 0.85)	0.65 (0.56; 0.76)	
	≥6 months	0.94 (0.80; 1.11)	0.77 (0.59; 1.00)		0.97 (0.82; 1.15)		0.89 (0.71; 1.10)	0.75 (0.60; 0.93)	0.62 (0.51; 0.75)	

OR (CI 95%) multinomial logistic regressions adjusted for maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant's sex, gestational age, birth order, and age at first attendance at a shared childcare facility, recruitment wave, maternity unit size and level, and mother's region of residence. Analyses were performed separately for each breastfeeding definition.

### 3.3. Otitis Events

Both any and predominant breastfeeding were not related to frequent otitis events (at least 3 in the first 2 years) (Table 3).

### 3.4. Antibiotic Use

Ever breastfeeding was related to a lower risk of frequent antibiotic use (at least 2 times in the first 2 years of life), whatever the definition of breastfeeding used (Table 3).

Compared to no breastfeeding, breastfeeding durations (any and predominant) of at least 3 months were associated with a lower risk of frequent antibiotic use.

All these associations remained after the exclusion of infants with early hospitalizations (Table S4, Supplementary Materials).

### 3.5. Analyses after Multiple Imputations

Compared to never-breastfed infants, predominantly breastfed for <1 month infants were no longer at higher risk of a single hospitalization event (OR (95% CI) = 1.17 (0.96; 1.42)) (Table S5, Supplementary Materials). Any breastfed for <1 month infants were also no longer at higher risk of hospitalization from gastrointestinal infections (1.32 (0.99; 1.75)).

Compared to never-breastfed infants, any breastfed for ≥6 months infants were at lower risk of longer hospitalizations (≥4 nights) (0.71 (0.53; 0.95)).

Other previously highlighted results remained consistent (Tables S5 and S6, Supplementary Materials).

## 4. Discussion

In the ELFE study, predominant breastfeeding for over 3 months was related to lower risk of at least 4 nights of hospitalization up to 2 years, while any breastfeeding for over 3 months was related to higher risk of 1 or 2 bronchiolitis events in the first 2 years of age. Finally, both any and predominant breastfeeding durations were negatively associated with frequency of antibiotic use.

We first examined infectious morbidity through common infectious diseases such as bronchiolitis and otitis. Unfortunately, data on diarrhea occurrence were not collected. Contrary to a previous meta-analysis conducted in industrialized countries [12], a lower risk of otitis has not been related to breastfeeding duration. A possible explanation may be the restrictive classification (<3 or ≥3 events) applied in the ELFE questionnaires, not allowing the distinguishing of absence of event from low frequency of events (1 or 2). Consistent with an Italian cohort specifically designed to study respiratory infections [13], we found that, in the main analyses, long duration of predominant breastfeeding (at least 6 months) was associated with a lower risk of frequent bronchiolitis events. Similarly, in the Generation R population-based study, exclusive breastfeeding was related to a lower risk of low respiratory tract infections and, to a lesser extent, upper respiratory tract infections up to 4 years of age [14].

Infections with higher concern can be approximated with hospitalizations. A recent meta-analysis highlighted a protective effect of breastfeeding against hospitalizations from diarrhea and respiratory infections, including lower respiratory tract infection and pneumonia [7]. More recently, the Norwegian MoBa study highlighted a higher risk of hospitalization up to 18 months among infants breastfed for ≤6 months than among those breastfed for at least 12 months [15], but matched sibling analyses, enabled to account for shared maternal characteristics, showed weaker and non-significant associations. We have not observed such associations within the ELFE cohort. Regarding hospitalizations from diarrhea, the meta-analysis included two studies from Europe, highlighting protective associations between breastfeeding and diarrhea [16,17]. Both studies provided data on infants born in the 1990s. Regarding hospitalizations from respiratory infection, the meta-analysis included two studies from Europe, highlighting protective associations between breastfeeding and respiratory infections [18,19],

both published before 1995. As infants from the ELFE were born in 2011, they might differ from infants included in these studies. Moreover, in the present analyses only hospitalizations for bronchiolitis could be considered and not all respiratory infections. The low number of hospitalizations for bronchiolitis in our results might prevent any potential association with breastfeeding to arise.

We are unable to provide a biological explanation for the higher risk of 1 or 2 bronchiolitis events in the first 2 years of life related to any breastfeeding but not to predominant breastfeeding. An additional sensitivity analysis adjusting for family history of allergy (parental and/or sibling history of asthma, eczema, and hay fever) did not modify the results (data not shown). A similar unexpected association was found in an Italian case–control study, with a higher breastfeeding rate among infants hospitalized for bronchiolitis than among their control counterparts [20].

Reverse causation bias is a probable hypothesis for the highlighted higher risk of parental reported hospital admission from infection or gastrointestinal infection related to short breastfeeding duration (<1 month) compared to never breastfeeding. As early adverse health events, including hospital admission, can lead to early breastfeeding cessation, the exclusion of early cases of hospitalization allowed us to control this reverse causation bias but not fully as not all adverse health events lead to hospitalization.

Finally, in the present study, antibiotic use was considered as a proxy for bacterial infections. This indicator was strongly related to breastfeeding, a longer duration being related to a lower use of antibiotics up to 2 years of age. Similar results were found in a Czech cross-sectional survey, with lower risk of early exposure to antibiotics among breastfed infants [21]. Likewise, in a Finnish cohort, 1-year breastfed infants were less likely to have been provided with antibiotics during the first year of life than their non-breastfed counterparts [22], and a negative association between breastfeeding duration and antibiotic use was found in a cross-sectional anthropometric and questionnaire study [23]. However, we cannot exclude that health-seeking behaviors could be different among breastfeeding parents and non-breastfeeding parents, leading to the differential use of antibiotics. Moreover, as both breastfeeding and antibiotic use could influence the infant's microbiome [22], microbiome was suggested as a potential mechanism in the association between breastfeeding and lower rates of infections from hospitalization. It would be of great interest to examine these potential mechanisms from stool samples collected in the first months of life.

The ELFE study is a recent nationwide birth cohort aimed at assessing the development of healthy-born children from birth to adulthood from a broad and interdisciplinary point of view. The prospective design limits recall bias for both exposure and outcomes assessment. However, we have to acknowledge the inability to consider exclusive breastfeeding in the present study according to the WHO definition, because the use of water, water-based drinks, and fruit juice in the 0–2-month period were not collected in the ELFE study. While the study may lack specificity when assessing particular outcomes (e.g., antibiotic types), the strength of our approach is the use of complementary indicators of infectious morbidity, with the occurrence of common infectious diseases, hospitalizations, and antibiotic use. Hospitalizations could reflect the most severe cases and allowed for controlling bias due to parental reporting. It is interesting to note that breastfeeding was more related to the duration of hospitalization than to the number of events. When matching with the national health system database will be available, it would be of great interest to conduct similar analyses based on medical care use rather than parental report. The use of antibiotics would be more specific for bacterial infections, but it remains difficult to distinguish a lower need for antibiotics from the reluctance to such use. The very large sample and the collection of detailed socio-demographic or economic data ensure good statistical power and favor control for potential confounders. Exclusion rates due to missing data for these analyses were high, but multiple imputations did not change the results.

## 5. Conclusions

Even in the context of a high-income country with short breastfeeding duration, we highlighted a lower risk of infectious morbidity related to breastfeeding duration, especially for duration of

hospitalization and antibiotic use. The strong association highlighted for antibiotic use would be of great interest in the context of rising concerns regarding antibiotic resistance.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1607/s1>. Table S1: Details regarding variables used for the multiple imputations, Table S2: Comparison of included and excluded families (Chi-squared and Student *t*-tests, Table S3: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of hospitalizations from infection among infants without hospitalization events before 2 months of age ( $n = 9,703$ ), Table S4: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of bronchiolitis events, otitis events, and antibiotic use among infants without hospitalization events before 2 months of age ( $n = 9,703$ ), Table S5: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of hospitalizations from infection using multiple imputations to deal with missing measurements on familial or health characteristics ( $n = 11,238$ ), Table S6: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of bronchiolitis events, otitis events, and antibiotic use using multiple imputations to deal with missing measurements on familial or health characteristics ( $n = 11,238$ ).

**Author Contributions:** The corresponding author affirms that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting these criteria have been omitted. C.D.-P. conducted the statistical analyses, interpreted the results, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted. K.A.-P., A.D.-C., J.P. and S.L. contributed to the interpretation of the results, critically reviewed the manuscript, and approved the final version submitted. M.C. and M.-N.D. contributed to the data acquisition, critically reviewed the manuscript, and approved the final version submitted. M.-A.C. and B.d.L.-G. conceptualized and designed the study, contributed to the interpretation of the results, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

**Funding:** The ELFE survey is a joint project between the French Institute for Demographic Studies (INED) and the National Institute of Health and Medical Research (INSERM), in partnership with the French blood transfusion service (Etablissement français du sang, EFS), Santé publique France, the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE), the Direction générale de la santé (DGS, part of the Ministry of Health and Social Affairs), the Direction générale de la prévention des risques (DGPR, Ministry for the Environment), the Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES, Ministry of Health and Social Affairs), the Département des études, de la prospective et des statistiques (DEPS, Ministry of Culture), and the Caisse nationale des allocations familiales (CNAF), with the support of the Ministry of Higher Education and Research and the Institut national de la jeunesse et de l'éducation populaire (INJEP). Via the RECONAI platform, it received a government grant managed by the National Research Agency under the "Investissements d'avenir" program (ANR-11-EQPX-0038). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. This research received no external funding.

**Acknowledgments:** We would like to thank the scientific coordinators (Marie-Aline Charles, Bertrand Geay, Henri Léridon, Corinne Bois, Marie-Noëlle Dufourg, Jean-Louis Lanoé, Xavier Thierry, Cécile Zaros), IT and data managers, statisticians (A. Rakotonirina, R. Kugel, R. Borges-Panhino, M. Cheminat, H. Juillard), administrative and family communication staff, and study technicians (C. Guevel, M. Zoubiri, L. Gravier, I. Milan, R. Popa) of the ELFE coordination team as well as the families who gave their time for the study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders of the ELFE survey had no role in the design of the present study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

## References

1. Kyu, H.H.; Pinho, C.; Wagner, J.A.; Brown, J.C.; Bertozzi-Villa, A.; Charlson, F.J.; Coffeng, L.E.; Dandona, L.; Erskine, H.E.; Ferrari, A.J.; et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr.* **2016**, *170*, 267–287.
2. World Health Organization. *Feeding and Nutrition of Infants and Young Children, Guidelines for the WHO European Region, with Emphasis on the Former Soviet Countries*; WHO: Geneva, Switzerland, 2003.
3. Victora, C.G.; Bahl, R.; Barros, A.J.; Franca, G.V.; Horton, S.; Krasevec, J.; Murch, S.; Sankar, M.J.; Walker, N.; Rollins, N.C.; et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* **2016**, *387*, 475–490. [[CrossRef](#)]
4. Field, C.J. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J. Nutr.* **2006**, *135*, 1–4. [[CrossRef](#)]
5. Korvel-Hanquist, A.; Djurhuus, B.D.; Homoe, P. The Effect of Breastfeeding on Childhood Otitis Media. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2017**, *17*, 45. [[CrossRef](#)]
6. Bowatte, G.; Tham, R.; Allen, K.J.; Tan, D.J.; Lau, M.; Dai, X.; Lodge, C.J. Breastfeeding and childhood acute otitis media: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 85–95. [[CrossRef](#)]

7. Horta, B.L.; Victora, C.G. *Short-Term Effects of Breastfeeding: A Systematic Review of the Benefits of Breastfeeding on Diarrhoea and Pneumonia Mortality*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2013.
8. Kramer, M.S.; Chalmers, B.; Hodnett, E.D.; Sevkovskaya, Z.; Dzikovich, I.; Shapiro, S.; Collet, J.P.; Vanilovich, I.; Mezen, I.; Ducruet, T.; et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT). *JAMA* **2001**, *285*, 413–420. [[CrossRef](#)]
9. Wagner, S.; Kersuzan, C.; Gojard, S.; Tichit, C.; Nicklaus, S.; Geay, B.; Humeau, P.; Thierry, X.; Charles, M.A.; Lioret, S.; et al. Breastfeeding duration in France according to parents and birth characteristics. Results from the ELFE longitudinal French Study, 2011. *Bull. Epidemiol. Hebd.* **2015**, *29*, 522–532.
10. Vandentorren, S.; Bois, C.; Pirus, C.; Sarter, H.; Salines, G.; Leridon, H.; Elfe, T. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* **2009**, *9*, 58. [[CrossRef](#)]
11. Wagner, S.; Kersuzan, C.; Gojard, S.; Tichit, C.; Nicklaus, S.; Thierry, X.; Charles, M.A.; Lioret, S.; De Lauzon-Guillain, B. Breastfeeding initiation and duration in France: The importance of intergenerational and previous maternal breastfeeding experiences—results from the nationwide ELFE study. *Midwifery* **2019**, *69*, 67–75. [[CrossRef](#)]
12. Lodge, C.J.; Bowatte, G.; Matheson, M.C.; Dharmage, S.C. The Role of Breastfeeding in Childhood Otitis Media. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2016**, *16*, 68. [[CrossRef](#)]
13. Lanari, M.; Prinelli, F.; Adorni, F.; Di Santo, S.; Faldella, G.; Silvestri, M.; Musicco, M. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum. Dev.* **2013**, *89*, 51–57. [[CrossRef](#)]
14. Tromp, I.; Kieft-De Jong, J.; Raat, H.; Jaddoe, V.; Franco, O.; Hofman, A.; De Jongste, J.; Moll, H. Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0172763. [[CrossRef](#)]
15. Stordal, K.; Lundeby, K.M.; Brantsaeter, A.L.; Haugen, M.; Nakstad, B.; Lund-Blix, N.A.; Stene, L.C. Breast-feeding and Infant Hospitalization for Infections: Large Cohort and Sibling Analysis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2017**, *65*, 225–231. [[CrossRef](#)]
16. Quigley, M.A.; Kelly, Y.J.; Sacker, A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics* **2007**, *119*, e837–e842. [[CrossRef](#)]
17. Kramer, M.S.; Guo, T.; Platt, R.W.; Sevkovskaya, Z.; Dzikovich, I.; Collet, J.P.; Shapiro, S.; Chalmers, B.; Hodnett, E.; Vanilovich, I.; et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, *78*, 291–295. [[CrossRef](#)]
18. Pisacane, A.; Graziano, L.; Zona, G.; Granata, G.; Dolezalova, H.; Cafiero, M.; Coppola, A.; Scarpellino, B.; Ummarino, M.; Mazzarella, G. Breast feeding and acute lower respiratory infection. *Acta Paediatr.* **1994**, *83*, 714–718. [[CrossRef](#)]
19. Howie, P.W.; Forsyth, J.S.; Ogston, S.A.; Clark, A.; Florey, C.D. Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ* **1990**, *300*, 11–16. [[CrossRef](#)]
20. Nenna, R.; Cutrera, R.; Frassanito, A.; Alessandrini, C.; Nicolai, A.; Cangiano, G.; Petrarca, L.; Arima, S.; Caggiano, S.; Ullmann, N.; et al. Modifiable risk factors associated with bronchiolitis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2017**, *11*, 393–401. [[CrossRef](#)]
21. Parizkova, P.; Dankova, N.; Fruhauf, P.; Jireckova, J.; Zeman, J.; Magner, M. Associations between breastfeeding rates and infant disease: A survey of 2338 Czech children. *Nutr. Diet. J. Dietit. Assoc. Aust.* **2019**. [[CrossRef](#)]
22. Korpela, K.; Salonen, A.; Virta, L.J.; Kekkonen, R.A.; De Vos, W.M. Association of Early-Life Antibiotic Use and Protective Effects of Breastfeeding: Role of the Intestinal Microbiota. *JAMA Pediatr.* **2016**, *170*, 750–757. [[CrossRef](#)]
23. Krenz-Niedbala, M.; Kosciński, K.; Puch, E.A.; Zelent, A.; Breborowicz, A. Is the Relationship Between Breastfeeding and Childhood Risk of Asthma and Obesity Mediated by Infant Antibiotic Treatment? *Breastfeed. Med.* **2015**, *10*, 326–333. [[CrossRef](#)]



Table S1: Details regarding variables used for the multiple imputations

Used variable	Type of variable	Model used to predict missing data	Missing values
Hospital admission	Binary	Logistic regression	0%
Hospital admission from infections	Binary	Logistic regression	0%
Hospital admission from fever	Binary	Logistic regression	0%
Hospital admission from diarrhea	Binary	Logistic regression	0%
Hospital admission from bronchiolitis	Binary	Logistic regression	0%
Hospital admission events	Continuous	Linear regression	0%
Total hospital admission duration	Continuous	Linear regression	0%
Bronchiolitis events	Ordinal (3 categories)	Multinomial regression	0%
Otitis events	Ordinal (3 categories)	Multinomial regression	0%
Food allergy in the first 2 years of life	Binary	Logistic regression	0%
Hospital admission in the first 2 months of life	Binary	Logistic regression	0%
Antibiotic use events	Ordinal (4 categories)	Multinomial regression	0%
Any breastfeeding duration	Continuous	Linear regression	0%
Household composition	Categorical (3 categories)	Multinomial regression	0%
Maternal age at birth	Continuous	Linear regression	0%
Birth order	Continuous	Linear regression	0%
Employment status before pregnancy	Categorical (3 categories) Categorical (9 categories)	Multinomial regression	0%
Mother's region of residence	Categorical (9 categories)	Multinomial regression	0%
Maternity unity level	Ordinal (5 categories)	Multinomial regression	0%
Wave of recruitment	Ordinal (4 categories)	Multinomial regression	0%
Educational level	Continuous	Linear regression	0%
Maternal place of birth	Binary	Logistic regression	0%
Predominant breastfeeding duration	Continuous	Linear regression	0%
Gestational age	Continuous	Linear regression	1%
Caesarean section	Categorical (3 categories)	Multinomial regression	1%
Sex	Binary	Logistic regression	1%
Milk feeding type at 2 months	Ordinal (9 categories) Categorical (4 categories)	Logistic regression	1%
Maternal smoking during pregnancy	Categorical (4 categories)	Multinomial regression	1%
Maternal BMI	Continuous	Linear regression	1%
Monthly Family income	Continuous	Linear regression	1%
Age at first attendance to shared childcare facility	Ordinal (4 categories)	Logistic regression	4%

Table S2: Comparison of included and excluded families (Chi-squared and Student *t*-tests) (Continued)

	<i>Selected</i>	<i>Excluded</i>
<b>Duration of total any breastfeeding (months)</b>	4.0 ± 5.6 (10349)	2.9 ± 4.4 (7652)
<b>Duration of predominant breastfeeding (months)</b>	2.2 ± 3.5 (10337)	1.3 ± 2.6 (7790)
<b>Maternal age at birth (years)</b>	30.7 ± 4.7 (10349)	29.6 ± 5.4 (7875)
<b>Place of Birth</b>		
France	91.0% (9415)	82.6% (5114)
Abroad	9.0% (934)	17.4% (1075)
<b>Pre-pregnancy BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.4 ± 4.7 (10349)	23.6 ± 5.0 (7553)
<b>Education level</b>		
Below secondary school	5.2% (534)	12.8% (776)
Secondary school	11.6% (1200)	20.1% (1223)
High school	17.9% (1851)	20.1% (1219)
2-y university degree	24.0% (2480)	18.3% (1113)
3-y university degree	19.8% (2045)	12.9% (781)
5-y university degree or more	21.6% (2239)	15.8% (959)
<b>Employment status before pregnancy</b>		
Employed	76.5% (7920)	61.8% (4799)
Unemployed	23.5% (2429)	38.2% (2971)
<b>Household composition</b>		
Traditional	89.7% (9283)	82.9% (5133)
Single parenthood	2.8% (293)	8.2% (509)
Step family	7.5% (773)	8.9% (553)
<b>Household monthly income (€)</b>	3507 ± 3368 (10349)	3129 ± 2319 (5525)
<b>Smoking status during pregnancy</b>		
Never smoker	57.7% (5968)	56.5% (4308)
Only before pregnancy	25.0% (2583)	19.6% (1493)
Only in early pregnancy	3.6% (373)	4.5% (344)
Throughout pregnancy	13.8% (1425)	19.4% (1482)
<b>Caesarean section</b>		
No	82.8% (8572)	80.0% (6182)
Yes	17.2% (1777)	20.1% (1550)
<b>Gestational age (weeks)</b>	39.7 ± 1.4 (10349)	39.4 ± 1.6 (7589)
<b>Sex</b>		
Boys	49.6% (5130)	53.73% (4137)
Girl	50.4% (5219)	46.2% (3551)
<b>Birth order</b>		
First born	44.4% (4599)	45.3% (3572)
Second born	87.1% (3841)	33.2% (2617)
Third born	13.8% (1427)	13.9% (1093)
Fourth born or more	4.7% (482)	7.6% (596)

Table S2: Continued

<b>Age at first attendance to shared childcare facility</b>		
≤ 2 months	5.2% (535)	8.5% (126)
> 2 months to 4 months	19.4% (2008)	31.9% (471)
> 4 months to 6 months	10.2% (1059)	16.6% (246)
> 6 months to 12 months	11.2% (1157)	27.9% (412)
Never attended in the first year	54.0% (5590)	15.1% (223)

*% (n) or mean ± sd (n)*

*All p-values <0.0001*

Table S3: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of hospitalizations from infection among infants without hospitalization events before 2 months of age ( $n = 9,703$ )

<i>Parental-report of hospitalisations from infection</i>												
	Number of events (ref = None)			Total duration (ref = Never)			Causes					
	1	≥ 2	p	1-3 nights	≥ 4 nights	p	Fever	p	Gastroint. Inf.	p	Bronchiolitis	p
<b>Number of infants in each group</b>	589	235		311	207		163		325		240	
<b>Any breastfeeding status</b>			0.18			0.15		0.22		0.30		0.81
Never	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
Ever	1.17 [0.95 ; 1.44]	0.86 [0.64 ; 1.16]		1.23 [0.93 ; 1.63]	0.81 [0.59 ; 1.12]		1.28 [0.86 ; 1.9]		1.15 [0.88 ; 1.51]		0.96 [0.71 ; 1.30]	
<b>Any breastfeeding duration</b>			0.55			0.55		0.71		0.14		0.03
Never	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
<1 month	1.16 [0.89 ; 1.52]	0.92 [0.61 ; 1.37]		1.25 [0.87 ; 1.80]	0.79 [0.51 ; 1.23]		1.28 [0.77 ; 2.12]		1.47 [1.05 ; 2.05]		0.69 [0.44 ; 1.09]	
1 to < 3 months	1.28 [0.98 ; 1.68]	0.95 [0.63 ; 1.43]		1.21 [0.83 ; 1.77]	0.96 [0.62 ; 1.47]		1.45 [0.87 ; 2.42]		0.96 [0.66 ; 1.41]		1.29 [0.88 ; 1.90]	
3 to < 6 months	1.23 [0.95 ; 1.61]	0.79 [0.52 ; 1.19]		1.39 [0.97 ; 1.98]	0.80 [0.52 ; 1.24]		1.22 [0.74 ; 2.04]		1.07 [0.74 ; 1.53]		1.16 [0.79 ; 1.71]	
≥ 6 months	1.05 [0.80 ; 1.36]	0.80 [0.53 ; 1.19]		1.09 [0.75 ; 1.57]	0.74 [0.49 ; 1.13]		1.20 [0.74 ; 1.97]		1.09 [0.77 ; 1.55]		0.76 [0.50 ; 1.16]	
<b>Number of infants in each group</b>	587	235		310	206		163		323		240	
<b>Predominant breastfeeding status</b>			0.21			0.16		0.65		0.75		0.61
Never	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
Ever	1.13 [0.93 ; 1.36]	0.84 [0.64 ; 1.12]		1.11 [0.86 ; 1.43]	0.77 [0.58 ; 1.04]		1.08 [0.77 ; 1.53]		1.04 [0.81 ; 1.33]		1.08 [0.81 ; 1.43]	

Table S3: Continued

**Predominant  
breastfeeding duration**

	0.62		0.39		0.74		0.27		0.65	
	1 [Ref]									
Never	1 [Ref]									
<1 month	1.22 [0.96 ; 1.54]	0.89 [0.61 ; 1.30]	1.27 [0.92 ; 1.75]	0.81 [0.54 ; 1.21]	1.22 [0.79 ; 1.89]	1.25 [0.92 ; 1.69]	1.09 [0.75 ; 1.59]	1.25 [0.92 ; 1.69]	1.09 [0.75 ; 1.59]	1.09 [0.75 ; 1.59]
1 to < 3 months	1.19 [0.94 ; 1.51]	0.85 [0.59 ; 1.25]	1.02 [0.73 ; 1.42]	0.94 [0.63 ; 1.38]	1.16 [0.74 ; 1.82]	1.06 [0.77 ; 1.46]	1.15 [0.80 ; 1.66]	1.06 [0.77 ; 1.46]	1.15 [0.80 ; 1.66]	1.15 [0.80 ; 1.66]
3 to < 6 months	1.03 [0.79 ; 1.33]	0.79 [0.53 ; 1.18]	1.09 [0.77 ; 1.54]	0.61 [0.39 ; 0.95]	0.89 [0.55 ; 1.47]	0.88 [0.62 ; 1.25]	1.12 [0.77 ; 1.65]	0.88 [0.62 ; 1.25]	1.12 [0.77 ; 1.65]	1.12 [0.77 ; 1.65]
≥ 6 months	0.97 [0.69 ; 1.34]	0.82 [0.49 ; 1.36]	1.01 [0.64 ; 1.59]	0.69 [0.40 ; 1.19]	0.95 [0.52 ; 1.74]	0.80 [0.51 ; 1.28]	0.75 [0.43 ; 1.32]	0.80 [0.51 ; 1.28]	0.75 [0.43 ; 1.32]	0.75 [0.43 ; 1.32]

OR [CI 95%] multinomial logistic regressions adjusted for maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant's sex, gestational age, birth order and age at first attendance to shared childcare facility, recruitment wave, maternity unit size and level, and mother's region of residence

Analyses were performed separately for each breastfeeding definition

Table S4: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of bronchiolitis events, otitis events, and antibiotic use among infants without hospitalization events before 2 months of age ( $n = 9,703$ )

	<i>Parental-report</i>								
	Bronchiolitis events (ref = None)			Otitis events (ref = < 3)		Antibiotic use (ref = never)			p
	1 – 2	≥ 3	p	≥ 3	p	Once	2 to 3 times	> 3 times	
<b>Number of infants in each group</b>	5949	1112		2399		1855	1744	4046	
<b>Any breastfeeding status</b>			0.10		0.33				0.06
Never	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever	1.13 [1.01 ; 1.26]	1.06 [0.89 ; 1.26]		1.06 [0.94 ; 1.19]		0.94 [0.80 ; 1.10]	0.87 [0.74 ; 1.01]	0.84 [0.74 ; 0.96]	
<b>Any breastfeeding duration</b>			0.13		0.60				0.00
Never	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
<1 month	1.09 [0.94 ; 1.27]	1.14 [0.90 ; 1.43]		1.10 [0.94 ; 1.28]		0.96 [0.77 ; 1.19]	1.04 [0.84 ; 1.28]	1.09 [0.91 ; 1.30]	
1 to < 3 months	1.10 [0.94 ; 1.28]	1.02 [0.81 ; 1.29]		1.10 [0.94 ; 1.28]		1.04 [0.84 ; 1.29]	0.98 [0.79 ; 1.22]	0.98 [0.81 ; 1.17]	
3 to < 6 months	1.18 [1.02 ; 1.37]	1.18 [0.95 ; 1.48]		1.05 [0.91 ; 1.22]		1.02 [0.84 ; 1.25]	0.80 [0.65 ; 0.99]	0.81 [0.68 ; 0.96]	
≥ 6 months	1.14 [0.99 ; 1.31]	0.92 [0.74 ; 1.15]		1.00 [0.87 ; 1.16]		0.80 [0.66 ; 0.97]	0.73 [0.61 ; 0.89]	0.64 [0.54 ; 0.75]	
<b>Number of infants in each group</b>	5945	1111		2398		1851	1742	4045	
<b>Predominant breastfeeding status</b>			0.21		0.92				0.00
Never	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever	1.09 [0.99 ; 1.21]	1.04 [0.89 ; 1.21]		1.00 [0.90 ; 1.10]		0.95 [0.82 ; 1.10]	0.84 [0.73 ; 0.97]	0.8 [0.71 ; 0.91]	

Table S4: Continued

**Predominant breastfeeding**

<b>duration</b>		0.12		0.99			0.00
Never	1 [Ref]	1 [Ref]					
<1 month	1.09 [0.95 ; 1.25]	1.16 [0.94 ; 1.42]	1.00 [0.87 ; 1.15]	1.10 [0.90 ; 1.33]	1.05 [0.87 ; 1.27]	0.97 [0.82 ; 1.15]	
1 to < 3 months	1.14 [1.00 ; 1.31]	1.06 [0.86 ; 1.31]	0.99 [0.87 ; 1.14]	0.93 [0.77 ; 1.12]	0.82 [0.68 ; 0.99]	0.87 [0.74 ; 1.02]	
3 to < 6 months	1.13 [0.98 ; 1.30]	1.03 [0.83 ; 1.27]	0.98 [0.85 ; 1.12]	0.88 [0.73 ; 1.06]	0.71 [0.59 ; 0.86]	0.66 [0.57 ; 0.78]	
≥ 6 months	0.96 [0.81 ; 1.13]	0.78 [0.59 ; 1.03]	1.02 [0.86 ; 1.21]	0.89 [0.71 ; 1.12]	0.77 [0.61 ; 0.96]	0.65 [0.54 ; 0.80]	

*OR [CI 95%] multinomial logistic regressions adjusted for maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant's sex, gestational age, birth order and age at first attendance to shared childcare facility, recruitment wave, maternity unit size and level, and mother's region of residence*

*Analyses were performed separately for each breastfeeding definition*

Table S5: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of hospitalizations from infection using multiple imputations to deal with missing measurements on familial or health characteristics ( $n = 11,238$ )

	<i>Parental-report of hospitalisations from infection</i>						
	Number of events (ref = None)		Total duration (ref = Never)		Causes		
	1	$\geq 2$	1-3 nights	$\geq 4$ nights	Fever	Gastroint. Inf.	Bronchiolitis
<b>Any breastfeeding duration</b>							
Never	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]
<1 month	1.08 [0.87 ; 1.34]	1.09 [0.81 ; 1.45]	1.16 [0.87 ; 1.54]	0.99 [0.74 ; 1.32]	1.29 [0.89 ; 1.86]	1.32 [0.99 ; 1.75]	0.89 [0.66 ; 1.19]
1 to < 3 months	1.16 [0.93 ; 1.44]	1.08 [0.80 ; 1.46]	1.14 [0.85 ; 1.53]	1.03 [0.77 ; 1.38]	1.44 [1.00 ; 2.08]	0.87 [0.63 ; 1.21]	1.17 [0.88 ; 1.54]
3 to < 6 months	1.08 [0.87 ; 1.33]	0.93 [0.69 ; 1.26]	1.26 [0.96 ; 1.66]	0.85 [0.63 ; 1.15]	1.05 [0.72 ; 1.53]	1.00 [0.74 ; 1.36]	1.04 [0.78 ; 1.37]
$\geq 6$ months	0.89 [0.72 ; 1.10]	0.82 [0.61 ; 1.11]	0.95 [0.72 ; 1.27]	0.71 [0.53 ; 0.95]	1.06 [0.74 ; 1.52]	0.92 [0.68 ; 1.25]	0.80 [0.61 ; 1.06]
<b>Predominant breastfeeding duration</b>							
Never	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]
<1 month	1.17 [0.96 ; 1.42]	1.01 [0.84 ; 1.43]	1.23 [0.96 ; 1.59]	1.05 [0.81 ; 1.36]	1.17 [0.85 ; 1.62]	1.23 [0.95 ; 1.60]	1.21 [0.94 ; 1.55]
1 to < 3 months	1.10 [0.90 ; 1.34]	0.95 [0.72 ; 1.26]	1.01 [0.78 ; 1.32]	0.97 [0.75 ; 1.27]	1.27 [0.92 ; 1.76]	1.01 [0.76 ; 1.33]	1.01 [0.78 ; 1.32]
3 to < 6 months	0.97 [0.78 ; 1.19]	0.79 [0.59 ; 1.07]	1.07 [0.82 ; 1.41]	0.66 [0.49 ; 0.90]	0.83 [0.57 ; 1.19]	0.80 [0.59 ; 1.10]	0.99 [0.75 ; 1.31]
$\geq 6$ months	0.90 [0.69 ; 1.17]	0.89 [0.62 ; 1.28]	1.09 [0.78 ; 1.53]	0.66 [0.45 ; 0.96]	0.90 [0.58 ; 1.40]	0.83 [0.56 ; 1.23]	0.86 [0.61 ; 1.23]

OR [CI 95%] multinomial logistic regressions adjusted for maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant's sex, gestational age, birth order and age at first attendance to shared childcare facility, recruitment wave, maternity unit size and level, and mother's region of residence  
Analyses were performed separately for each breastfeeding definition

Table S6: Multivariate adjusted analyses assessing breastfeeding and parent reports of bronchiolitis events, otitis events, and antibiotic use using multiple imputations to deal with missing measurements on familial or health characteristics ( $n = 11,238$ )

	<i>Parental-report</i>					
	<b>Bronchiolitis events</b>		<b>Otitis events</b>	<b>Antibiotic use</b>		
	<b>(ref = None)</b>		<b>(ref = &lt; 3)</b>	<b>(ref = never)</b>		
	<b>1 – 2</b>	<b>≥ 3</b>	<b>≥ 3</b>	<b>Once</b>	<b>2 to 3 times</b>	<b>&gt; 3 times</b>
<b>Any breastfeeding duration</b>						
Never	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]
<1 month	1.08 [0.94 ; 1.25]	1.19 [0.97 ; 1.46]	1.09 [0.95 ; 1.26]	1.01 [0.82 ; 1.23]	1.04 [0.86 ; 1.27]	1.11 [0.93 ; 1.31]
1 to < 3 months	1.11 [0.96 ; 1.28]	1.01 [0.89 ; 1.37]	1.11 [0.97 ; 1.28]	1.02 [0.83 ; 1.24]	0.94 [0.77 ; 1.15]	0.95 [0.80 ; 1.13]
3 to < 6 months	1.19 [1.04 ; 1.37]	1.23 [1.00 ; 1.50]	1.09 [0.95 ; 1.24]	0.98 [0.81 ; 1.18]	0.78 [0.64 ; 0.94]	0.80 [0.68 ; 0.94]
≥ 6 months	1.15 [1.01 ; 1.31]	0.96 [0.78 ; 1.17]	1.01 [0.88 ; 1.15]	0.79 [0.66 ; 0.95]	0.70 [0.58 ; 0.83]	0.63 [0.54 ; 0.73]
<b>Predominant breastfeeding duration</b>						
Never	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]
<1 month	1.10 [0.97 ; 1.25]	1.18 [0.98 ; 1.43]	1.03 [0.91 ; 1.17]	1.09 [0.91 ; 1.30]	1.08 [0.91 ; 1.29]	0.98 [0.84 ; 1.14]
1 to < 3 months	1.15 [1.01 ; 1.31]	1.13 [0.93 ; 1.37]	1.01 [0.89 ; 1.15]	0.91 [0.76 ; 1.09]	0.83 [0.69 ; 0.99]	0.85 [0.73 ; 0.99]
3 to < 6 months	1.11 [0.97 ; 1.26]	0.99 [0.81 ; 1.21]	0.98 [0.86 ; 1.11]	0.90 [0.75 ; 1.07]	0.72 [0.60 ; 0.86]	0.67 [0.57 ; 0.78]
≥ 6 months	0.96 [0.82 ; 1.12]	0.83 [0.65 ; 1.07]	0.99 [0.84 ; 1.16]	0.84 [0.68 ; 1.04]	0.71 [0.57 ; 0.88]	0.62 [0.51 ; 0.74]

OR [CI 95%] multinomial logistic regressions adjusted for maternal age at first child, education level, employment status, smoking status during pregnancy and pre-pregnancy BMI, household monthly income per consumption unit, household composition, caesarean section and infant's sex, gestational age, birth order and age at first attendance to shared childcare facility, recruitment wave, maternity unit size and level, and mother's region of residence

Analyses were performed separately for each breastfeeding definition

### III. Analyses complémentaires

#### 1. Linéarité de l'association

La durée d'allaitement étant très courte en France par rapport à d'autres pays et afin de limiter les malentendus sur la définition d'une longue durée d'allaitement, les analyses principales ont été menées en considérant la durée d'allaitement comme une variable catégorielle et non continue. Néanmoins, cette méthode entraîne une perte de puissance et ne permet pas de tester la linéarité des associations.

Afin d'y remédier, j'ai refait toutes les analyses présentées précédemment en considérant cette fois-ci la durée d'allaitement comme une variable continue. Les populations d'étude correspondaient à celles des analyses en cas complet sans exclusion supplémentaire. Les résultats de ces analyses sont résumés dans les tableaux 3.1, 3.2 et 3.3 ci-dessous.

Tableau 3.1 : Tests de tendance entre la durée d'allaitement et le nombre et la durée totale d'hospitalisations pour infections dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE

	Nombre d'hospitalisations (ref : aucune)			Durée d'hospitalisation (ref : jamais)		
	1	2	p	1 à 3 nuits	≥4 nuits	p
<b>Durée d'allaitement (mois)</b>	0,99 [0,98 ; 1,00]	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,22	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,98 [0,96 ; 1,00]	<b>0,04</b>
<b>Durée d'allaitement prédominant (mois)</b>	0,98 [0,96 ; 1,01]	0,99 [0,96 ; 1,02]	0,29	0,98 [0,95 ; 1,01]	<b>0,95 [0,92 ; 0,99]</b>	<b>0,03</b>

*OR [IC 95%] régressions logistiques multivariées ajustées sur l'âge maternel au premier enfant, le niveau d'étude maternel, le statut d'emploi de la mère, le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'IMC maternel avant la grossesse, le revenu mensuel familial par unité de consommation, la composition du ménage, l'accouchement par césarienne, le sexe et l'âge gestationnel du nourrisson, la vague de recrutement, la taille et niveau de la maternité, et la région de résidence de la mère*

Tableau 3.2 : Tests de tendance entre la durée d'allaitement et les hospitalisations pour fièvre, infection gastro-intestinale ou bronchiolite dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE

	Hospitalisation pour					
	Fièvre	p	Inf. GI.	p	Bronchiolite	p
<b>Durée d'allaitement (mois)</b>	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,48	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,37	0,98 [0,96 ; 1,00]	0,07
<b>Durée d'allaitement prédominant (mois)</b>	0,97 [0,93 ; 1,01]	0,12	0,99 [0,95 ; 1,02]	0,40	0,98 [0,95 ; 1,01]	0,13

*OR [IC 95%] régressions logistiques multivariées ajustées sur l'âge maternel au premier enfant, le niveau d'étude maternel, le statut d'emploi de la mère, le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'IMC maternel avant la grossesse, le revenu mensuel familial par unité de consommation, la composition du ménage, l'accouchement par césarienne, le sexe et l'âge gestationnel du nourrisson, la vague de recrutement, la taille et niveau de la maternité, et la région de résidence de la mère*

Tableau 3.3 : Tests de tendance entre la durée d'allaitement et les bronchiolites, les otites et le recours aux antibiotiques dans les 2 premières années de vie dans l'étude ELFE

	Bronchiolites (ref : aucune)			Otites (ref : <3)		Recours aux antibiotiques (ref : jamais)			
	1 ou 2	≥ 3	p	≥ 3	p	1 fois	2 ou 3 fois	> 3 fois	p
<b>Durée d'allaitement (mois)</b>	1,01 [1,00 ; 1,01]	0,99 [0,98 ; 1,01]	0,11	0,99 [0,98 ; 1,00]	<b>0,01</b>	<b>0,98 [0,97 ; 0,99]</b>	<b>0,97 [0,96 ; 0,98]</b>	<b>0,97 [0,96 ; 0,98]</b>	<b>&lt; 1.10<sup>-4</sup></b>
<b>Durée d'allaitement prédominant (mois)</b>	1,00 [0,99 ; 1,01]	0,98 [0,96 ; 1,00]	0,18	0,98 [0,97 ; 1,00]	<b>0,01</b>	0,99 [0,97 ; 1,00]	<b>0,97 [0,95 ; 0,99]</b>	<b>0,96 [0,94 ; 0,97]</b>	<b>&lt; 1.10<sup>-4</sup></b>

*OR [IC 95%] régressions logistiques multivariées ajustées sur l'âge maternel au premier enfant, le niveau d'étude maternel, le statut d'emploi de la mère, le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'IMC maternel avant la grossesse, le revenu mensuel familial par unité de consommation, la composition du ménage, l'accouchement par césarienne, le sexe et l'âge gestationnel du nourrisson, la vague de recrutement, la taille et niveau de la maternité, et la région de résidence de la mère*

La durée d'allaitement considérée comme une variable continue, quelle que soit la définition utilisée, n'était pas associée aux nombres d'hospitalisations, aux hospitalisations pour fièvre ou pour infection gastro-intestinale (inf. G-I) dans les 2 premières années de vie. En revanche, elle était associée négativement à la durée totale d'hospitalisations pour infection dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, notamment les hospitalisations de longue durée ( $\geq 4$  nuits). L'association de très faible amplitude observée entre la durée d'allaitement toutes définitions confondues et un risque plus faible d'hospitalisations pour bronchiolites frôlait la significativité et n'était pas retrouvée pour l'allaitement prédominant.

La durée d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, n'était pas significativement associée aux épisodes de bronchiolites dans les 2 premières années de vie. L'association de très faible amplitude observée entre la durée d'allaitement prédominant et à un risque plus faible de bronchiolites fréquentes frôlait la significativité ( $p=0,08$ ).

Une durée d'allaitement plus longue était linéairement associée à un risque plus faible d'avoir au moins 3 otites ou de recourir aux antibiotiques dans les 2 premières années de vie.

## **2. Consultations en urgence pour diarrhée, vomissement ou déshydratation**

A la suite de cet article, des analyses complémentaires ont été réalisées afin d'étudier les associations entre l'allaitement et les infections gastro-intestinales évaluées au travers des consultations en urgence pour diarrhée, vomissement ou déshydratation dans la première année de vie. Ces données n'étaient pas présentes dans la base de données initialement extraite pour ma thèse.

Les étapes de sélections successives des enfants constituant l'échantillon d'analyse sont détaillées ci-dessous (Figure 3.2). Ces étapes correspondaient, dans la mesure du possible, à celles utilisées pour le travail publié. Dans un premier temps, seuls les enfants ayant des données manquantes pour les consultations en urgence pour diarrhée ou vomissement ou

déshydratation dans la première année de vie étaient exclus. Ensuite, les enfants présentant au moins un épisode de diarrhée avant l'âge de 2 mois étaient également exclus des analyses. Enfin, en analyse de sensibilité, les nourrissons hospitalisés avant l'âge de 2 mois étaient exclus.

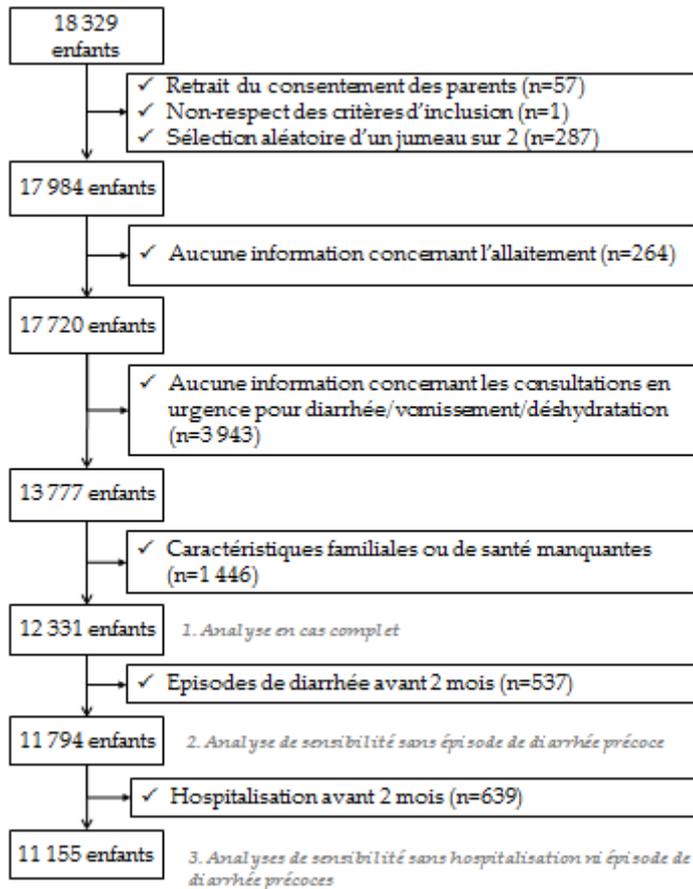


Figure 3.2 : Sélection des enfants de l'étude ELFE pour l'analyse des consultations en urgence pour diarrhée/vomissement/déshydratation

La méthodologie statistique utilisée et les ajustements faits étaient identiques à ceux du travail publié. Les effectifs des consultations en urgence pour diarrhée ou vomissement ou déshydratation en fonction de la population d'étude sont décrits dans le tableau 3.4. Les résultats des régressions logistiques multinomiales entre l'allaitement et ces consultations sont résumés dans le tableau 3.5.

Tableau 3.4 : Description des consultations en urgence pour diarrhée, vomissement ou déshydratation en fonction de l'allaitement dans l'étude ELFE

## Consultation en urgence pour diarrhée/vomissement/déshydratation dans la 1ère année

	Population 1		Population 2		Population 3	
	Aucune	≥1	Aucune	≥1	Aucune	≥1
<b>Allaitement</b>						
Aucune initiation	25,3% (2 971)	26,3% (160)	25,0% (2 816)	25,9% (142)	25,0% (2 664)	25,9% (134)
Initiation	74,7% (8 752)	73,7% (448)	75,0% (8 430)	74,1% (406)	75,0% (7 974)	74,1% (383)
<b>Allaitement prédominant</b>						
Aucune initiation	34,1% (3 994)	37,6% (228)	33,6% (3 776)	37,1% (203)	33,6% (3 565)	37,0% (191)
Initiation	65,9% (7 714)	62,4% (379)	66,4% (7 456)	62,9% (344)	66,4% (7 060)	63,0% (325)

*Population 1 : analyse en cas complets (n = 12 331)*

*Population 2 : analyse de sensibilité avec exclusion des cas de diarrhée précoces (n = 11 794)*

*Population 3 : analyse de sensibilité avec exclusion des cas de diarrhée et d'hospitalisation précoces (n = 11 155)*

Tableau 3.5 : Associations ajustées entre l'allaitement et les consultations en urgence pour diarrhée, vomissement ou déshydratation dans la 1ère année dans l'étude ELFE

	Consultation en urgence pour diarrhée/vomissement/déshydratation dans la 1ère année (ref : non)					
	Population 1	p	Population 2	p	Population 3	p
<b>Allaitement</b>		0,89		0,97		0,98
Aucune initiation	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
Initiation	0,99 [0,81 ; 1,20]		1,00 [0,81 ; 1,22]		1,00 [0,81 ; 1,23]	
<b>Durée continue d'allaitement (mois)</b>	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,24	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,24	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,24
<b>Durée d'allaitement</b>		0,31		0,25		0,17
Jamais	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
<1 mois	1,08 [0,84 ; 1,38]		1,04 [0,80 ; 1,36]		1,06 [0,80 ; 1,39]	
1 à < 3 mois	1,11 [0,86 ; 1,44]		1,18 [0,90 ; 1,54]		1,21 [0,92 ; 1,59]	
3 à < 6 mois	0,86 [0,66 ; 1,13]		0,86 [0,65 ; 1,14]		0,87 [0,65 ; 1,16]	
≥ 6 mois	0,89 [0,69 ; 1,15]		0,91 [0,69 ; 1,19]		0,87 [0,66 ; 1,15]	
<b>Allaitement prédominant</b>		0,43		0,44		0,45
Aucune initiation	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
Initiation	0,93 [0,78 ; 1,11]		0,93 [0,77 ; 1,12]		0,93 [0,77 ; 1,13]	
<b>Durée continue d'allaitement prédominant (mois)</b>	0,97 [0,93 ; 1,00]	0,05	0,97 [0,93 ; 1,00]	0,05	0,97 [0,93 ; 1,00]	0,05
<b>Durée d'allaitement prédominant</b>		<b>0,002</b>		<b>0,01</b>		<b>0,004</b>
Jamais	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
<1 mois	1,00 [0,80 ; 1,26]		0,97 [0,76 ; 1,23]		0,99 [0,77 ; 1,27]	
1 à < 3 mois	1,16 [0,93 ; 1,46]		1,17 [0,92 ; 1,48]		1,18 [0,93 ; 1,50]	
3 à < 6 mois	<b>0,67 [0,51 ; 0,89]</b>		<b>0,71 [0,53 ; 0,94]</b>		<b>0,69 [0,51 ; 0,93]</b>	
≥ 6 mois	0,72 [0,51 ; 1,02]		0,71 [0,49 ; 1,02]		<b>0,67 [0,45 ; 0,98]</b>	

OR [IC 95%] régressions logistiques multivariées ajustées sur l'âge maternel au premier enfant, le niveau d'étude maternel, le statut d'emploi de la mère, tabagisme maternel pendant la grossesse, l'IMC maternel avant la grossesse, le revenu mensuel familial par unité de consommation, la composition du ménage, l'accouchement par césarienne, le sexe et l'âge gestationnel du nourrisson, la vague de recrutement, la taille et niveau de la maternité, et la région de résidence de la mère

Population 1 : analyse en cas complet (n = 12 331)

Population 2 : analyse de sensibilité avec exclusion des cas de diarrhée précoces (n = 11 794)

Population 3 : analyse de sensibilité avec exclusion des cas de diarrhée et d'hospitalisation avant 2 mois (n = 11 155)

L'allaitement toutes définitions confondues n'était pas associée au risque de consultations en urgence pour diarrhée, vomissement ou déshydratation dans la 1<sup>ère</sup> année de vie.

En revanche, la durée d'allaitement prédominant était associée négativement au risque de consultation en urgence pour ce motif, particulièrement lorsqu'elle atteignait au moins 3 mois. Ces associations se maintenaient après la prise en compte des épisodes de diarrhée et des hospitalisations précoces.

### **3. Allaitement prédominant et symptômes allergiques**

L'article portant sur les préparations infantiles hypoallergéniques et les symptômes allergiques, présenté plus loin dans le manuscrit, intégrait initialement l'analyse des liens entre l'allaitement et les symptômes allergiques. Néanmoins, au cours du processus de soumission du papier, il est apparu que ces analyses brouillaient le message et perturbaient la compréhension de notre démarche. Il a donc été décidé de les retirer. Même si ces analyses n'ont pas été publiées dans un article, il me semble important de les inclure dans le cadre de mon manuscrit de thèse.

Comme décrit dans la partie méthodologique, les symptômes allergiques étudiés comprenaient l'eczéma et les sifflements rapportés à 1 an et 2 ans, les crises d'asthme rapportées à 2 ans et l'éviction d'aliments sur les conseils d'un médecin pour cause d'allergie alimentaire rapportée à 2 ans. Les associations entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes allergiques ont été étudiées chez 11 932 enfants de l'étude ELFE (Figure 3.3) au moyen de modèles de régressions logistiques multinomiales stratifiées selon la présence ou non d'antécédents familiaux d'allergie. Lorsque l'enfant présentait des antécédents familiaux d'allergie, les analyses étaient ajustées sur l'origine (parents ou fratrie) de ceux-ci. Toutes les analyses étaient également ajustées sur le sexe, l'âge gestationnel et l'âge d'entrée en collectivité de l'enfant dans la 1<sup>ère</sup> année, le recours à une césarienne, le type de médecin consulté après la sortie de la maternité, la parité, l'âge de la mère à la maternité, son niveau d'étude, son indice de masse

corporelle avant la grossesse, les tabagismes maternel et passif pendant la grossesse, le pays de naissance de la mère, la composition du foyer, le revenu mensuel familial et le statut d'emploi de la mère pendant la grossesse. Afin de prendre en compte le design de l'étude, les analyses ont également été ajustées sur la vague de recrutement, la taille de la maternité et la région de résidence de la mère.

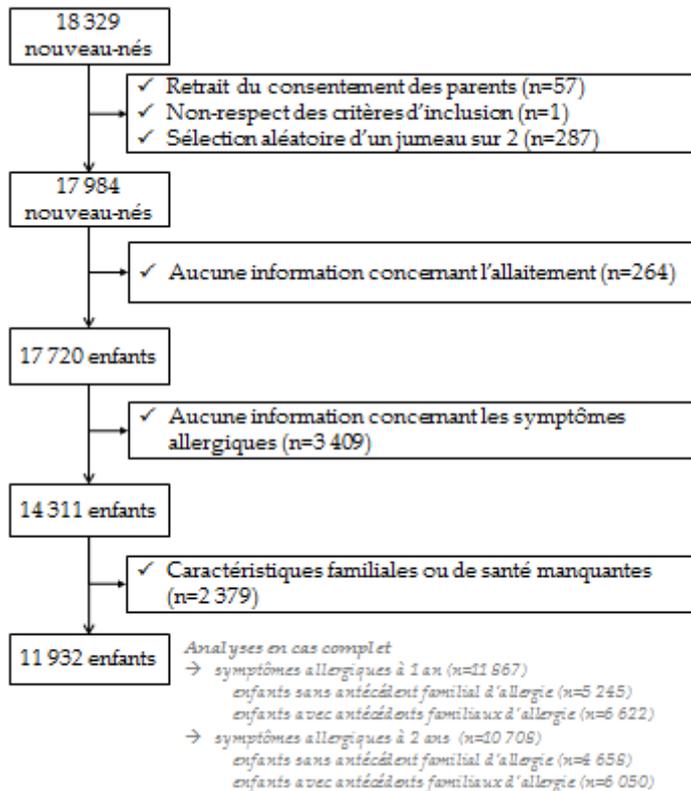


Figure 3.3 : Sélection des enfants de l'étude ELFE pour l'étude des associations entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes allergiques à 1 an et 2 ans

Les résultats obtenus ainsi que leur linéarité sont résumés dans les tableaux 3.6 et 3.7 ci-dessous.

Tableau 3.6 : Associations ajustées entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes d'eczéma et d'allergie alimentaire à 1 an et 2 ans dans l'étude ELFE

	Eczéma 1 an (ref : aucun)				Eczéma 2 ans (ref : aucun)				Allergies alimentaires à 2 ans (ref : aucune)			
	Non à risque	p	A risque	p	Non à risque	p	A risque	p	Non à risque	p	A risque	p
<b>Durée d'allaitement prédominant (mois)</b>	<b>0,97 [0,94 ; 0,99]</b>	<b>0,02</b>	<b>0,97 [0,95 ; 0,99]</b>	<b>0,002</b>	1,01 [0,99 ; 1,04]	0,39	1,00 [0,98 ; 1,02]	0,91	0,98 [0,93 ; 1,04]	0,56	1,00 [0,96 ; 1,03]	0,87
<b>Durée d'allaitement prédominant</b>		0,12		0,06		0,86		<b>0,03</b>		0,13		0,55
Jamais	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
<1 mois	0,86 [0,69 ; 1,07]		0,97 [0,81 ; 1,15]		0,94 [0,74 ; 1,20]		<b>1,26 [1,05 ; 1,51]</b>		1,27 [0,81 ; 1,99]		0,09 [0,64 ; 1,27]	
1 à < 3 mois	0,85 [0,68 ; 1,06]		0,81 [0,68 ; 0,97]		1,06 [0,83 ; 1,33]		0,93 [0,76 ; 1,12]		0,90 [0,55 ; 1,47]		1,07 [0,78 ; 1,49]	
3 à < 6 mois	<b>0,74 [0,58 ; 0,95]</b>		0,86 [0,72 ; 1,03]		1,09 [0,85 ; 1,40]		1,11 [0,93 ; 1,34]		0,58 [0,32 ; 1,05]		0,81 [0,57 ; 1,14]	
≥ 6 mois	0,76 [0,56 ; 1,03]		<b>0,77 [0,61 ; 0,96]</b>		1,01 [0,75 ; 1,38]		1,03 [0,82 ; 1,29]		1,20 [0,68 ; 2,10]		1,06 [0,72 ; 1,58]	

OR [95% IC] de régressions logistiques multivariées ajustées sur le sexe, l'âge gestationnel, l'âge d'entrée en collectivité de l'enfant dans la 1<sup>ère</sup> année, le recours à une césarienne, le type de médecin consulté après la sortie de la maternité, l'âge de la mère à la maternité et son niveau d'étude, l'indice de masse corporelle de la mère avant la grossesse, le tabagisme de la mère et le tabagisme passif pendant la grossesse, le pays de naissance de la mère, la composition du foyer, le revenu mensuel familial, le statut d'emploi de la mère pendant la grossesse, la vague de recrutement, le nombre de naissances par an de la maternité et la région de résidence de la mère

Tableau 3.7 : Associations ajustées entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes de sifflements et crise d'asthme à 1 an et 2 ans dans l'étude ELFE

	Sifflements à 1 an (ref : aucun)				Sifflements à 2 ans (ref : aucun)				Crise d'asthme à 2 ans (ref : aucune)			
	Non à risque	p	A risque	p	Non à risque	p	A risque	p	Non à risque	p	A risque	p
<b>Durée d'allaitement prédominant (mois)</b>	1,00 [0,98 ; 1,03]	0,65	0,99 [0,97 ; 1,00]	0,09	1,00 [0,97 ; 1,02]	0,77	1,01 [1,00 ; 1,03]	0,11	0,97 [0,92 ; 1,03]	0,33	1,00 [0,97 ; 1,03]	0,81
<b>Durée d'allaitement prédominant</b>		0,13		0,21		0,08		0,63		0,67		0,25
Jamais	1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]		1 [Ref]	
<1 mois	1,02 [0,84 ; 1,23]		0,99 [0,84 ; 1,16]		0,96 [0,76 ; 1,21]		1,05 [0,87 ; 1,26]		1,10 [0,69 ; 1,74]		<b>0,70 [0,52 ; 0,95]</b>	
1 à < 3 mois	<b>1,25 [1,04 ; 1,50]</b>		0,98 [0,84 ; 1,15]		<b>1,29 [1,04 ; 1,61]</b>		1,15 [0,96 ; 1,38]		1,24 [0,80 ; 1,92]		0,89 [0,67 ; 1,18]	
3 à < 6 mois	0,99 [0,81 ; 1,21]		<b>0,84 [0,72 ; 0,99]</b>		0,96 [0,75 ; 1,23]		1,10 [0,92 ; 1,32]		0,98 [0,60 ; 1,62]		0,95 [0,72 ; 1,26]	
≥ 6 mois	1,08 [0,84 ; 1,39]		0,87 [0,71 ; 1,06]		1,00 [0,73 ; 1,35]		1,09 [0,87 ; 1,37]		0,76 [0,39 ; 1,47]		0,92 [0,64 ; 1,32]	

OR [95% IC] de régressions logistiques multivariées ajustées sur le sexe, l'âge gestationnel, l'âge d'entrée en collectivité de l'enfant dans la 1<sup>ère</sup> année, le recours à une césarienne, le type de médecin consulté après la sortie de la maternité, l'âge de la mère à la maternité et son niveau d'étude, l'indice de masse corporelle de la mère avant la grossesse, le tabagisme de la mère et le tabagisme passif pendant la grossesse, le pays de naissance de la mère, la composition du foyer, le revenu mensuel familial, le statut d'emploi de la mère pendant la grossesse, la vague de recrutement, le nombre de naissances par an de la maternité et la région de résidence de la mère

La durée d'allaitement prédominant était associée à un risque plus faible d'eczéma à 1 an chez tous les enfants. Cette tendance n'était plus retrouvée à l'âge de 2 ans où un allaitement prédominant de moins d'1 mois était même associé à un risque plus élevé d'eczéma à 2 ans chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie. La durée d'allaitement prédominant n'était pas associée aux symptômes d'allergie alimentaire à 2 ans. Globalement, la durée d'allaitement prédominant n'était pas associée aux symptômes de sifflements à 1 an et 2 ans. Cependant, une très légère tendance, à la limite de la significativité, peut être remarquée entre la durée d'allaitement prédominant et les symptômes de sifflements à 1 an chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie, en particulier pour un allaitement de 3 à 6 mois. La durée d'allaitement prédominant n'était pas associée aux symptômes d'asthme à 2 ans.

### **Messages clés**

- La durée d'allaitement est associée négativement au recours aux antibiotiques durant les 2 premières années de vie.
- La durée d'allaitement est associée à un risque plus faible d'une durée totale d'hospitalisation de longue durée, mais pas au nombre d'hospitalisations.
- La durée d'allaitement prédominant est associée à un risque plus faible de consultation en urgence pour diarrhée, vomissements ou déshydratation, mais pas au risque d'hospitalisation pour infection gastro-intestinale.
- Dans l'ensemble, l'allaitement n'était pas associé de manière franche aux bronchiolites.
- Une tendance négative était observée entre une durée d'allaitement plus longue et la survenue d'otites fréquentes durant les 2 premières années de vie.
- Concernant les symptômes allergiques, dans notre étude, la durée d'allaitement prédominant est associée négativement au risque d'eczéma dans la 1<sup>ère</sup> année de vie chez tous les enfants, quelle que soit leur histoire familiale d'allergie, mais ne semble pas associée au risque d'allergie alimentaire, de sifflements ou de crise d'asthme.



## ***Chapitre 4. Allaitement et trajectoires longitudinales d'infections et de symptômes allergiques dans la cohorte EDEN***

---

*Article issu de ce chapitre :*

Camille Davisse-Paturet, Karine Adel-Patient, Anne Forhan, Sandrine Lioret, Isabella Annesi-Maesano, Barbara Heude, Marie-Aline Charles, Blandine de Lauzon-Guillain. Breastfeeding initiation or duration and longitudinal patterns of infections up to 2 years and skin rash and respiratory symptoms up to 8 years in the EDEN mother-child cohort. Accepté le 9 décembre 2019 dans *Maternal & Child Nutrition*.

*Autre valorisation*

Cet article a fait l'objet d'une communication orale lors des Journées Francophones de Nutrition en novembre 2018 ainsi que d'une communication affichée lors du Congrès Francophone d'Allergologie en avril 2019.



## I. **Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse**

Après avoir reproduit dans l'étude ELFE ce qui est classiquement étudié dans la littérature concernant les liens entre l'allaitement et les infections et les allergies, je propose dans ce chapitre d'utiliser une nouvelle approche pour explorer non plus uniquement l'incidence mais la dynamique des infections et des symptômes allergiques au cours des premières années de vie. La singularité du travail proposé ici repose donc sur la modélisation de trajectoires d'infections et d'allergies qui permettent d'apprécier facilement l'évolution des différents symptômes étudiés précédemment.

## II. **Résumé de l'article : « breastfeeding initiation or duration and longitudinal patterns of infections up to 2 years and skin rash and respiratory symptoms up to 8 years in the EDEN mother-child cohort »**

L'objectif de cet article était d'étudier les associations entre l'allaitement, toutes définitions confondues et prédominant, et la dynamique des épisodes infectieux entre la naissance et 2 ans ainsi que celle des symptômes allergiques entre la naissance et 8 ans.

En utilisant la méthode « group-based trajectory modeling » (D. Nagin, 2005) chez 1 603 enfants de la cohorte mère-enfant EDEN, des trajectoires longitudinales distinctes ont été identifiées pour les rhumes/rhinopharyngites, épisodes de diarrhée, otites, et bronchites/bronchiolites. L'utilisation de cette méthode chez 1 377 enfants de la cohorte aboutissait à des trajectoires longitudinales distinctes d'éruptions cutanées, de sifflements et de crises d'asthme. Les différentes étapes de sélection de la population sont détaillées dans la Figure 4.1.

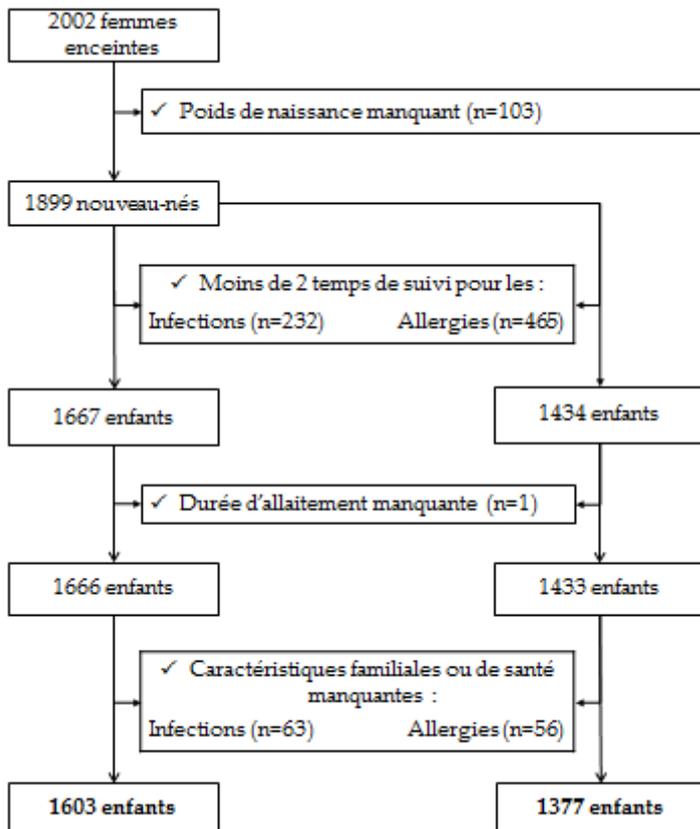


Figure 4.1 : Sélection des enfants de la cohorte mère-enfant EDEN pour l'étude des associations entre l'allaitement et les infections ou les allergies

Les associations entre l'allaitement, toutes définitions confondues et prédominant, et les trajectoires longitudinales ont été évaluées à l'aide de régressions logistiques multinomiales ajustées sur les antécédents familiaux d'allergie, le centre de recrutement, la parité, le tabagisme de la mère pendant la grossesse, le niveau d'étude et l'âge maternel à l'accouchement, le revenu mensuel familial, le sexe de l'enfant, son âge gestationnel, le recours à une césarienne, l'âge d'entrée en collectivité dans la première année et l'âge de diversification alimentaire.

L'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, était négativement associé aux trajectoires longitudinales d'épisodes précoces (< 4 mois) de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, que ceux-ci perdurent ensuite ou non. La durée d'allaitement prédominant considérée en continue était associée négativement au risque d'épisodes tardifs de diarrhée, alors que cette association n'était pas retrouvée lorsque la durée d'allaitement était considérée en catégorie ou que la définition plus large de l'allaitement était utilisée.

L'allaitement toutes définitions confondues n'était pas associé aux otites dans les 2 premières années de vie. En revanche, la durée d'allaitement prédominant était associée négativement au risque d'otites de fréquence modérée.

Concernant les bronchites/bronchiolites, la durée d'allaitement prédominant était associée négativement au risque de bronchites/bronchiolites peu fréquentes dans les 2 premières années de vie. Ces résultats étaient également retrouvés, de manière moins marquée, lorsque l'allaitement, toutes définitions confondues, était considéré. Par ailleurs, la durée d'allaitement prédominant était associée à un risque plus faible de bronchites/bronchiolites de plus en plus fréquentes. Cette association n'était pas retrouvée lorsque l'allaitement, toutes définitions confondues était considéré.

L'allaitement n'était pas associé aux trajectoires longitudinales de rhumes/rhinopharyngites ou de symptômes allergiques.

Afin d'en faciliter la lecture, les trajectoires d'infections et de symptômes allergiques présentées dans l'article sont également présentées en couleurs à la fin de celui-ci.

1 **Title**

2 Breastfeeding initiation or duration and longitudinal patterns of infections up to 2 years, skin  
3 rash and respiratory symptoms up to 8 years in the EDEN mother–child cohort

4 **Running head**

5 Breast milk and infections or respiratory symptoms

6 **Key words:**

7 Breastfeeding, infection, skin rash, wheezing, longitudinal pattern, birth cohort

8 **Abstract**

9 This paper aimed to examine the effect of breastfeeding on longitudinal patterns of common  
10 infections up to 2 years and respiratory symptoms up to 8 years. To assess the incidence and  
11 reoccurrence of infections and allergic symptoms in the first years of life among 1,603  
12 children from the EDEN mother-child cohort, distinct longitudinal patterns of infectious  
13 diseases as well as skin rash and respiratory symptoms were identified by group-based  
14 trajectory modeling (GBTM). To characterize infections, we considered the parent-reported  
15 number of cold/nasopharyngitis and diarrhea from birth to 12 months and otitis and  
16 bronchitis/bronchiolitis from birth to 2 years. To characterize allergy-related symptoms, we  
17 considered the parent-reported occurrence of wheezing and skin rash from 8 months to 8  
18 years and asthma from 2 years to 8 years. Then, associations between breastfeeding and these  
19 longitudinal patterns were assessed through adjusted multinomial logistic regression.  
20 Compared to never-breastfed infants, ever-breastfed infants were at lower risk of diarrhea  
21 events in early infancy as well as infrequent events of bronchitis/bronchiolitis throughout  
22 infancy. Only predominant breastfeeding duration was related to frequent events of  
23 bronchitis/bronchiolitis and infrequent events of otitis. We found no significant protective  
24 effect of breastfeeding on longitudinal patterns of cold/nasopharyngitis, skin rash or  
25 respiratory symptoms. For an infant population with a short breastfeeding duration, on  
26 average, our study confirmed a protective effect of breastfeeding on diarrhea events in early  
27 infancy, infrequent bronchitis/bronchiolitis and, to a lesser extent, infrequent otitis events up  
28 to 2 years but not on other infections, skin rash or respiratory symptoms.

29 **Introduction**

30 The World Health Organization (WHO) recommends exclusive breastfeeding in the first 6  
31 months of life or at least the first 4 months of life (World Health Organization, 2003). At  
32 birth, because of the small in utero exposure to antigens, the newborn's immune system is  
33 immature. Human breast milk contains biologically active substances such as lactoferrin,  
34 oligosaccharides or maternal leukocytes, which are thought to protect the infant against  
35 infections but also promote the immune system's maturation (Field, 2006; Hanson et al.,  
36 2003).

37 A recent review emphasized a protective effect of breastfeeding on diarrhea and respiratory  
38 infections (Victora et al., 2016), with an estimated prevention of 72% of hospitalizations for  
39 diarrhea and 57% of respiratory infections related to breastfeeding as well as a protective  
40 effect on otitis media in children up to 2 years of age. Studies assessing effect of  
41 breastfeeding on otitis media were mostly from high-income countries, and those assessing  
42 effect of breastfeeding on diarrhea and respiratory infections were mostly from low- and  
43 middle-income countries (Bowatte et al., 2015; Horta & Victora, 2013). Concerning allergic  
44 disorders, a recent review concluded a protective effect of breastfeeding on asthma, but the  
45 evidence was weaker for eczema and allergic rhinitis (Lodge et al., 2015). In this review, the  
46 protective effect of breastfeeding on allergic disorders was greater in low- than high-income  
47 countries.

48 In high-income countries, the preventive effect of breastfeeding on respiratory tract infections  
49 and allergies is less consistent across studies (Bion et al., 2016; Bowatte et al., 2015; Chiu et  
50 al., 2016; Lodge et al., 2015). In a cluster-randomized trial on promotion of breastfeeding  
51 (PROBIT), breastfeeding was related to a reduced risk of gastrointestinal infections and  
52 atopic eczema in the first year of life (Kramer et al., 2001). However, most studies have

53 reported infections and allergy-related diseases as outcomes at a specific time point but not  
54 their longitudinal pattern throughout infancy and childhood. Assessing association of  
55 breastfeeding with a more longitudinal approach could allow for new insights into the timing  
56 and duration of the protective effect of breastfeeding on these outcomes.  
57 In this context, the aim of this study was to examine the association between breastfeeding  
58 and the trajectories of infections up to 2 years and skin rash or respiratory symptoms up to 8  
59 years.

## 60 **Methods**

### 61 ***Study population***

62 The EDEN mother–child study is a prospective cohort designed to assess prenatal and  
63 postnatal determinants of child growth, development and health (Heude et al., 2016). In brief,  
64 2,002 pregnant women were recruited in two French university hospitals, before 24 weeks of  
65 amenorrhea. Exclusion criteria were multiple pregnancies, known diabetes before pregnancy,  
66 illiteracy and planning to move outside the region in the next 3 years. Written consent was  
67 obtained from both parents.

### 68 ***Breastfeeding***

69 Information on breastfeeding was collected by questionnaires given to parents during the  
70 maternity stay and at age 4, 8, and 12 months and 2 years of the child. The calculation of  
71 breastfeeding duration was previously described in detail (Betoko et al., 2013). For the  
72 present analysis, breastfeeding was defined as any breastfeeding when the infant received  
73 breast milk and as predominant breastfeeding when the only milk received by the infant was  
74 breast milk. Both breastfeeding definitions were assessed through their initiation (never vs  
75 ever) and duration. The latter one was assessed as a continuous variable but, as the mean  
76 duration of breastfeeding is very short in France (Wagner et al., 2015) and in order to avoid

77 confusion related to the term “long breastfeeding duration”, breastfeeding duration was also  
78 assessed as a categorical variable (< 1 month, 1 to < 4 months, ≥ 4 months).

### 79 *Infections, skin rash and respiratory symptoms*

80 Data on infections, skin rash and respiratory symptoms were collected by questionnaires  
81 completed by parents at age 4, 8 and 12 months of the child and then age 2, 3, 4, 5 and 8  
82 years.

83 For infection-related outcomes, parents could report cold/nasopharyngitis (at age 4, 8 and 12  
84 months), diarrhea (at age 4, 8 and 12 months), otitis (at age 4, 8 and 12 months, 2 years) and  
85 bronchitis/bronchiolitis (at age 4, 8 and 12 months, 2 years). For skin rash and respiratory  
86 symptoms, parents could report skin rash (at age 8 and 12 months, 2, 3, 4, 5 and 8 years),  
87 wheezing (at age 8 and 12 months, 2, 3, 4, 5 and 8 years), and asthma (at age 2, 3, 4, 5 and 8  
88 years). At each of these ages, parents were asked to report whether the event had occurred  
89 since the last follow-up and for infections, the number of episodes (1, 2, ≥ 3) during the  
90 considered period.

### 91 *Potential confounders*

92 Family history of allergy is a known risk factor for allergy development (Lack, 2008).  
93 Because this family susceptibility results from an inappropriate reaction of the immune  
94 system, it is also an important factor to consider when assessing infections in infancy.

95 Parental and sibling history of asthma, eczema, allergic rhinitis and food allergy were  
96 collected during a face-to-face interview at 24 to 28 weeks of gestation. Infants were  
97 considered at risk of allergy if at least one parent or sibling had one of these allergic  
98 symptoms.

99 During the same interview, data on the study center, maternal education level, family monthly  
100 income and smoking status were collected. Parity, sex, gestational age, delivery mode and  
101 maternal age were collected at birth from obstetric and pediatric records. The main type of

102 childcare, age at first attendance at a collective care arrangement in the first year and age at  
103 first introduction of solid food were collected from self-administered questionnaires at age 4,  
104 8 and 12 months of the child.

### 105 *Study samples*

106 Children with missing data on birth weight were excluded from the analyses because they  
107 represented early lost to follow-up (n = 103). Because analyses were run separately for  
108 infections and skin rash or respiratory symptoms, children with data at only one time point or  
109 less regarding any outcome were excluded (n = 232 for infections, n= 465 for skin rash and  
110 respiratory symptoms). Children with missing data on any breastfeeding were excluded (n =  
111 1). Finally, we excluded all children with missing data on potential confounding variables (n  
112 = 63 for infections, n = 56 for skin rash and respiratory symptoms). Thus, our sample  
113 consisted of 1,603 children for the analysis of infections and 1,377 for the analysis of skin  
114 rash and respiratory symptoms.

### 115 *Statistical analyses*

116 Mothers included in the current analysis of infections were compared to their EDEN  
117 counterparts by Student *t* test and chi-square test for continuous and categorical data,  
118 respectively.

119 Among children with at least 2 documented time points for the considered outcome, available  
120 data for the considered outcome at each time point were used to model the longitudinal  
121 patterns, by Nagin's method for group-based trajectory modeling (D. Nagin, 2005). The  
122 method is based on the underlying hypothesis that within a population, there are inherent  
123 groups that evolve according to different patterns. The groups are not directly identifiable or  
124 pre-established by sets of characteristics but are statistically determined by each series of  
125 responses. Using the TRAJ procedure from SAS software, multiple models were created,  
126 varying in number of groups and shapes (computed by polynomial equations). Age in months

127 at each time point was the independent variable. For infection patterns, we modeled the  
128 number of episodes (none, 1, 2,  $\geq 3$ ) during each period (CNORM model). For skin rash and  
129 respiratory symptom patterns, we modeled the occurrence of at least one event during each  
130 period (LOGIT model). To choose the most suitable model for each outcome, we used 4  
131 decision criteria (**Supplementary tables 2 and 3**). A more complex model (B) has been  
132 preferred over a simpler model (A) only in case of higher Bayesian Information Criteria  
133 (BIC), defined as follows:  $2*(BIC_{modelB}-BIC_{modelA})>10$ . Then, to identify the shape of patterns,  
134 we considered the Average Posterior Probability (Average PP) ( $\geq 0.7$ ), the difference between  
135 the actual and the estimated prevalence (closest to 0) and the Odds of Correct Classification  
136 (OCC) ( $> 5$ ). As suggested by Nagin and Odgers (D. S. Nagin & Odgers, 2010), we also  
137 systematically verified that selected models were plausible in real-life and therefore easily  
138 explainable.

139 Bivariate analyses between breastfeeding initiation or duration (in 3 categories), whatever the  
140 definition used, and longitudinal patterns of health outcomes involved chi-square tests and are  
141 presented in **Supplementary tables 4 to 7**

142 The potential links between breastfeeding and longitudinal patterns of health outcomes were  
143 assessed using multinomial logistic regression analyses. Analyses were run separately for  
144 each definition of breastfeeding and each outcome. All multivariate analyses were adjusted  
145 for potential confounding factors, previously identified in literature: family history of allergy  
146 (at risk of allergy vs not-at-risk), parity (multiparous vs primiparous), sex (boys vs girls),  
147 preterm birth, C-section delivery, age at first attendance at a collective care arrangement ( $< 4$   
148 months, 4 to  $< 8$  months, 8 to 12 months, never attended within the 1<sup>st</sup> year), age at  
149 introduction of solid food ( $< 4$  months, 4 to  $< 6$  months,  $\geq 6$  months), study center (Nancy vs  
150 Poitiers), maternal smoking during pregnancy, maternal education level (secondary school or  
151 less, high school, 2-year university degree, 5-year university degree), maternal age at birth ( $<$

152 25 years, 25 to 29 years, 30 to 34 years, > 34 years) and monthly family income ( $\leq$  €1,500,  
153 €1,501 to €2,300, €2,301 to €3,000, €3,001 to €3,800,  $\geq$  €3,801).

154 As no interaction was highlighted between family history of allergies and breastfeeding (all p-  
155 value  $\geq$  0.5), analyses were not stratified on family history of allergies.

156  $P < 0.05$  was considered statistically significant. All analyses were carried out using SAS  
157 version 9.4 (SAS, Cary, NC).

## 158 **Results**

159 The mothers included in our analyses of infections were compared with their non-included  
160 counterparts (**Supplementary table 1**). Briefly, non-included mothers were younger, with  
161 lower education level, lower family income and initiate less breastfeeding than mothers  
162 included in the analyses. The non-included sample less frequently reported a family history of  
163 allergy. The characteristics of the study sample compared by breastfeeding duration  
164 categories are available in **Table 1**.

### 165 ***Longitudinal patterns of infections in infancy***

166 The optimal pattern model for describing diarrhea patterns in infancy was a 4-group model  
167 with a square shape for each pattern (**Figure 1A**). The first pattern (9% of children) was  
168 characterized by only early events, before age 8 months, and labelled “Only early”. The  
169 second pattern (10% of children) was characterized by recurrent events throughout infancy  
170 and labelled “High throughout infancy”. The third pattern (43% of children) was  
171 characterized by a first event after 4 months and labelled “Lagged occurrence”. The last  
172 pattern (38% of children) was characterized by no diarrhea and labelled “Never”.

173 The optimal pattern model for describing otitis patterns in infancy was a 4-group model with  
174 a constant shape for the first pattern and a square shape for the 3 other patterns (**Figure 1B**).

175 The first pattern (42% of children) was characterized by no otitis event throughout infancy

176 and labelled “Never”. The second pattern (18% of children) was characterized by a first event  
177 after 12 months and labelled “Lagged occurrence”. The third pattern (30% of children) was  
178 characterized by increasing events in the first year, with their number remaining moderate up  
179 to 2 years, and labelled “Infrequent occurrence”. The last pattern (10% of children) was  
180 characterized by increasing events throughout infancy, with a quite high number, and labelled  
181 “Increasing throughout infancy”.

182 The optimal pattern model for describing cold/nasopharyngitis patterns in infancy was a 4-  
183 group model with a linear shape for the second and fourth patterns and a square shape for the  
184 first and third patterns (**Figure 1C**). The first pattern (31% of children) was characterized by a  
185 first event after age 4 months and labelled “Lagged occurrence”. The second pattern (49% of  
186 children) was characterized by moderate number of events throughout infancy and labelled  
187 “Moderate throughout infancy”. The third pattern (16% of children) was characterized by  
188 increased number of events throughout infancy and labelled “Increasing throughout infancy”.  
189 The last pattern (4% of children) was characterized by a high number of events in early  
190 infancy and labelled “High in early frequency”.

191 The optimal pattern model for describing bronchitis/bronchiolitis patterns in infancy was a 4-  
192 group model with a cubic shape for the first, second and fourth patterns and a square shape for  
193 the third (**Figure 1D**). The first pattern (38% of children) was characterized by no event  
194 throughout infancy and labelled “Never”. The second pattern (50% of children) was  
195 characterized by increasing events, with their number remaining low, and labelled “Infrequent  
196 occurrence”. The third pattern (3% of children) was characterized by peak events at 8 months  
197 and labelled “Peak in early infancy”. The last pattern (9% of children) was characterized by  
198 increasing events throughout infancy and labelled “Increasing throughout infancy”.

199 *Longitudinal patterns of skin rash and respiratory symptoms in childhood*

200 The optimal pattern model for describing skin rash patterns in childhood was a 5-group model  
201 with a square shape for all patterns except the fourth one, which had a cubic shape (**Figure**  
202 **2C**). The first pattern (61% of children) was characterized by no skin rashes throughout  
203 childhood and labelled “Never”. The second pattern (12% of children) was characterized by a  
204 decreasing occurrence of skin rash and labelled “Decreasing throughout childhood”. The third  
205 pattern (13% of children) was characterized by an increasing occurrence of events and  
206 labelled “Increasing throughout childhood”. The fourth pattern (4% of children) was  
207 characterized by a high peak between 2 and 3 years and labelled “Strong peak in early  
208 childhood”. The last pattern (10% of children) was characterized by a high occurrence of skin  
209 rash throughout childhood and labelled “High throughout childhood”.

210 The optimal pattern model for describing wheezing patterns in childhood was a 5-group  
211 model with a square shape for each pattern (**Figure 2A**). The first pattern (13% of children)  
212 was characterized by low occurrence of events throughout childhood and labelled “Low  
213 occurrence”. The second pattern (11% of children) was characterized by a small peak between  
214 12 months and 2 years and labelled “Peak in early childhood”. The third pattern (66% of  
215 children) was characterized by no wheezing event throughout childhood and labelled  
216 “Never”. The fourth pattern (3% of children) was characterized by decreasing occurrence of  
217 wheezing throughout childhood and labelled “Decreasing throughout childhood”. The last  
218 pattern (7% of children) was characterized by high occurrence throughout childhood and  
219 labelled “High throughout childhood”.

220 The optimal pattern model for describing asthma attack patterns in childhood was a three-  
221 group model with a square shape for all patterns (**Figure 2B**). The first pattern (6% of  
222 children) was characterized by increasing occurrence of asthma attack throughout childhood  
223 and labelled “Increasing throughout childhood”. The second pattern (91% of children) was

224 characterized by no asthma attack and labelled “Never”. The third pattern (3% of children)  
225 was characterized by a peak in asthma attacks between 2 and 3 years followed by a relatively  
226 steady frequency and labelled “Strong peak in early childhood”.

### 227 *Breastfeeding and longitudinal patterns of infectious diseases up to 2 years*

228 Both any and predominant breastfeeding were negatively associated with longitudinal patterns  
229 of early episodes (<4 months) of diarrhea in the first year of life, whether these episodes  
230 persisted or not thereafter. Predominant breastfeeding duration, considered as a continuous  
231 variable, was also associated with lower risk of late episodes of diarrhea (Table 2).

232 Any breastfeeding was not associated with otitis events in the first 2 years of life.  
233 Nonetheless, predominant breastfeeding duration, considered as a continuous variable, was  
234 associated with a lower risk of belonging to the otitis pattern “infrequent occurrence”. The  
235 same trend was observed for long duration ( $\geq 4$  months) of predominant breastfeeding (Table  
236 2).

237 Breastfeeding was not associated with longitudinal trajectories of colds / nasopharyngitis  
238 (Table 3).

239 Predominant breastfeeding and, to a lesser extent, any breastfeeding were both negatively  
240 associated with the risk of infrequent occurrence of bronchitis / bronchiolitis in the first 2  
241 years of life. Long duration of predominant breastfeeding ( $\geq 4$  months) was also associated  
242 with a lower risk of belonging to the trajectory “increasing throughout infancy” of bronchitis /  
243 bronchiolitis. The association was not significant when any breastfeeding duration was  
244 considered (Table 3).

### 245 *Breastfeeding and longitudinal patterns of skin rash and respiratory symptoms up to 8* 246 *years*

247 Ever breastfeeding and breastfeeding duration were not related to the longitudinal patterns of  
248 skin rash and respiratory symptoms up to 8 years (Tables 4 and 5).

249 **Discussion**

250 In the EDEN mother–child cohort, we confirmed that breastfeeding was related to lower risk  
251 of diarrhea events in early infancy and infrequent occurrence of bronchitis/bronchiolitis up to  
252 2 years. Moreover, predominant breastfeeding duration was negatively related to the risk of  
253 diarrhea events in late infancy, of infrequent otitis occurrence, and of repeated  
254 bronchitis/bronchiolitis events throughout infancy. However, we were not able to highlight  
255 association between breastfeeding and longitudinal patterns of cold/nasopharyngitis, skin rash  
256 or respiratory symptoms.

257 Most of the studies regarding the association between breastfeeding and diarrhea or  
258 respiratory infections were conducted in low- and middle-income countries (Horta & Victora,  
259 2013), but even in high-income countries, where hygienic conditions do not benefit the  
260 development of germs, breastmilk has a protective role. However, the protective role of  
261 breastfeeding on gastrointestinal infections may last only while the infant is breastfed and  
262 shortly after (Kramer et al., 2003; Quigley, Kelly, & Sacker, 2007). Consistent with these  
263 findings, in the EDEN mother–child cohort, ever-breastfed infants were less likely to show  
264 longitudinal patterns of diarrhea characterized by increased number of diarrheas in early  
265 infancy.

266 Concerning respiratory infections, the last meta-analysis concluded a clear protective effect of  
267 breastfeeding (Horta & Victora, 2013). The latter finding was also highlighted in a systematic  
268 review of data from high-income countries (Duijts, Ramadhani, & Moll, 2009). In the present  
269 study, we did not find such a protective effect on cold/nasopharyngitis. Breastfed children  
270 seemed less likely to have infrequent occurrence of bronchitis/bronchiolitis (as compared with  
271 never occurrence), whatever the definition used for breastfeeding, whereas only  
272 predominantly breastfed infants, especially those breastfed for  $\geq 4$  months, seemed less likely  
273 to have frequent occurrence of bronchitis/bronchiolitis. Our results suggest that breastfeeding

274 may be related to the incidence of respiratory symptoms but also to the reoccurrence of these  
275 symptoms throughout infancy. Frequent episodes of bronchiolitis are known to predispose to  
276 asthma in the early years of life, so low-frequency bronchitis/bronchiolitis may rely more on  
277 infectious origins, whereas high-frequency bronchitis/bronchiolitis may be related to the  
278 allergic background of the child. Thus, our results would suggest a protective effect of  
279 breastfeeding on respiratory infections. Using other statistical methods, the PARIS cohort  
280 highlighted that children who were breastfed for at least 6 months were less likely to have the  
281 cough/rhinitis phenotype in the first 4 years of life (Ranciere, Nikasinovic, Bousquet, &  
282 Momas, 2013).

283 Concerning ear infections, a recent meta-analysis of studies from the United States and  
284 Europe found consistent evidence of a protective effect of breastfeeding on acute otitis media  
285 occurrence during the first 2 years of life (Bowatte et al., 2015). In this meta-analysis, the  
286 protective effect was clearer when considering exclusive breastfeeding for the first 6 months  
287 (odds ratio=0.57 [95% confidence interval 0.44-0.75]) than when considering any  
288 breastfeeding for > 3 to 4 months (0.71 [0.42-1.20]). In line with these findings, we did not  
289 find any association between any breastfeeding and longitudinal trajectories of otitis but  
290 predominant breastfeeding duration was negatively related to the risk of infrequent occurrence  
291 of otitis events.

292 The protective effect of breastfeeding on the development of allergic symptoms remains  
293 controversial (Victora et al., 2016). Exclusive breastfeeding was found associated with  
294 reduced eczema prevalence at age 1 year in the cluster-randomized trial PROBIT (Kramer et  
295 al., 2001), but a recent meta-analyses found no evidence of an association with eczema  
296 incidence and inconclusive evidence for an association with asthma or wheezing (Kramer &  
297 Kakuma, 2012; Lodge et al., 2015). In these meta-analyses, asthma was not considered for  
298 children under age 5 in order to avoid misclassification of infants with transient wheezing.

299 Our results agree with these findings despite some noticeable differences in the definition of  
300 allergic symptoms. In our study, we used skin rash instead of eczema, which widened the  
301 definition of this outcome. Moreover, eczema, wheezing and asthma attacks do not always  
302 have an allergic origin. Finally, the EDEN mother–child cohort recorded a wide range of  
303 confounding factors such as family history of allergy or age at introduction of solid foods,  
304 which did not change the results when adjusted for in the analyses.

305 Beyond nutrients, breast milk transmits immunomodulatory components such as secretory  
306 immunoglobulin A, lactoferrin, food antigens or oligosaccharides and microorganisms (Berdi  
307 et al., 2018; Hanson et al., 2003; Hoppu, Kalliomaki, Laiho, & Isolauri, 2001; Petherick,  
308 2010). These components may influence gut microbiota as human milk oligosaccharides are  
309 substrates for the development of certain beneficial bacterial strains (Coppa, Bruni, Morelli,  
310 Soldi, & Gabrielli, 2004) and microorganisms may colonize the infant's digestive tract and  
311 prevent the development of other potentially harmful strains (Petherick, 2010).

312 To our knowledge, few studies have used group-based trajectory modeling to assess infection  
313 and allergic development. The method allows for longitudinal classification of infants and  
314 discrimination between transient and regular outbreaks, which can reflect the infant's  
315 susceptibility to infections and allergic profile. As any statistical method, the GBTM method  
316 is not perfect. It is not always easy to find the optimal number of groups or the right shape for  
317 each pattern. Criteria such as BIC, averagePP or OCC are useful objective tools for decision  
318 making regarding the choice of number of groups but the consistency of these groups with  
319 real life must not be neglected. Nonetheless, when assessing the links between breastfeeding  
320 and these patterns, the method brings additional information such as whether a potential  
321 association is found only when the infant is still breastfed or even after breastfeeding  
322 cessation or whether breastfeeding is associated with the temporal evolution of a symptom.  
323 Comparison of the same patterns from larger and foreign cohorts would give good

324 information on the development of these outcomes and may lead to targeted interventions to  
325 prevent them.

326 The EDEN mother–child cohort is a French ongoing regional observational study. Due to the  
327 sample selection and attrition issues, these results cannot be generalized to the whole  
328 population. In high-income countries, wealthy families are more likely to breastfed their  
329 infants and these infants are at lower risk of infections, which can lead to a probable  
330 overestimation of the associations between breastfeeding and lower risk of infection.  
331 Therefore, further studies need to be conducted, especially in disadvantaged families.  
332 However, the insights and long-term follow-up of our results represent a major asset. Recent  
333 data from a French nationwide birth cohort reported 70% breastfeeding initiation and 22%  
334 breastfeeding rates at 4 months (Wagner et al., 2015), whereas in the EDEN mother–child  
335 cohort, 74% of children were ever breastfed and 36% were breastfed for at least 4 months.  
336 Breastfeeding rates in the EDEN cohort are higher than national ones, but still below  
337 guidelines.

### 338 **Conclusion**

339 Despite a context of low rate and duration of breastfeeding and high hygienic conditions, we  
340 found, using a longitudinal approach, a beneficial association between breastfeeding and  
341 diarrhea, bronchitis/bronchiolitis and, to a lesser extent, otitis during infancy. The use of  
342 longitudinal patterns of infections allowed us to confirm that the potential protective effect of  
343 breastfeeding on diarrhea events seems to be maximized when breastfeeding is still ongoing.  
344 However, we were not able to highlight any association between breastfeeding and skin rash  
345 or respiratory symptoms. These results and particularly the use of group-based trajectory  
346 modeling need to be replicated in larger and representative cohorts. Nonetheless, the  
347 promotion and facilitation of breastfeeding initiation and duration are part of prevention of the

348 occurrence of infections and hence reduce their economic cost due to health care system  
349 usage (hospitalization, medication etc.) and parental leave from work.

350 **References**

- 351 Berdi, M., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Castelli, F. A., Fenaille, F., Charles, M. A., . . .  
352 on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2018). Immune  
353 components of early breastmilk: association with maternal factors and with reported  
354 food allergy in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. doi:10.1111/pai.12998
- 355 Betoko, A., Charles, M. A., Hankard, R., Forhan, A., Bonet, M., Saurel-Cubizolles, M. J., . . .  
356 Eden mother-child cohort study group. (2013). Infant feeding patterns over the first  
357 year of life: influence of family characteristics. *Eur J Clin Nutr*, 67(6), 631-637.  
358 doi:10.1038/ejcn.2012.200
- 359 Bion, V., Lockett, G. A., Soto-Ramirez, N., Zhang, H., Venter, C., Karmaus, W., . . . Arshad,  
360 S. H. (2016). Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term  
361 outcomes for allergic disease. *Allergy*, 71(5), 661-670. doi:10.1111/all.12833
- 362 Bowatte, G., Tham, R., Allen, K. J., Tan, D. J., Lau, M., Dai, X., & Lodge, C. J. (2015).  
363 Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-  
364 analysis. *Acta Paediatr*, 104(467), 85-95. doi:10.1111/apa.13151
- 365 Chiu, C.-Y., Liao, S.-L., Su, K.-W., Tsai, M.-H., Hua, M.-C., Lai, S.-H., . . . Huang, J.-L.  
366 (2016). Exclusive or Partial Breastfeeding for 6 Months Is Associated With Reduced  
367 Milk Sensitization and Risk of Eczema in Early Childhood. *Medicine*, 95(15).  
368 doi:10.1097/md.00000000000003391
- 369 Coppa, G. V., Bruni, S., Morelli, L., Soldi, S., & Gabrielli, O. (2004). The first prebiotics in  
370 humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol*, 38(6 Suppl), S80-83.  
371 doi:10.1097/01.mcg.0000128926.14285.25
- 372 Duijts, L., Ramadhani, M. K., & Moll, H. A. (2009). Breastfeeding protects against infectious  
373 diseases during infancy in industrialized countries. A systematic review. *Matern Child*  
374 *Nutr*, 5(3), 199-210. doi:10.1111/j.1740-8709.2008.00176.x
- 375 Field, C. J. (2006). The immunological components of human milk and their effect on  
376 immune development in infants. *J Nutr*, 135(1), 1-4.
- 377 Hanson, L. A., Korotkova, M., Lundin, S., Haversen, L., Silfverdal, S. A., Mattsby-Baltzer, I.,  
378 . . . Telemo, E. (2003). The transfer of immunity from mother to child. *Ann N Y Acad*  
379 *Sci*, 987, 199-206.
- 380 Heude, B., Forhan, A., Slama, R., Douhaud, L., Bedel, S., Saurel-Cubizolles, M. J., . . . Eden  
381 mother-child cohort study group. (2016). Cohort Profile: The EDEN mother-child  
382 cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and  
383 development. *Int J Epidemiol*, 45(2), 353-363. doi:10.1093/ije/dyv151
- 384 Hoppu, U., Kalliomaki, M., Laiho, K., & Isolauri, E. (2001). Breast milk--immunomodulatory  
385 signals against allergic diseases. *Allergy*, 56 Suppl 67, 23-26.
- 386 Horta, B. L., & Victora, C. G. (2013). *Short-term effects of breastfeeding: a systematic review*  
387 *of the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality* (W. H.  
388 Organization Ed.): World Health Organization.
- 389 Kramer, M. S., Chalmers, B., Hodnett, E. D., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Shapiro, S., . . .  
390 for the, P. S. G. (2001). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT).  
391 *JAMA*, 285(4). doi:10.1001/jama.285.4.413
- 392 Kramer, M. S., Guo, T., Platt, R. W., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Collet, J. P., . . .  
393 Bogdanovich, N. (2003). Infant growth and health outcomes associated with 3  
394 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr*, 78(2), 291-295.  
395 doi:10.1093/ajcn/78.2.291

- 396 Kramer, M. S., & Kakuma, R. (2012). Optimal duration of exclusive breastfeeding. *The*  
397 *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD003517.  
398 doi:10.1002/14651858.CD003517.pub2
- 399 Lack, G. (2008). Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 121(6), 1331-  
400 1336. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.032
- 401 Lodge, C. J., Tan, D. J., Lau, M. X., Dai, X., Tham, R., Lowe, A. J., . . . Dharmage, S. C.  
402 (2015). Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-  
403 analysis. *Acta Paediatr*, 104(467), 38-53. doi:10.1111/apa.13132
- 404 Nagin, D. (2005). *Group-Based Modeling of Development*. Cambridge, MA: Harvard Univ.  
405 Press.
- 406 Nagin, D. S., & Odgers, C. L. (2010). Group-based trajectory modeling in clinical research.  
407 *Annu Rev Clin Psychol*, 6, 109-138. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413
- 408 Petherick, A. (2010). Development: Mother's milk: A rich opportunity. *Nature*, 468(7327),  
409 S5-7. doi:10.1038/468S5a
- 410 Quigley, M. A., Kelly, Y. J., & Sacker, A. (2007). Breastfeeding and hospitalization for  
411 diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study.  
412 *PEDIATRICS*, 119(4), e837-842. doi:10.1542/peds.2006-2256
- 413 Ranciere, F., Nikasinovic, L., Bousquet, J., & Momas, I. (2013). Onset and persistence of  
414 respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth  
415 cohort. *Allergy*, 68(9), 1158-1167. doi:10.1111/all.12208
- 416 Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., Franca, G. V., Horton, S., Krusevec, J., . . . Lancet  
417 Breastfeeding Series, G. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology,  
418 mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 387(10017), 475-490. doi:10.1016/S0140-  
419 6736(15)01024-7
- 420 Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Geay, B., . . . de Lauzon-  
421 Guillaing, B. (2015). Breastfeeding duration in France according to parents and birth  
422 characteristics. Results from the ELFE longitudinal French Study, 2011. *Bulletin*  
423 *Epidémiologique Hebdomadaire*, 29, 522-532.
- 424 World Health Organization. (2003). *Feeding and nutrition of infants and young children,*  
425 *guidelines for the WHO European region, with emphasis on the former Soviet*  
426 *countries*. Retrieved from Geneva:  
427

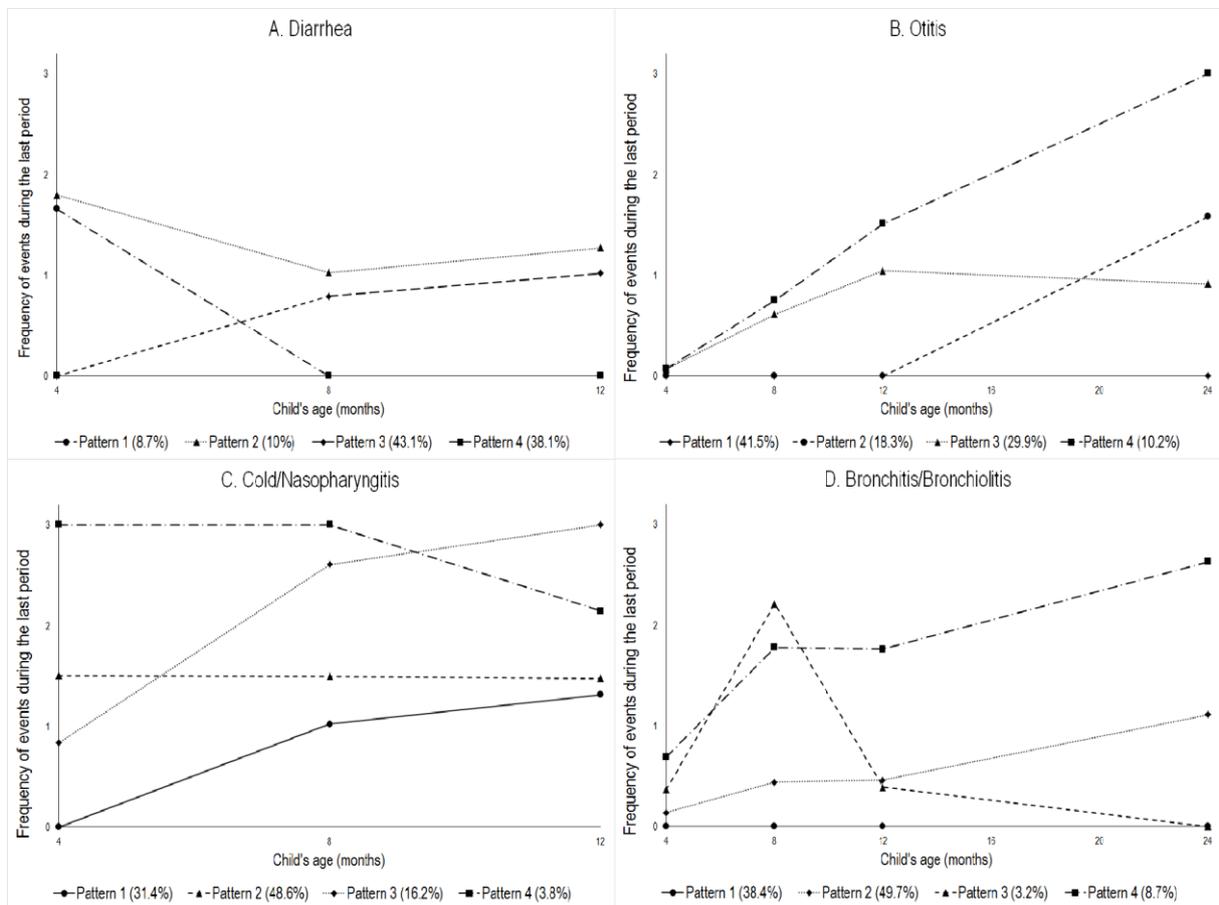
428 **Table 1:** Characteristics of the study sample according to any breastfeeding duration (n=1,603 children)

	<i>Any breastfeeding duration</i>		
	<b>&lt;1 month</b>	<b>1 to 4 months</b>	<b>≥4 months</b>
<b>N</b>	<b>523</b>	<b>510</b>	<b>570</b>
<b>Recruitment in Poitiers</b>	63.7% (333)	42.2% (215)	38.8% (221)
<b>Familial history of allergy</b>	49.7% (260)	52.7% (269)	54.7% (312)
<b>Primiparous mother</b>	44.2% (231)	50.2% (256)	43.9% (250)
<b>Maternal smoking during pregnancy</b>	31.5% (165)	25.1% (128)	15.1% (86)
<b>Maternal master's degree</b>	22.0% (115)	33.5% (171)	47.9% (273)
<b>Maternal age at birth (years)</b>	29.4 (± 4.9)	29.3 (± 4.7)	30.5 (± 4.6)
<b>Family monthly income</b>			
≤€ 1,500	17.0% (89)	11.2% (57)	12.3% (70)
€ 1,501 - 2,300	37.3% (195)	29.8% (152)	22.8% (130)
€ 2,301 - 3,000	25.8% (135)	28.4% (145)	28.4% (162)
€ 3,001 - 3,800	13.0% (68)	17.8% (91)	19.6% (112)
€ 3,801	6.9% (36)	12.7% (65)	16.8% (96)
<b>Boy</b>	53.2% (278)	54.5% (278)	48.9% (279)
<b>Preterm birth</b>	5.2% (27)	6.9% (35)	4.0% (23)
<b>C-section delivery</b>	16.6% (87)	16.5% (84)	14.7% (84)
<b>Age at first attendance to collective care arrangement</b>			
Before 4 months	16.4% (86)	21.4% (109)	15.1% (86)
Between 4 and 8 months	6.9% (36)	11.6% (59)	17.5% (100)
Between 8 and 12 years	2.1% (11)	4.1% (21)	5.3% (30)
Never	74.6% (390)	62.9% (321)	62.1% (354)
<b>Age at solid food introduction</b>	3.9 (± 1.7)	4.2 (± 1.6)	5.0 (± 1.4)

% (n) or mean (± sd)

429 **Figure 1:** Longitudinal patterns of diarrhea, otitis, cold/nasopharyngitis and  
 430 bronchitis/bronchiolitis up to 2 years (n = 1,603)

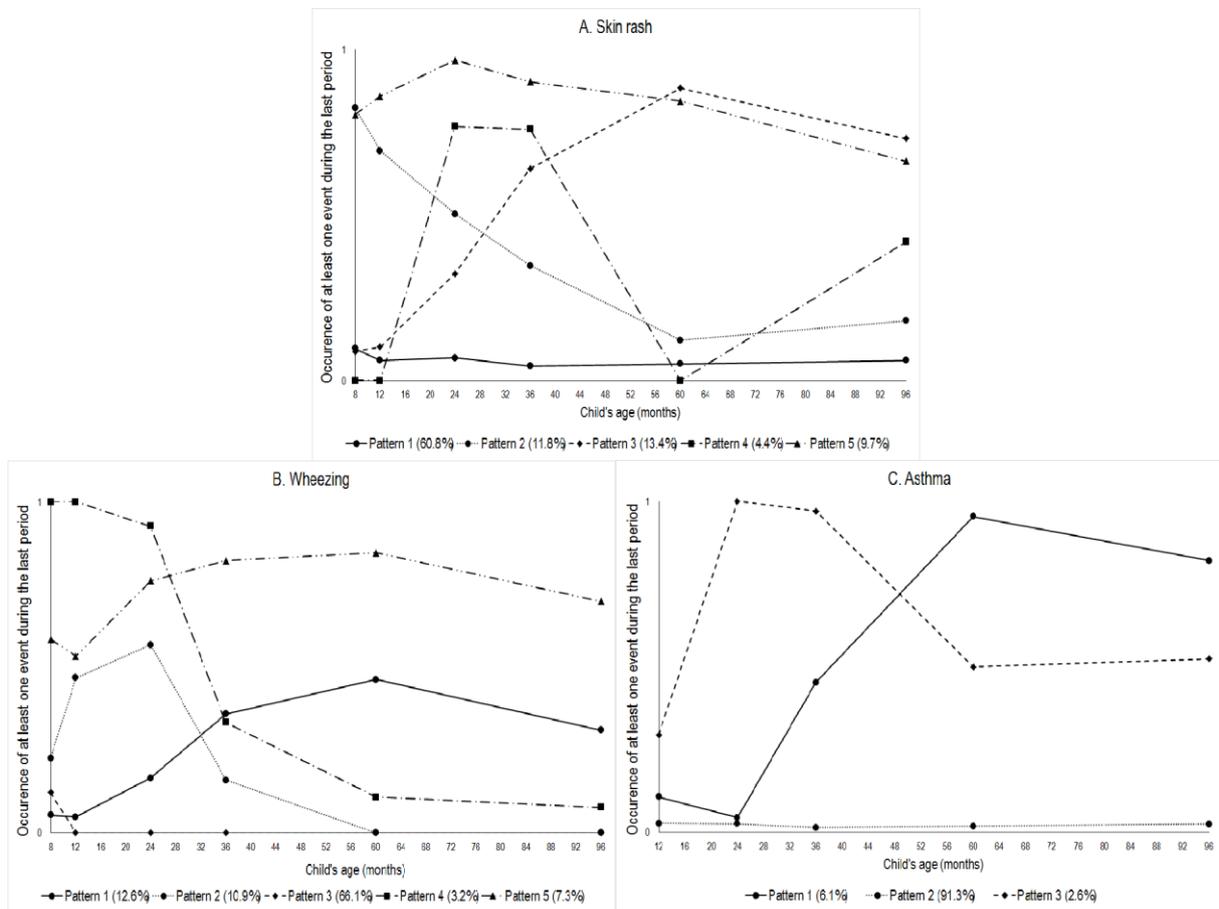
431 Pattern legend. A-Diarrhea: 1) “Only early”, 2) “High throughout infancy”, 3) “Lagged  
 432 occurrence”, 4) “Never”; B-Otitis: 1) “Never”, 2) “Lagged occurrence”, 3) “Infrequent  
 433 occurrence”, 4) “Increasing throughout infancy”; C-Cold/nasopharyngitis: 1) “Lagged  
 434 occurrence”, 2) “Moderate throughout infancy”, 3) “Increasing throughout infancy”, 4) “High  
 435 throughout infancy”; D-Bronchitis/bronchiolitis: 1) “Never”, 2) “Infrequent occurrence”, 3)  
 436 “Peak in early infancy”, 4) “Increasing throughout infancy”.



437

438 **Figure 2:** Longitudinal patterns of skin rash, wheezing and asthma attack up to 8 years (n =  
 439 1,377)

440 Pattern legend. A-Skin rash: 1) “Never”. 2) “Decreasing throughout childhood”, 3)  
 441 “Increasing throughout childhood”, 4) “Strong peak in early childhood”, 5) “High throughout  
 442 childhood”; B-Wheezing: 1) “Low occurrence”, 2) “Peak in early childhood”, 3) “Never”, 4)  
 443 “Decreasing throughout childhood”, 5) “High throughout childhood”; C-Asthma attack: 1)  
 444 “Increasing throughout childhood”, 2) “Never”, 3) “Strong peak in early childhood”.



445

446 **Table 2.** Adjusted associations between breastfeeding status and longitudinal patterns of diarrhea up to 1 year and otitis up to 2 years (n = 1,603)

	Diarrhea (ref: never)			<i>p</i>	Otitis (ref: never)			<i>p</i>
	Only early	High throughout infancy	Lagged occurrence		Lagged occurrence	Infrequent occurrence	Increasing throughout infancy	
<b>Any breastfeeding</b>				<1.10-4				0.3
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	0.51 [0.33 ; 0.78]	0.41 [0.27 ; 0.60]	1.09 [0.82 ; 1.43]		0.81 [0.58 ; 1.15]	0.87 [0.65 ; 1.16]	0.68 [0.45 ; 1.03]	
<b>Any breastfeeding duration (months)</b>				<1.10-4				0.2
Any breastfeeding duration < 1 month	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<1.10-4	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	0.5
1 to < 4 months	0.52 [0.33 ; 0.81]	0.42 [0.27 ; 0.65]	0.90 [0.67 ; 1.20]		0.93 [0.65 ; 1.34]	0.96 [0.71 ; 1.30]	0.77 [0.49 ; 1.20]	
≥ 4 months	0.27 [0.16 ; 0.46]	0.28 [0.17 ; 0.45]	1.02 [0.76 ; 1.37]		0.88 [0.61 ; 1.27]	0.76 [0.55 ; 1.04]	0.69 [0.43 ; 1.09]	
<b>Predominant breastfeeding</b>				< 1.10-4				0.2
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	0.48 [0.33 ; 0.72]	0.41 [0.28 ; 0.59]	0.95 [0.74 ; 1.21]		0.81 [0.59 ; 1.10]	0.87 [0.67 ; 1.14]	0.70 [0.48 ; 1.02]	
<b>Predominant breastfeeding duration (months)</b>				<1.10-4				0.03
Any breastfeeding duration < 1 month	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	< 1.10-4	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	0.08
1 to < 4 months	0.42 [0.27 ; 0.65]	0.43 [0.28 ; 0.64]	0.96 [0.75 ; 1.23]		0.87 [0.63 ; 1.19]	0.85 [0.65 ; 1.11]	0.75 [0.50 ; 1.11]	
≥ 4 months	0.35 [0.19 ; 0.65]	0.25 [0.13 ; 0.47]	0.75 [0.54 ; 1.04]		0.72 [0.47 ; 1.09]	0.54 [0.37 ; 0.80]	0.70 [0.42 ; 1.19]	

447 Data are multinomial OR [95% CI], adjusted for center, family history of allergy, parity, smoking status during pregnancy, maternal education  
 448 level, maternal age at birth, family monthly income, sex, gestational age, caesarean section, age at first attendance to collective care arrangement,  
 449 age at introduction of solid food. Separate models were conducted for each breastfeeding exposure and for each outcome, diarrhea or otitis.

450 **Table 3.** Adjusted associations between breastfeeding status and longitudinal patterns of respiratory infections in infancy (n = 1,603)

	Cold/nasopharyngitis (ref: moderate throughout infancy)			<i>p</i>	Bronchitis/bronchiolitis (ref: never)			<i>p</i>
	Lagged occurrence	Increasing throughout infancy	High in early infancy		Infrequent occurrence	Peak in early infancy	Increasing throughout infancy	
<b>Any breastfeeding</b>				<i>0.3</i>				<i>0.1</i>
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	1.02 [0.77 ; 1.35]	1.34 [0.94 ; 1.93]	1.36 [0.71 ; 2.59]		0.75 [0.58 ; 0.98]	0.53 [0.27 ; 1.06]	0.82 [0.52 ; 1.30]	
<b>Any breastfeeding duration (months)</b>				<i>0.7</i>				<i>0.06</i>
Any breastfeeding duration < 1 month	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.9</i>	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.2</i>
1 to < 4 months	1.14 [0.85 ; 1.53]	1.02 [0.70 ; 1.47]	1.21 [0.63 ; 2.32]		0.71 [0.54 ; 0.94]	0.83 [0.40 ; 1.73]	0.81 [0.50 ; 1.29]	
≥ 4 months	1.15 [0.85 ; 1.55]	1.04 [0.71 ; 1.52]	0.81 [0.39 ; 1.68]		0.75 [0.56 ; 0.99]	0.59 [0.27 ; 1.31]	0.64 [0.38 ; 1.07]	
<b>Predominant breastfeeding</b>				<i>0.8</i>				<i>0.04</i>
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	1.13 [0.88 ; 1.46]	1.01 [0.74 ; 1.39]	1.12 [0.62 ; 2.02]		0.74 [0.58 ; 0.94]	0.57 [0.30 ; 1.07]	0.69 [0.45 ; 1.04]	
<b>Predominant breastfeeding duration (months)</b>				<i>0.1</i>				<i>0.003</i>
Predominant breastfeeding duration < 1 month	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.6</i>	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.07</i>
1 to < 4 months	1.12 [0.87 ; 1.46]	0.80 [0.58 ; 1.11]	1.04 [0.57 ; 1.89]		0.89 [0.70 ; 1.14]	0.98 [0.51 ; 1.88]	0.73 [0.48 ; 1.12]	
≥ 4 months	1.11 [0.79 ; 1.57]	0.75 [0.48 ; 1.18]	1.11 [0.48 ; 2.56]		0.64 [0.46 ; 0.88]	0.57 [0.23 ; 1.43]	0.44 [0.23 ; 0.83]	

451 Data are multinomial OR [95% CI], adjusted for center, family history of allergy, parity, smoking status during pregnancy, maternal education  
 452 level, maternal age at birth, family monthly income, sex, gestational age, caesarean section, age at first attendance to collective care arrangement,  
 453 age at introduction of solid food. Separate models were conducted for each breastfeeding exposure and for each outcome, cold/nasopharyngitis or  
 454 bronchitis/bronchiolitis.

455 **Table 4.** Adjusted associations between breastfeeding status and longitudinal patterns of skin rash in childhood (n = 1,377)

	<b>Skin rash</b>				<i>p</i>
	(ref: never)				
	Decreasing throughout childhood	Increasing throughout childhood	Strong peak in early childhood	High throughout childhood	
<b>Any breastfeeding</b>					<i>0.5</i>
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	0.81 [0.54 ; 1.20]	0.96 [0.65 ; 1.42]	1.70 [0.81 ; 3.55]	1.04 [0.66 ; 1.64]	
<b>Any breastfeeding duration (months)</b>	1.00 [0.95 ; 1.05]	0.99 [0.94 ; 1.04]	1.03 [0.96 ; 1.11]	0.97 [0.91 ; 1.02]	<i>0.7</i>
<b>Any breastfeeding duration</b>					<i>0.5</i>
< 1 month	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
1 to < 4 months	0.99 [0.65 ; 1.53]	0.96 [0.63 ; 1.47]	2.22 [1.06 ; 4.65]	1.24 [0.78 ; 1.98]	
≥ 4 months	0.95 [0.61 ; 1.49]	0.98 [0.64 ; 1.50]	1.76 [0.81 ; 3.80]	0.82 [0.49 ; 1.36]	
<b>Predominant breastfeeding</b>					<i>0.8</i>
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	0.89 [0.62 ; 1.29]	0.91 [0.64 ; 1.30]	1.37 [0.73 ; 2.58]	1.07 [0.70 ; 1.63]	
<b>Predominant breastfeeding duration (months)</b>	0.96 [0.89 ; 1.03]	1.00 [0.94 ; 1.07]	0.85 [0.71 ; 1.01]	0.99 [0.91 ; 1.07]	<i>0.3</i>
<b>Predominant breastfeeding duration</b>					<i>0.8</i>
< 1 month	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
1 to < 4 months	1.03 [0.70 ; 1.51]	0.89 [0.61 ; 1.28]	1.31 [0.71 ; 2.41]	1.21 [0.80 ; 1.84]	
≥ 4 months	1.13 [0.66 ; 1.92]	1.23 [0.77 ; 1.99]	1.38 [0.63 ; 3.01]	0.91 [0.50 ; 1.66]	

456 Data are multinomial OR [95% CI], adjusted for center, family history of allergy, parity, smoking status during pregnancy, maternal education  
 457 level, maternal age at birth, family monthly income, sex, gestational age, caesarean section, age at first attendance to collective care arrangement,  
 458 age at introduction of solid food. Separate models were conducted for each breastfeeding exposure.

459 **Table 5.** Adjusted associations between breastfeeding status and longitudinal patterns of respiratory allergic symptoms in childhood (n = 1,377)

	Wheezing (ref: never)				<i>p</i>	Asthma attack (ref: never)		<i>p</i>
	Low occurrence	Peak in early childhood	Decreasing throughout childhood	High throughout childhood		Increasing throughout childhood	Strong peak in early childhood	
<b>Any breastfeeding</b>					<i>0.9</i>			<i>0.4</i>
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]		1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	1.04 [0.70 ; 1.55]	0.94 [0.61 ; 1.44]	0.74 [0.36 ; 1.52]	0.94 [0.57 ; 1.55]		1.30 [0.76 ; 2.24]	0.69 [0.32 ; 1.47]	
<b>Any breastfeeding duration (months)</b>	0.97 [0.92 ; 1.02]	1.00 [0.95 ; 1.05]	0.91 [0.82 ; 1.02]	1.01 [0.95 ; 1.08]	<i>0.3</i>	1.00 [0.94 ; 1.07]	1.01 [0.91 ; 1.12]	<i>1</i>
<b>Any breastfeeding duration &lt; 1 month</b>	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.6</i>	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.7</i>
1 to < 4 months	1.27 [0.84 ; 1.93]	0.89 [0.57 ; 1.41]	0.70 [0.32 ; 1.50]	0.77 [0.44 ; 1.34]		1.01 [0.56 ; 1.82]	0.65 [0.27 ; 1.56]	
≥ 4 months	0.93 [0.60 ; 1.46]	0.95 [0.60 ; 1.51]	0.56 [0.24 ; 1.27]	1.03 [0.60 ; 1.77]		1.34 [0.75 ; 2.40]	1.04 [0.44 ; 2.46]	
<b>Predominant breastfeeding</b>								<i>1</i>
Never breastfed	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.4</i>	1 [Ref]	1 [Ref]	
Ever breastfed	1.01 [0.70 ; 1.46]	0.81 [0.55 ; 1.20]	0.56 [0.29 ; 1.09]	0.96 [0.60 ; 1.53]		1.05 [0.64 ; 1.71]	1.03 [0.50 ; 2.14]	
<b>Predominant breastfeeding duration (months)</b>	1.02 [0.96 ; 1.09]	0.99 [0.93 ; 1.06]	1.04 [0.95 ; 1.15]	0.96 [0.89 ; 1.04]	<i>0.6</i>	1.01 [0.92 ; 1.10]	1.08 [0.94 ; 1.24]	<i>0.6</i>
<b>Predominant breastfeeding duration &lt; 1 month</b>	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>0.2</i>	1 [Ref]	1 [Ref]	<i>1</i>
1 to < 4 months	1.23 [0.85 ; 1.77]	0.89 [0.60 ; 1.32]	0.55 [0.27 ; 1.10]	0.98 [0.62 ; 1.56]		1.03 [0.62 ; 1.72]	0.75 [0.35 ; 1.62]	
≥ 4 months	0.71 [0.41 ; 1.22]	0.8 [0.47 ; 1.35]	0.40 [0.14 ; 1.16]	0.60 [0.30 ; 1.22]		0.97 [0.48 ; 1.97]	0.97 [0.33 ; 2.89]	

460 Data are multinomial OR [95% CI], adjusted for center, family history of allergy, parity, smoking status during pregnancy, maternal education  
 461 level, maternal age at birth, family monthly income, sex, gestational age, caesarean section, age at first attendance to collective care arrangement,  
 462 age at introduction of solid food. Separate models were conducted for each breastfeeding exposure and for each outcome, wheezing or asthma  
 463 attack

## 1 SUPPORTING INFORMATION

2 **Supplementary table 1:** Comparison of included and excluded families (Chi2 and Student t-  
3 tests)

	<b>Selected</b>	<b>Excluded</b>	<b>p</b>
<b>Recruitment in Poitiers</b>	48.0% (769)	49.9% (199)	0.500
<b>Familial history of allergy</b>	52.5% (841)	36.8% (147)	0.000
<b>Primiparous mother</b>	46.0% (737)	37.0% (111)	0.004
<b>Maternal smoking during pregnancy</b>	23.6% (379)	43.0% (105)	0.000
<b>Maternal master's degree</b>	34.9% (559)	15.6% (48)	0.000
<b>Maternal age at birth (years)</b>	29.8 ( $\pm$ 4.8)	28.0 ( $\pm$ 5.2)	0.000
<b>Family monthly income</b>			0.000
$\leq$ € 1,500	13.5% (216)	35.8% (111)	
€ 1,501 – 2,300	29.8% (477)	29.4% (91)	
€ 2,301 – 3,000	27.6% (442)	19.0% (59)	
€ 3,001 – 3,800	16.9% (271)	7.4% (23)	
€ 3,801	12.3% (197)	8.4% (26)	
<b>Boy</b>	52.1% (835)	55.0% (165)	0.350
<b>Preterm birth</b>	5.3% (85)	8.3% (25)	0.040
<b>C-section delivery</b>	15.9% (255)	14.9% (44)	0.650
<b>Age at first attendance to collective care arrangement</b>			0.001
Before 4 months	17.5% (281)	7.6% (9)	
Between 4 and 8 months	12.2% (195)	6.8% (8)	
Between 8 and 12 years	3.9% (62)	1.7% (2)	
Never	66.4% (1065)	83.9% (99)	
<b>Age at solid food introduction</b>	4.4 ( $\pm$ 1.6)	4.6 ( $\pm$ 1.9)	0.13

*%(n) or mean ( $\pm$  sd)*

4

5 **Supplementary table 2: Model criteria for longitudinal patterns of infection**

	<i>Diarrhea</i>	<i>Otitis</i>	<i>Cold/ nasopharyngitis</i>	<i>Bronchitis/ bronchiolitis</i>
<b>Pattern model criteria</b>				
<b>BIC</b>	-4217.93	-4548.05	-5091.26	-6830.17
<b>Estimated prevalence</b>				
First group	0.108	0.282	0.245	0.293
Second group	0.174	0.214	0.584	0.510
Third group	0.487	0.404	0.142	0.091
Fourth group	0.231	0.101	0.029	0.107
<b>Actual prevalence</b>				
First group	0.087	0.415	0.314	0.384
Second group	0.1	0.183	0.486	0.497
Third group	0.431	0.299	0.162	0.032
Fourth group	0.381	0.102	0.038	0.087
<b>Average PP</b>				
First group	0.743	0.679	0.712	0.717
Second group	0.986	0.687	0.932	0.797
Third group	0.828	0.943	0.687	0.569
Fourth group	0.541	0.777	0.697	0.825
<b>OCC</b>				
First group	23.878	5.386	7.618	6.113
Second group	334.333	8.062	9.763	3.772
Third group	5.071	24.406	13.262	13.187
Fourth group	3.924	31.014	77.021	39.344

6 BIC, Bayesian Information Criteria; PP, Posterior Probability; OCC, Odds of Correct  
7 Classification

8

9 **Supplementary table 3:** Model criteria for longitudinal patterns of allergic symptoms

	<i>Wheezing</i>	<i>Skin rash</i>	<i>Asthma attack</i>
<b>Pattern model criteria</b>			
<b>BIC</b>	-2911.67	-4055.77	-1146.49
<b>Estimated prevalence</b>			
First group	0.188	0.563	0.067
Second group	0.212	0.137	0.904
Third group	0.488	0.141	0.029
Fourth group	0.035	0.062	
Fifth group	0.077	0.097	
<b>Actual prevalence</b>			
First group	0.126	0.608	0.061
Second group	0.109	0.118	0.913
Third group	0.661	0.134	0.026
Fourth group	0.032	0.044	
Fifth group	0.073	0.097	
<b>Average PP</b>			
First group	0.815	0.868	0.860
Second group	0.727	0.703	0.985
Third group	0.738	0.744	0.916
Fourth group	0.773	0.561	
Fifth group	0.812	0.812	
<b>OCC</b>			
First group	19.028	5.104	85.542
Second group	9.898	14.910	6.973
Third group	2.955	17.705	365.122
Fourth group	93.889	19.333	
Fifth group	51.774	40.208	

10 BIC, Bayesian Information Criteria; PP, Posterior Probability; OCC, Odds of Correct  
 11 Classification

12 **Supplementary table 4:** Non-adjusted association between breastfeeding, any or predominant, and diarrhea and otitis in infancy (n = 1,603, chi-  
 13 square test)

	Diarrhea				<i>p</i>	Otitis				<i>p</i>
	Never	Only early	High throughout infancy	Lagged occurrence		Never	Lagged occurrence	Infrequent occurrence	Increasing throughout infancy	
<b>Any breastfeeding</b>					<i>&lt;10-4</i>					<i>0.5</i>
Never breastfed	23% (139)	39% (54)	43% (69)	22% (149)		24% (161)	25% (73)	27% (129)	29% (48)	
Breastfed	77% (472)	61% (86)	57% (92)	78% (542)		76% (504)	75% (221)	73% (351)	71% (116)	
<b>Any breastfeeding duration</b>					<i>&lt;10-4</i>					<i>0.7</i>
< 1 month	28% (171)	50% (70)	52% (84)	29% (198)		32% (213)	30% (89)	34% (163)	35% (58)	
1 to < 4 months	34% (205)	31% (43)	27% (44)	32% (218)		31% (207)	32% (93)	34% (161)	30% (49)	
≥ 4 months	38% (235)	19% (27)	21% (33)	40% (275)		37% (245)	38% (112)	33% (156)	35% (57)	
<b>Predominant breastfeeding</b>					<i>&lt;10-4</i>					<i>0.7</i>
Never breastfed	30% (181)	47% (66)	52% (83)	30% (209)		32% (215)	33% (98)	34% (165)	37% (61)	
Ever breastfed	70% (429)	53% (74)	48% (78)	70% (482)		68% (449)	67% (196)	66% (315)	63% (103)	
<b>Predominant breastfeeding duration</b>					<i>&lt;10-4</i>					<i>0.2</i>
< 1 month	40% (242)	61% (86)	64% (103)	42% (288)		43% (285)	44% (129)	48% (229)	46% (76)	
1 to < 4 months	40% (244)	27% (38)	28% (45)	42% (289)		38% (252)	39% (115)	40% (190)	36% (59)	
≥ 4 months	20% (124)	12% (16)	8% (13)	16% (114)		19% (127)	17% (50)	12% (61)	18% (29)	

% (n)

14  
15  
16

17 **Supplementary table 5:** Non-adjusted association between breastfeeding, any or predominant, and cold/nasopharyngitis and  
 18 bronchitis/bronchiolitis in infancy (n = 1,603, chi-square test)

	Cold/nasopharyngitis				<i>p</i>	Bronchitis/bronchiolitis				<i>p</i>
	Lagged occurrence	Moderate throughout infancy	Increasing throughout infancy	High in early infancy		Never	Infrequent occurrence	Peak in early infancy	Increasing throughout infancy	
<b>Any breastfeeding</b>					<i>0.1</i>					<i>0.1</i>
Never breastfed	23.7% (119)	28.2% (220)	21.5% (56)	26.2% (16)		22% (138)	28% (221)	29% (15)	27% (37)	
Breastfed	76.3% (384)	71.8% (559)	78.5% (204)	73.8% (45)		78% (478)	72% (575)	71% (37)	73% (102)	
<b>Any breastfeeding duration</b>					<i>0.2</i>					<i>0.1</i>
< 1 month	28% (144)	35% (275)	32% (82)	36% (22)		29% (176)	35% (282)	31% (16)	35% (49)	
1 to < 4 months	32% (163)	31% (242)	32% (83)	36% (22)		33% (203)	30% (239)	37% (19)	35% (49)	
≥ 4 months	39% (196)	34% (262)	37% (95)	28% (17)		38% (237)	35% (275)	33% (17)	30% (41)	
<b>Predominant breastfeeding</b>					<i>0.3</i>					<i>0.03</i>
Never breastfed	30% (153)	36% (278)	34% (87)	34% (21)		29% (180)	36% (286)	38.5% (20)	38.1% (53)	
Ever breastfed	70% (350)	64% (501)	66% (172)	66% (40)		71% (436)	64% (509)	61.5% (32)	61.9% (86)	
<b>Predominant breastfeeding duration</b>					<i>0.6</i>					<i>0.04</i>
< 1 month	41% (208)	46% (358)	49% (126)	44% (27)		41% (254)	46% (370)	42% (22)	52% (73)	
1 to < 4 months	41% (203)	38% (295)	36% (94)	39% (24)		39% (237)	39% (307)	42% (22)	36% (50)	
≥ 4 months	18% (92)	16% (126)	15% (39)	16% (10)		20% (125)	15% (118)	16% (8)	12% (16)	

% (n)

19  
20

21 **Supplementary table 6:** Non-adjusted association between breastfeeding, any or predominant, and skin rash in infancy (n = 1,377, chi-square test)

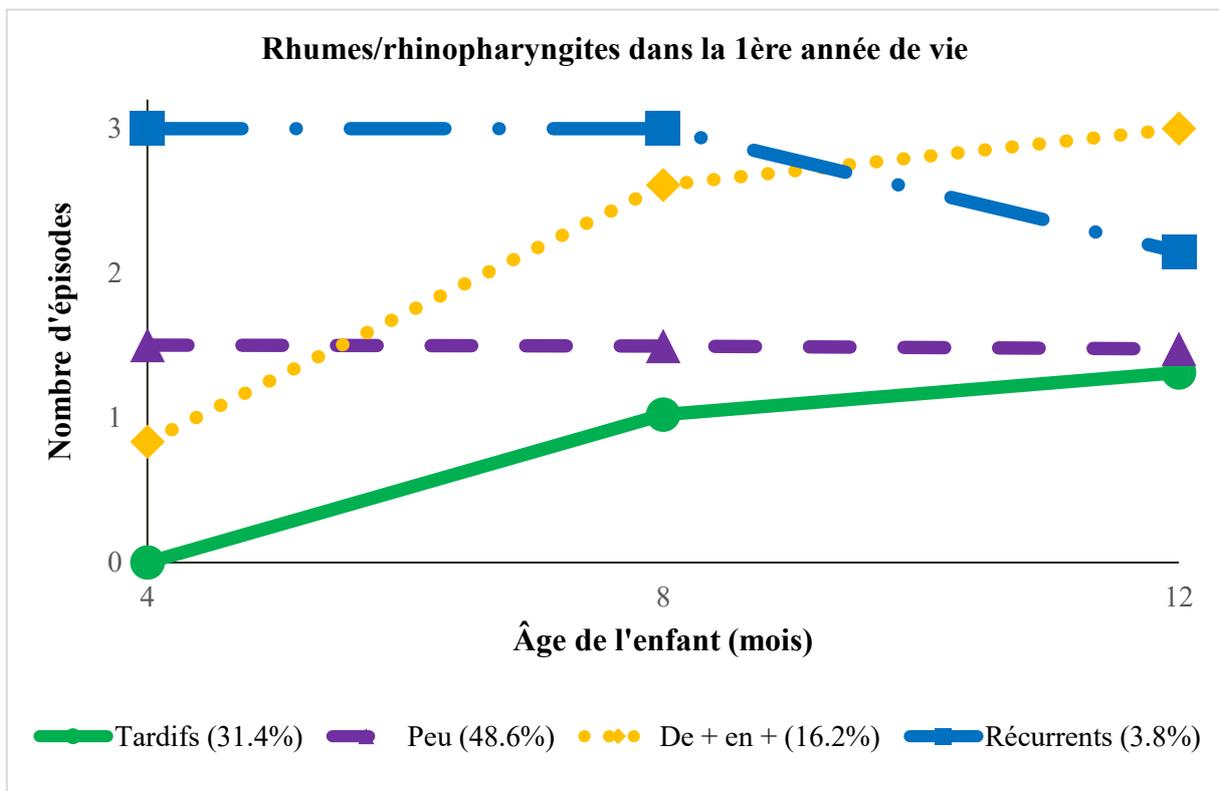
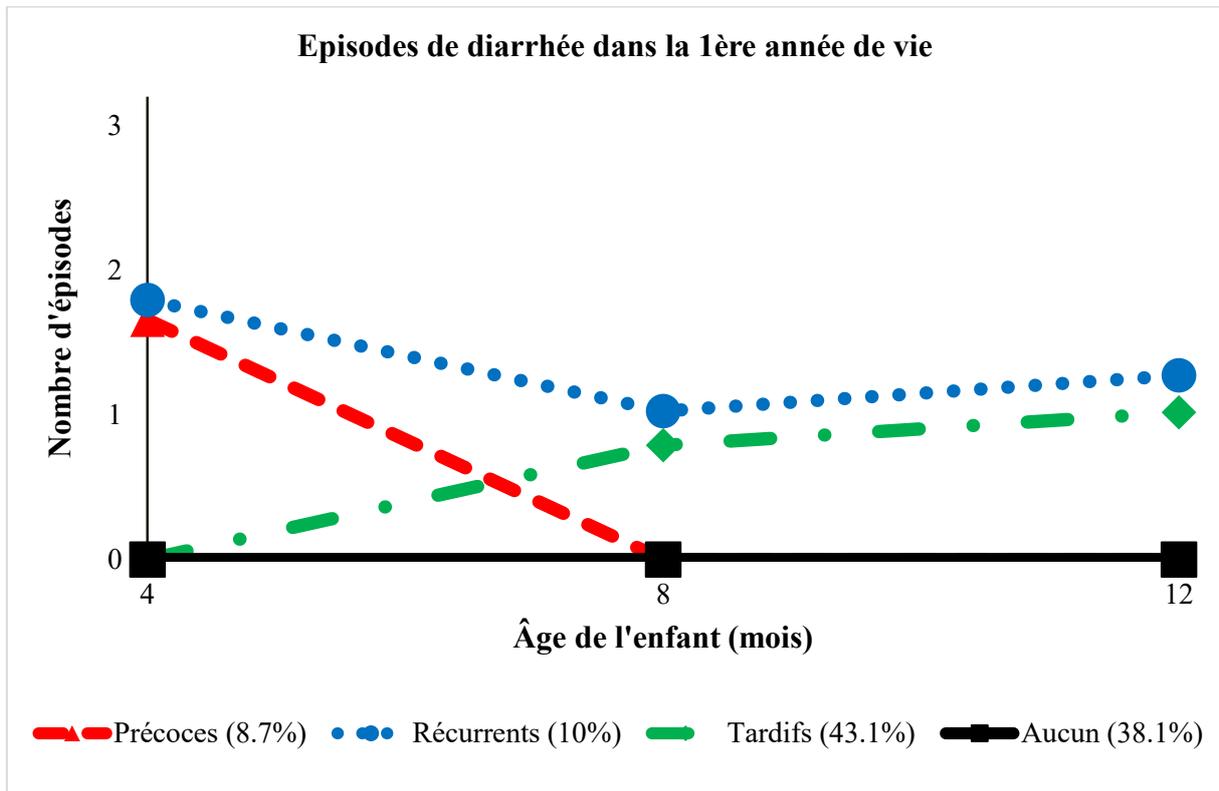
	<b>Skin rash</b>					<i>p</i>
	Never	Decreasing throughout childhood	Increasing throughout childhood	Strong peak in early childhood	High throughout childhood	
<b>Any breastfeeding</b>						
Never breastfed	24% (205)	32% (52)	27% (49)	16% (10)	26% (34)	<i>0,1</i>
Breastfed	76% (632)	68% (110)	73% (135)	84% (51)	74% (99)	
<b>Any breastfeeding duration</b>						
< 1 month	32% (268)	36% (59)	33% (61)	20% (12)	34% (45)	<i>0,3</i>
1 to < 4 months	31% (258)	31% (50)	29% (53)	39% (24)	36% (48)	
≥ 4 months	37% (311)	33% (53)	38% (70)	41% (25)	30% (40)	
<b>Predominant breastfeeding</b>						<i>0,4</i>
Never breastfed	33% (274)	38% (61)	35% (64)	25% (15)	32% (43)	
Ever breastfed	67% (562)	62% (101)	65% (120)	75% (46)	68% (90)	
<b>Predominant breastfeeding duration</b>						<i>0,8</i>
< 1 month	45% (374)	46% (75)	45% (82)	36% (22)	44% (58)	
1 to < 4 months	39% (326)	38% (62)	36% (66)	42% (26)	42% (56)	
≥ 4 months	16% (136)	15% (25)	19% (36)	21% (13)	14% (19)	
<b>% (n)</b>						

**Supplementary table 7:** Non-adjusted association between breastfeeding, any or predominant, and wheezing and asthma in infancy (n = 1,377, chi-square test)

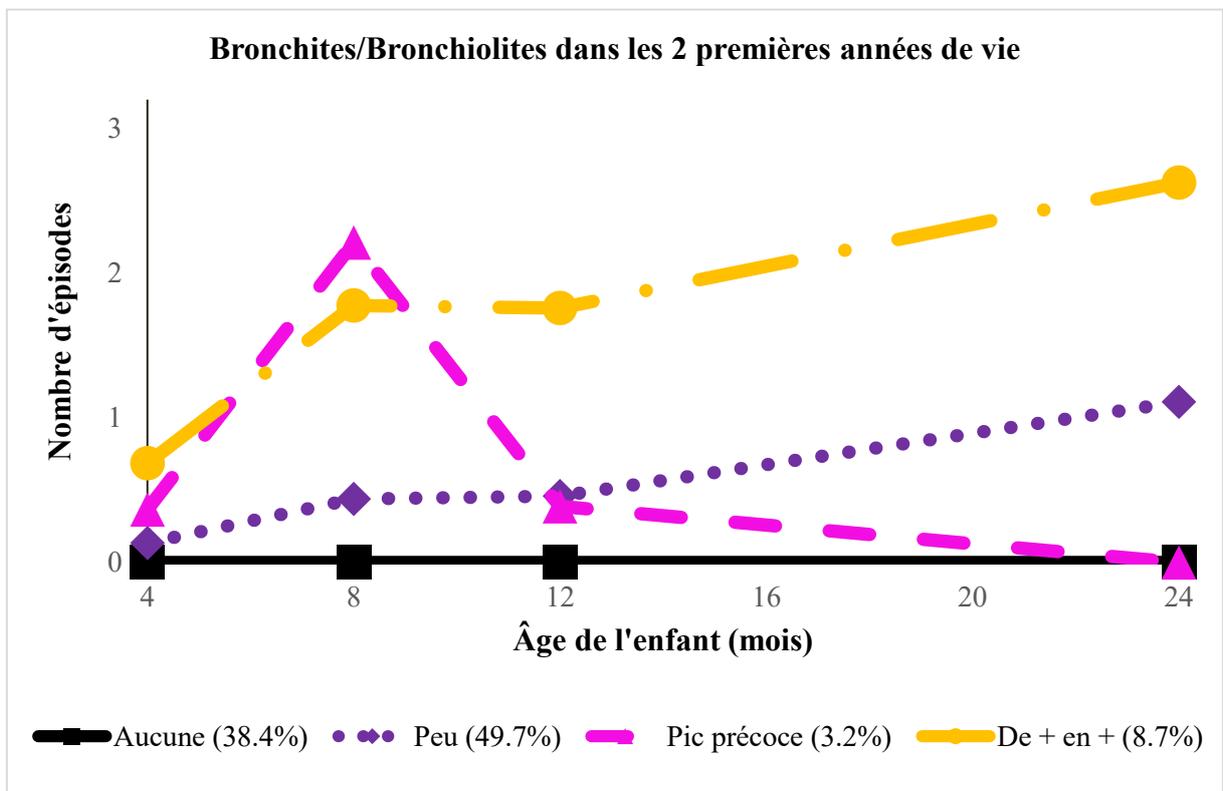
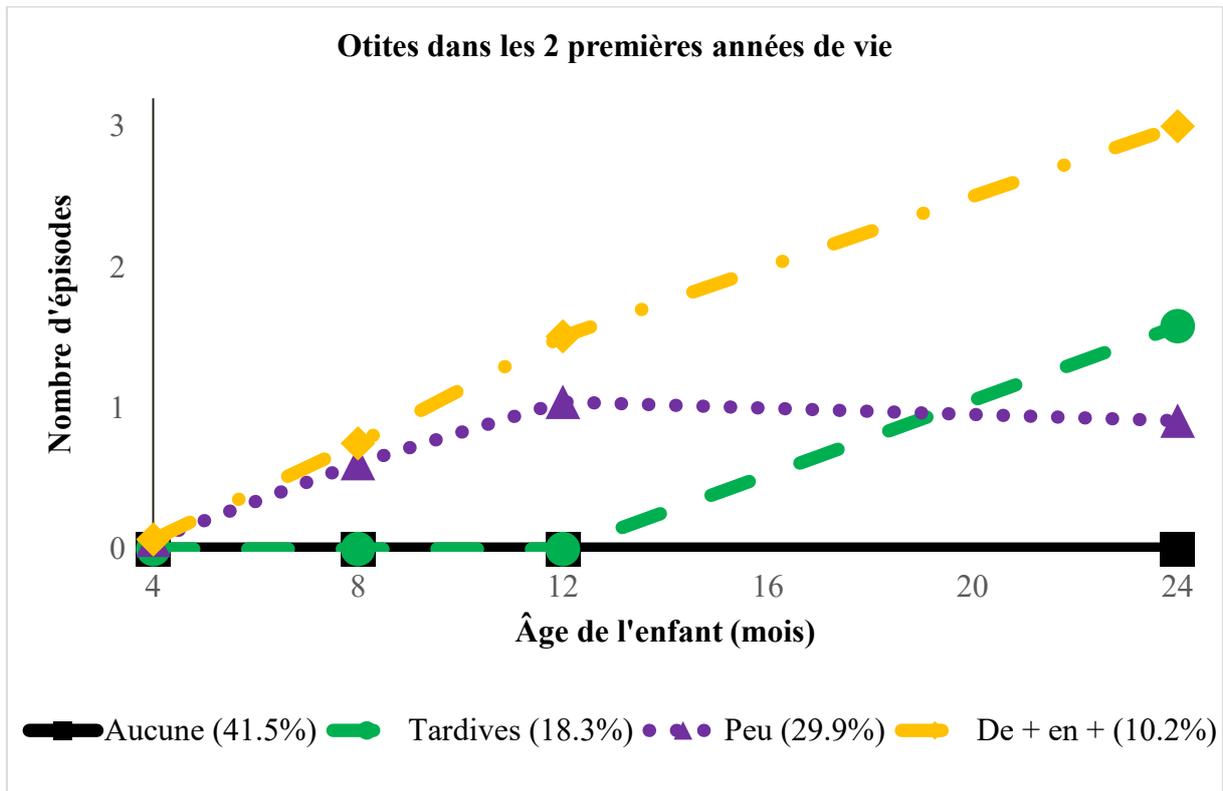
	<b>Wheezing</b>					<i>p</i>	<b>Asthma attack</b>			<i>p</i>
	Never	Low occurrence	Peak in early childhood	Decreasing throughout childhood	High throughout childhood		Never	Increasing throughout childhood	Strong peak in early childhood	
<b>Any breastfeeding status</b>						<i>0,9</i>				<i>0,3</i>
Never breastfed	25% (227)	26% (45)	25% (37)	30% (13)	28% (28)		25% (315)	26% (22)	36% (13)	
Breastfed	75% (683)	74% (128)	75% (113)	70% (31)	72% (72)		75% (942)	74% (62)	64% (23)	
<b>Any breastfeeding duration</b>						<i>0,8</i>				<i>0,9</i>
< 1 month	32% (291)	31% (54)	32% (48)	39% (17)	35% (35)		32% (401)	35% (29)	42% (15)	
1 to < 4 months	31% (284)	36% (63)	30% (45)	32% (14)	27% (27)		32% (400)	29% (24)	25% (9)	
≥ 4 months	37% (335)	32% (56)	38% (57)	30% (13)	28% (38)		36% (456)	37% (31)	33% (12)	
<b>Predominant breastfeeding</b>						<i>0.7</i>				<i>0.7</i>
Never breastfed	32% (293)	34% (58)	36% (54)	41% (18)	34% (34)		33% (413)	37% (31)	36% (13)	
Ever breastfed	68% (616)	66% (115)	64% (96)	59% (26)	66% (66)		67% (843)	63% (53)	64% (23)	
<b>Predominant breastfeeding duration</b>						<i>0.4</i>				<i>0.8</i>
< 1 month	44% (397)	43% (74)	46% (69)	55% (24)	47% (47)		44% (552)	48% (40)	53% (19)	
1 to < 4 months	38% (348)	4% (77)	37% (55)	34% (15)	41% (41)		39% (493)	37% (31)	33% (12)	
≥ 4 months	18% (164)	13% (22)	17% (26)	11% (5)	12% (12)		17% (211)	15% (13)	14% (5)	

**% (n)**

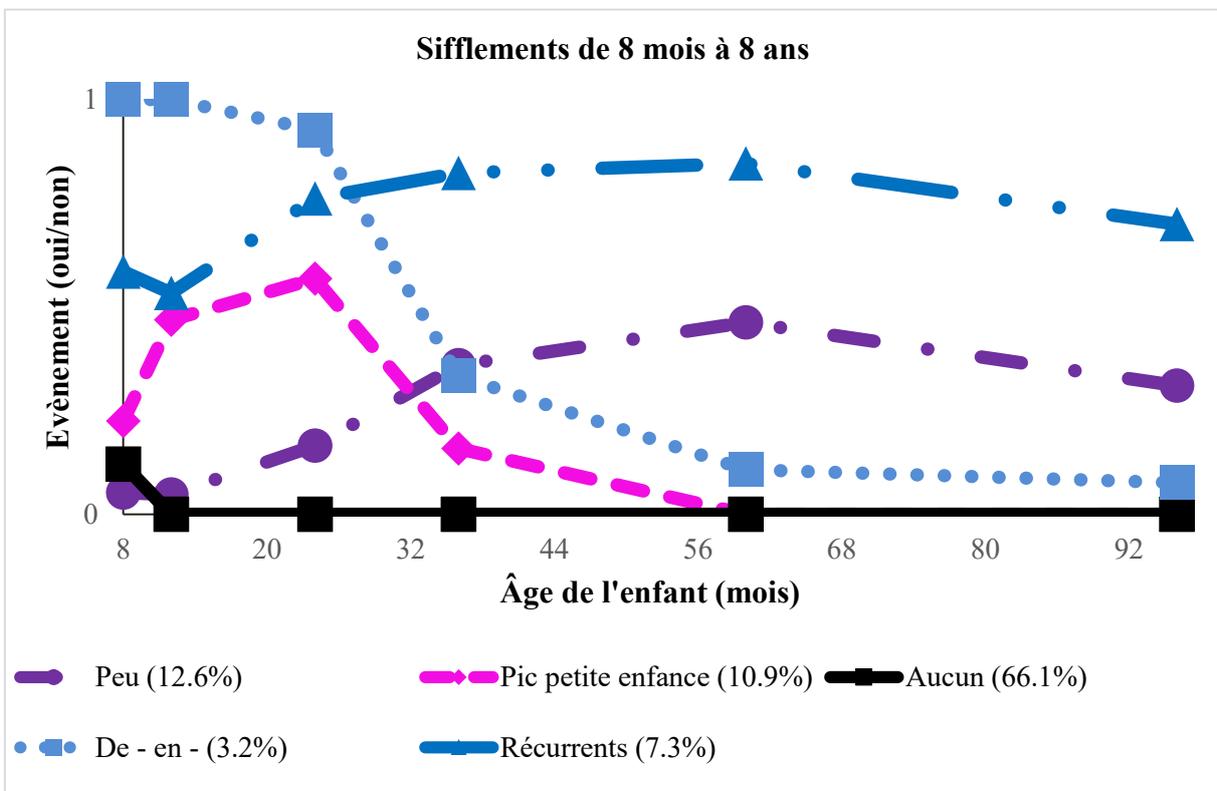
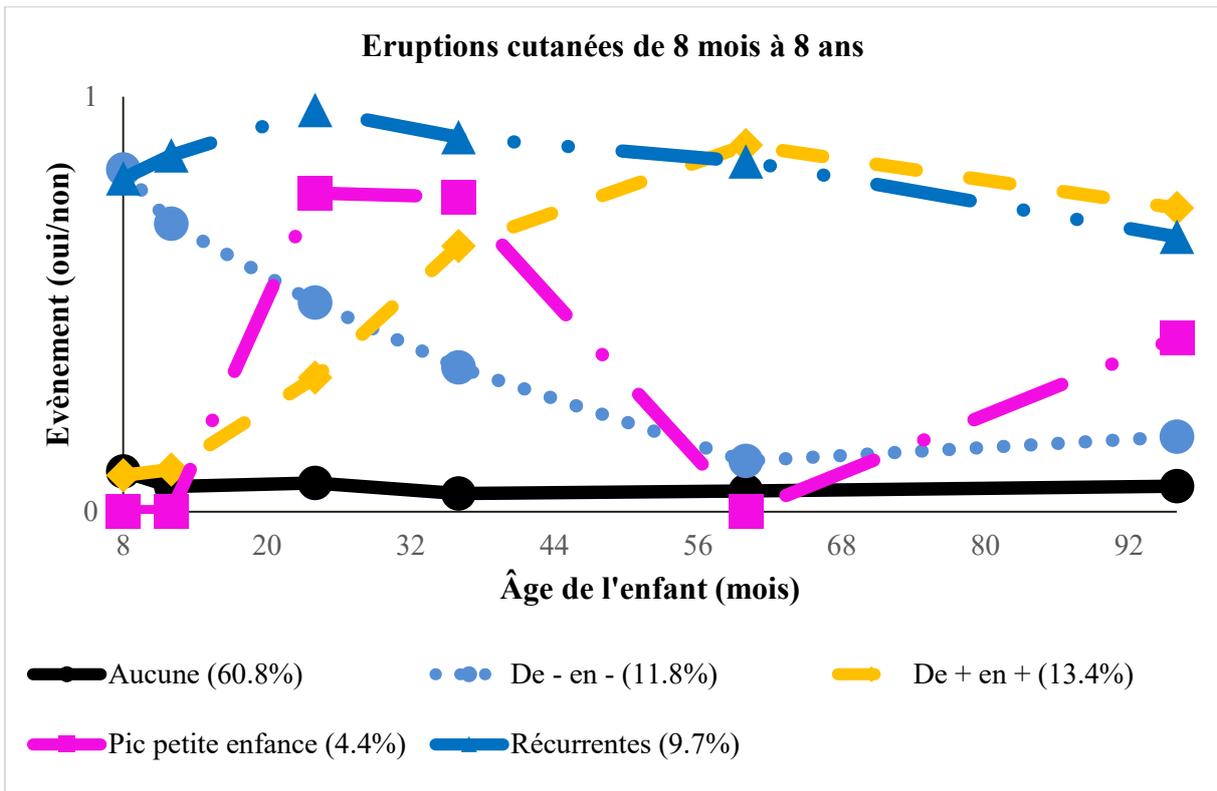
Trajectoires d'infection dans la 1<sup>ère</sup> année de vie

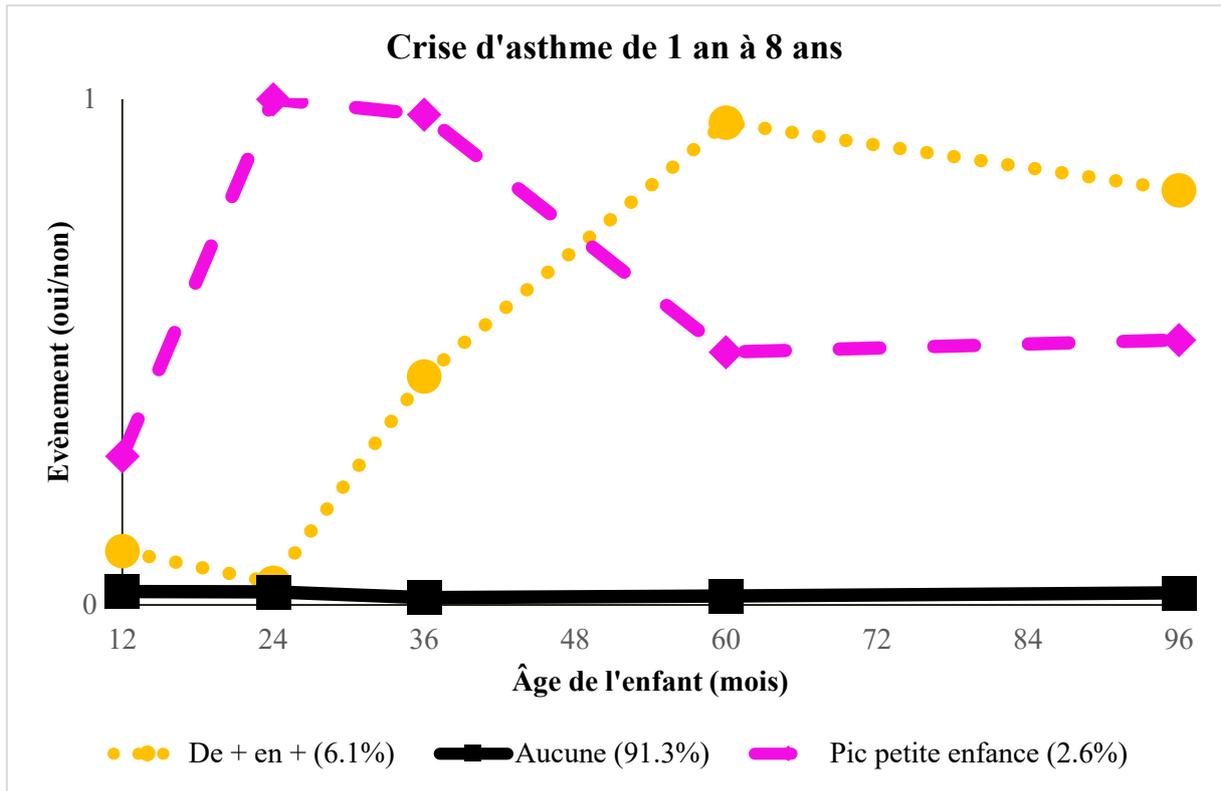


Trajectoires d'infection dans les 2 premières années de vie



Trajectoires de symptômes allergiques dans les 1<sup>ères</sup> années de vie





### **Messages clefs**

→ La durée d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, est associée à un risque plus faible d'épisodes précoces de diarrhée dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, que ceux-ci se répètent ou non ensuite. La durée d'allaitement prédominant est également associée à un risque plus faible d'épisodes tardifs de diarrhée.

→ La durée d'allaitement, surtout lorsqu'il est prédominant, est associée à un risque plus faible de bronchites/bronchiolites peu fréquentes dans les 2 premières années de vie. La durée d'allaitement prédominant est également associée négativement au risque de bronchites/bronchiolites de plus en plus fréquentes dans les 2 premières années de vie.

→ La durée d'allaitement prédominant est linéairement associée à un risque plus faible d'otites de fréquence modérée dans les 2 premières années de vie.

→ Aucune association n'a été retrouvée entre l'allaitement et les trajectoires longitudinales de rhumes/rhinopharyngites ou les symptômes allergiques.

→ La prise en compte du caractère longitudinal des infections et symptômes allergiques permet de préciser la littérature sur le sujet grâce à une approche dynamique de leur lien avec l'allaitement et cette approche pourra être reproduite dans l'étude ELFE lorsque le recul sera suffisant.

## ***Chapitre 5. Descriptif du recours aux préparations infantiles dans la 1ère année de vie dans l'étude ELFE***

---

*Article issu de ce chapitre :*

de Lauzon-Guillain, B., Davisse-Paturet, C., Lioret, S., Ksiazek, E., Bois, C., Dufourg, M. N., Bournez, M., Wagner, S., Nicklaus, S., Charles, M. A. (2018). Use of infant formula in the ELFE study: the associations with social and health-related factors. *Matern Child Nutr*, 14:e12477. doi:10.1111/mcn.12477

*Autre valorisation*

Cet article a fait l'objet de 2 communications affichées au congrès des sociétés françaises de pédiatrie en mai 2015 et aux journées francophones de nutrition en novembre 2015.



## **I. Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse**

Bien que très largement utilisées en France, les préparations infantiles ont rarement été étudiées en population générale dans leurs conditions réelles d'utilisation. Grâce aux données de l'étude ELFE, ce travail permet de décrire pour la première fois au niveau national les différents types de préparations infantiles disponibles sur le marché et les caractéristiques de la famille et du nourrisson associées à leur utilisation.

## **II. Résumé de l'article : « use of infant formula in the ELFE study: the associations with social and health-related factors »**

Parmi 10 293 enfants de l'étude ELFE, l'alimentation des nourrissons était évaluée à 2 mois par entretien téléphonique et mensuellement entre 3 et 10 mois par des questionnaires auto-administrés sur Internet ou par voie postale. Les caractéristiques sociodémographiques et de santé utilisées concernaient à la fois le nourrisson et ses parents. En se basant sur la liste des ingrédients et la composition nutritionnelle des différentes préparations infantiles rapportées par les parents, 5 catégories exclusives ont été considérées dans ces analyses. Le premier type, appelé « hydrolysats extensifs », regroupait les préparations infantiles à base d'hydrolysats extensifs de protéines du lait de vache et celles à base de protéines de riz ou soja. Le second type, appelé « hydrolysats partiels », regroupait les préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines. Parmi ces préparations infantiles se trouvaient notamment celles portant un label « hypoallergénique » (HA). Le but de ces préparations infantiles hypoallergéniques est de favoriser la tolérance orale des nourrissons présentant des antécédents familiaux d'allergie en proposant à l'organisme des morceaux de protéines du lait de vache et non des protéines intactes. Ces préparations seront plus largement discutées dans le chapitre suivant. Le troisième type, appelé « épaissi », regroupait les préparations infantiles contenant un épaississant, le plus souvent de la caroube ou de l'amidon. Le quatrième type, appelé « épaissi et pré ou

probiotiques », regroupait les préparations infantiles épaissies contenant également des prébiotiques (substrats de microorganismes, le plus souvent de nature glucidique comme les fructo-oligosaccharides et les galacto-oligosaccharides) ou des probiotiques (microorganismes tels que les bifidobactéries, lactobacilles, streptocoques, ...). Le cinquième type, appelé « enrichi en pré ou probiotiques », regroupait toutes les préparations infantiles contenant ces éléments sans être épaissies. Enfin, le dernier type, appelé « standard », regroupait les préparations infantiles qui ne présentaient aucune des caractéristiques précédemment citées. Les associations entre les caractéristiques sociodémographiques et de santé de l'enfant et sa famille et l'utilisation des types de préparations infantiles étaient évaluées par des régressions logistiques multinomiales.

Plus de 200 préparations infantiles ont été recensées dans l'étude Elfe. A 2 mois, 58,1% des nourrissons consommant une préparation infantile recevaient une préparation infantile enrichie en prébiotiques ou probiotiques, 31,5% recevaient une préparation infantile épaissie, 5,2% recevaient une préparation infantile partiellement hydrolysée et 1,4% une préparation infantile à base d'hydrolysats extensifs de protéines. La proportion de nourrissons recevant des préparations infantiles augmentait régulièrement, mais les taux d'utilisation des différents types de préparations infantile étaient très stables entre 2 et 10 mois.

A 2 mois, les préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines étaient plus susceptibles d'être utilisées chez les nourrissons ayant des problèmes de régurgitation, des antécédents d'allergie dans la fratrie ou chez l'un des 2 parents, lorsque le premier type de médecin consulté à la sortie de la maternité était un pédiatre, lorsque la mère reprenait le travail à 2 mois et chez les familles ayant un revenu mensuel d'au moins 5 000€. Quant aux préparations infantiles non épaissies enrichies en pré ou probiotiques, leur utilisation était très peu liée aux caractéristiques de santé ou sociodémographiques étudiées. La durée d'allaitement prédominant et un revenu mensuel familial de 1 500€ au plus étaient associés à une moindre

utilisation de ces préparations. En revanche, un revenu mensuel familial d'au moins 5 000€ était associé positivement à leur utilisation.

## ORIGINAL ARTICLE

# Use of infant formula in the ELFE study: The association with social and health-related factors

Blandine de Lauzon-Guillain<sup>1,2</sup>  | Camille Davisse-Paturet<sup>1,2</sup> | Sandrine Lioret<sup>1,2</sup> | Eléa Ksiazek<sup>3</sup> | Corinne Bois<sup>4,5</sup> | Marie-Noëlle Dufourg<sup>4</sup> | Marie Bournez<sup>3</sup>  | Sophie Nicklaus<sup>3</sup> | Sandra Wagner<sup>1</sup> | Marie Aline Charles<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>UMR1153 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), Early Origin of Child Health and Development Team (ORCHAD), INSERM, Paris, France

<sup>2</sup>Paris Descartes University, France

<sup>3</sup>Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, CNRS, INRA, Univ. Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

<sup>4</sup>Unité mixte Inserm-Ined-EFS Elfe, INED, Paris, France

<sup>5</sup>Service départemental de PMI, Conseil départemental des Hauts-de-Seine, Nanterre, France

## Correspondence

Blandine de Lauzon-Guillain, INSERM CRESS Eq ORCHAD, 15-16 av. Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France. Email: blandine.delauzon@inserm.fr

## Funding information

National Research Agency (Future Investments program), Grant/Award Number: ANR-11-EQPX-0038; National Research Agency (Social determinants of health program), Grant/Award Number: ANR-12-DSSA-0001; Nestlé Foundation (post-doctoral grant)

## Abstract

Breastfeeding is recommended until 6 months of age, but a wide range of infant formula is available for nonbreastfed or partially breastfed infants. Our aim was to describe infant formula selection and to examine social- and health-related factors associated with this selection. Analyses were based on 13,291 infants from the French national birth cohort Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance. Infant diet was assessed at Month 2 by phone interview and monthly from Months 3 to 10 via internet/paper questionnaires. Infant formulas were categorized in 6 groups: extensively or partially hydrolysed, regular with or without prebiotics/probiotics, and thickened with or without prebiotics/probiotics. Associations between type of infant formula used at 2 months and family or infant characteristics were assessed by multinomial logistic regressions. At Month 2, 58.1% of formula-fed infants were fed with formula enriched in prebiotics/probiotics, 31.5% with thickened formula, and 1.4% with extensively hydrolysed formula. The proportion of formula-fed infants increased regularly, but the type of infant formula used was fairly stable between 2 and 10 months. At Month 2, extensively hydrolysed formulas were more likely to be used in infants with diarrhoea or regurgitation problems. Partially hydrolysed formulas were more often used in families with high income, with a history of allergy, or with infants with regurgitation issues. Thickened formulas were used more with boys, preterm infants, infants with regurgitation issues, or in cases of early maternal return to work. The main factors related to the selection of infant formula were family and infant health-related ones.

## KEYWORDS

birth cohort, formula milk, health-related factors, infancy, sociodemographic factors

## 1 | INTRODUCTION

Currently, the international paediatric societies recommend exclusive breastfeeding until 6 months of age (Agostoni et al., 2009; Kramer & Kakuma, 2001; Section on Breastfeeding, 2012). Most professional and national organizations recommend the introduction of complementary foods at around 6 months of age (Fewtrell et al., 2017). Results from various studies on infant feeding practices have shown

high levels of non-compliance with these recommendations (Fein, Labiner-Wolfe, Scanlon, & Grummer-Strawn, 2008; Salanave, de Launay, Boudet-Berquier, & Castetbon, 2014; Schiess et al., 2010; Scott, Binns, Graham, & Oddy, 2009). For instance, in 2010–2011, the breastfeeding initiation rate was 79% in the United States (Rossen, Simon, & Herrick, 2015), 70% in France (Kersuzan et al., 2014), and 81% in the UK (McAndrew et al., 2012). Then, breastfeeding rates rapidly declined with age, as 51% of infants in France and 55% in the UK were still breastfed at 6 weeks (McAndrew et al., 2012; Rossen et al., 2015; Wagner et al., 2015). At 6 months, breastfeeding rates were 49% in the United States, 19% in France, and 34% in the UK. At 1 year, 27% of infants were breastfed in the United States, but only 5% in

B de Lauzon-Guillain and C Davisse-Paturet contributed equally to this work

**Abbreviations:** CMPA, allergy to cow's milk proteins; ELFE, Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

France. The majority of mothers are therefore using some quantity of formula in the first year post-partum.

In literature, formula-fed infants are considered as a homogeneous group compared with breastfed infants (McAndrew et al., 2012). However, a large variety of infant formulas are available, and their nutritional composition could impact child's health and development, as highlighted for protein content in the CHOP trial (B. Koletzko et al., 2009). Formulas with extensively hydrolysed cow milk proteins have proven efficacy in the treatment of cow's milk protein allergy (CMPA) in nonbreastfed infants (Koletzko et al., 2012) and are accessible only under medical prescription. Recent evidence suggests that the use of this kind of formula could impact early growth (Mennella, Ventura, & Beauchamp, 2011) and cognitive development (Mennella, Trabulsi, & Papas, 2016). The other formula types are available without prescription in drugstores or regular retail shops. The main characteristics claimed by industry are as follows: partially hydrolysed protein to prevent the risk of CMPA in infants at high-risk (Muraro et al., 2014; Tey et al., 2014); enrichment with starch or carob to thicken the formula and to limit regurgitation (Chao & Vandenplas, 2007; Horvath, Dziechciarz, & Szajewska, 2008); enrichment with long chain polyunsaturated fatty acids, useful for brain and retinal maturation (B. Koletzko et al., 2008); and enrichment with probiotics, to influence microorganisms in infant's intestinal flora (Brunser et al., 2006; Chrzanowska-Liszewska, Seliga-Siwecka, & Kornacka, 2012), or with prebiotics, nondigestible saccharide substrates for the growth of specific intestinal microorganisms (Vandenplas, Zakharova, & Dmitrieva, 2015). The long-term effects of these nutritional characteristics on infant's health and development are, however, not well established (Cuello-Garcia et al., 2015; Mugambi, Musekiwa, Lombard, Young, & Blaauw, 2012; Osborn & Sinn, 2006).

As suggested in the review of Victora et al. (2016) on breastfeeding, discrepancies across studies about benefits of breastfeeding on health outcomes such as obesity could be partially explained by the diet of infants who are not breastfed. Formula milk consumed by the infant is part of this diet. Despite the wide variety in nutritional composition of infant or follow-on formulas, to our knowledge, the different types of formula used have only been described using the NHANES data set, which is representative of infants residing in the United States (Rossen et al., 2015). Then, it appears important to better understand the factors associated with the selection of formula type, especially among data sets representative of other populations and countries where breastfeeding rates are below recommended levels. Therefore, the aim of this study was to describe the type of formula used during the first year of life, using data from the first large nationally representative French birth cohort, and to examine whether the selection of different types of infant formulas varied according to family characteristics, physician, or the parental report of infant's health-related factors.

## 2 | SUBJECTS AND METHODS

### 2.1 | Population study

The present analysis was based on data from the Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE) study, a multidisciplinary, nationally

#### Key messages

- A wide variety of infant formula is available on the market, but factors associated with parents' selection are not well identified.
- The distribution into different types of infant formula used remained very stable whatever the infant age between 2 and 10 months.
- The use of a specific infant formula was related to infant and familial health-related factors and, to a lesser extent, to sociodemographic factors.

representative, birth cohort, which included 18,258 children born in a random sample of 349 maternity units in France in 2011 (Vandentorren et al., 2009). From April 2011, inclusion took place during 25 selected recruitment days over four waves comprising 4 to 8 days each and covering all four seasons. Inclusion criteria were as follows: children born after 33 weeks of gestation, to mothers aged 18 years or older and who were not planning to move outside of Metropolitan France in the following 3 years. Foreign families could also participate in the study, if mothers were able to read French, Arabic, Turkish, or English. Among the 349 selected maternity units, 320 agreed to participate. Participating mothers had to sign consent for themselves and their child. Fathers signed the consent for the child participation when present on inclusion days or were informed about their rights to oppose. Fifty-one percent of contacted parents agreed to the child participation. Data were collected in standardized interviews conducted by trained interviewers and by self-completed questionnaires.

Mothers were interviewed at the maternity ward for medical information about their pregnancy and their newborn, their general characteristics, and their eating habits. Information was completed with records from obstetric and paediatric medical files. Two months post-partum, telephone interviews with mothers and fathers took place and included different types of questions, in particular. (a) Demographic and socio-economic variables such as country of birth, educational level, employment, monthly income, and number of family members. (b) Health variables of both children and parents: parental asthma and eczema, mother's psychological difficulties, and children's weight and height. (c) Feeding practices during the first two months. A similar telephone interview was conducted 1 year after birth. Otherwise, from 3 to 10 months after delivery, families were asked to complete a monthly questionnaire on the infant's diet via the internet or by paper (feeding methods, food and beverage introduction). All data were anonymized for reporting. The ELFE study received approvals from the Advisory Committee for the Treatment of Information on Health Research (Comité Consultatif sur le Traitement des Informations pour la Recherche en Santé), the National Agency Regulating Data Protection (Commission National Informatique et Libertés), and the National Statistics Council.

## 2.2 | Infant feeding

During each follow-up step, the infant feeding method was collected: breast milk only, infant formula only, both breast milk and formula milk (including plant-based infant formula), animal milk (including cow), or plant-based beverages. If the mother had stopped breastfeeding, the exact age of the child when breastfeeding ended was asked, along with the age of introduction of formula milk. Parents were asked monthly to report the brand and name (if any) of the milk they mostly used for their child during the month. As parents reported their child feeding method each month from 2 to 10 months, longitudinal consistency was used to correct obvious reporting errors (e.g., an infant exclusively formula-fed from birth to 5 months as well as then after 7 months but fully breastfed at 6 months was considered formula-fed at 6 months). Duration of breastfeeding (any and predominant) was calculated. An infant was defined as predominantly breastfed if the only milk received was breast milk. If information to calculate the duration was only partially available for one infant, we attributed the median duration of breastfeeding of infants with the same dietary profile (e.g., still breastfed at month X but receiving only formula milk at month Y). If no information was available about breastfeeding, no imputation was performed.

From the brand and name of formula reported each month by parents, we listed all infant formulas used within the ELFE cohort. A senior researcher supervised a dietician who classified all these infant formulas based upon their nutritional characteristics (ingredient list and nutritional composition). Formulas were first classified according to five criteria, corresponding to the main claims: protein characteristics, thickening properties, use of prebiotics/probiotics, enrichment in long chain fatty acids, and lactose content. As most formula designed for 0- to 6-month-old infants were enriched in long chain fatty acids, this criterion was not examined further in this analysis. Moreover, as almost all lactose-free formulas also contained extensively hydrolysed proteins, lactose-free formulas were not examined as a specific group. To ensure that each formula was assigned to a single category, we further defined the following classification: (a) extensively hydrolysed protein or soya/rice proteins, labelled "extensively hydrolysed formula"; (b) partially hydrolysed proteins, labelled "partially hydrolysed formula"; (c) regular cow milk proteins, with starch or carob and prebiotics/probiotics, labelled "thickened with prebiotic/probiotic formula"; (d) regular cow milk proteins, with starch or carob but no prebiotic/probiotic, labelled "thickened formula"; (e) regular cow milk proteins, with prebiotics/probiotics but no starch or carob, labelled "prebiotic/probiotic formula"; (f) regular cow milk proteins, without prebiotic/probiotic, starch and carob, labelled "regular formula."

## 2.3 | Infant and parental characteristics

As family data were more comprehensively collected during the 2-month interview than during the maternity interview and as family sociodemographic characteristics only marginally evolved within 2 months, we considered data collected 2 months post-partum in our analyses. Sociodemographic characteristics collected during the maternity stay were used only in case of missing values at 2 months.

Parental sociodemographic characteristics studied were as follows: maternal country of birth (France vs. another country), maternal

age at delivery (<25, 25–29, 30–34, and ≥35 years), birth rank (first born, second, third, fourth, or more), maternal marital status (married/civil union, cohabiting, or single), maternal education attainment (below secondary school, secondary school, below high school, high school, 2 years after high school, or at least 3 years after high school), parental age difference (younger father, father 0–1 year older, father 2–3 years older, father 4–7 years older, or father at least 8 years older), maternal return to work at 2 months (yes/no/not applicable if mother did not work before maternity leave), maternal region of residence, and family monthly income (≤€1,500, €1501–€2,300, €2,301–€3,000, €3,001–€4,000, €4,001–€5,000, or > €5,000).

Parental health-related factors included reported maternal height and weight prior to pregnancy, maternal smoking status during pregnancy (never smoked, smoker only before pregnancy, or smoker during pregnancy), attendance to birth preparation courses (none, one to six sessions, or six sessions or more), and parental and sibling atopy (at least one first degree relative with a history of allergies or no history of allergies).

Newborn characteristics were collected from the medical records: sex, twin birth, birth weight, and gestational age. Infant health-related factors were collected during the 2-month interview: medical diagnosis of cow milk allergy (yes/no), parental concern about infant weight (yes/no), diarrhoea (yes/no), constipation (yes/no), regurgitation (yes/no), and type of physician first consulted between birth and 2 months (paediatrician, other child doctor, general practitioner, and other including emergency).

## 2.4 | Sample selection

Infants whose parents withdrew consent within the first year ( $n = 52$ ) or for whom it was not possible to verify the eligibility criteria due to missing data ( $n = 351$ ) were excluded from the study, resulting in 17,855 eligible infants. We randomly selected one twin in twin pregnancies ( $n = 277$  exclusions) to avoid family clusters. We excluded infants who did not reply at the 2-month follow-up ( $n = 2223$ ), as well as those without any data on infant feeding from 2 to 10 months ( $n = 64$ ).

For descriptive statistics of the type of infant formula used, we restricted analyses to infants receiving formula, with sufficient details about the formula name to classify the formula ( $n = 10,293$  at 2 months, 7,318 at 3 months, 8,325 at 4 months, 8,787 at 5 months, 8,546 at 6 months, 8,186 at 7 months, 8,009 at 8 months, 7,898 at 9 months, and 7,672 at 10 months). Finally, for the multivariate analyses on factors related to the use of infant formula at 2 months, we excluded infants with CMPA medical diagnosis reported at 2 months ( $n=188$ ), given that their choice of formula is very limited, as well as infants with missing values on sociodemographic or parental report of health-related factors ( $n = 1240$ ). Multivariate analyses were then conducted in 8865 infants. The detailed flow chart for analyses conducted at 2 months is presented in Supplemental Figure 1.

## 2.5 | Statistical analyses

In order to provide representative descriptive statistics of births in 2011 in France, the descriptive data (rates) were weighted to take into account the inclusion procedure and biases related to non-consent.

Weighting also included calibration on margins from the state register's statistical data and the 2010 French National Perinatal study (Blondel, Lelong, Kermarrec, Goffinet, & National Coordination Group of the National Perinatal Survey, 2012) on the following variables: age, region, marital status, migration status, level of education, and primiparity. This weighting was calculated for the sample follow-up at 2 months, as well as for the subsample that completed the questionnaire on infant diet, at least once from 3 to 10 months.

Associations between sociodemographic, socio-economic, and parental report of health-related factors and the type of formula used were assessed at 2 months by multinomial multivariate logistic regression, including all variables of interest and additionally adjusted for the mother's region of residence, size of maternity unit, and wave of recruitment. Regular formulas were used as the reference category. As exclusively breastfed infants were not included in these analyses, we used inverse probability weighting to limit selection bias.

All analyses were carried out using SAS V9.3 (SAS, Cary, NC).

### 3 | RESULTS

The characteristics of the sample at 2 months are described in Table 1. The following section will be dedicated to the presentation of results from the multinomial multivariate logistic regression.

#### 3.1 | Type of infant formula used

The rate of infants fed with "extensively hydrolysed formula," including formula based on rice and soya proteins, remained low over the studied period (around 2%; Figure 1). The use of "partially hydrolysed formula" was also stable until 6 months but then decreased regularly, from 6.5% to 3.6% at 10 months. At 2 months, 35% of infants received thickened formulas, mostly enriched in prebiotics/probiotics, this rate being quite stable from 2 to 10 months. Prebiotics and probiotics were widely used as another quarter of the infants received nonthickened formula enriched in prebiotics and/or probiotics over the same period.

Bivariate associations between social- or health-related factors and the different types of infant formula are presented in Supplemental Table 1.

#### 3.2 | Factor associated with the use of partially hydrolysed formula at 2 months

As expected, a family history of allergy (Table 2) was related to higher odds of using "partially hydrolysed formula" as compared with regular formula (OR = 1.79 [1.45–2.20] for parental history of allergy and OR = 1.67 [1.21–2.32] for at least one sibling with allergy history). When mothers had returned to work at 2 months or when return to work was not applicable, mothers were less likely to use "partially hydrolysed formula" than regular formula (OR = 0.65 [0.43–0.98] and OR = 0.67 [0.48–0.95], respectively). Family income above €5,000 per month, parental report of concern about regurgitation, and consultation of a paediatrician were associated with higher use of "partially hydrolysed formulas" compared with regular formula (OR = 1.73 [1.15–2.61], OR = 2.35 [1.71–3.24], and OR = 1.31 [1.03–1.67], respectively).

**TABLE 1** Sample characteristics at 2 months (n = 10,293)

	Weighted <sup>a</sup> % (n)
Boys	51.5 (5283)
Twin birth	2.1 (218)
Preterm birth	5.6 (579)
Maternal age	
<25 years	34.9 (2800)
25–29 years	38.7 (4240)
30–34 years	20 (2351)
35 years or more	6.4 (755)
Mother born in France	84.1 (9302)
Maternal education attainment	
Below secondary school	38.1 (2678)
Secondary school	19.4 (2080)
High school	18.8 (2336)
2 years after high school	11.8 (1483)
At least 3 years after high school	11.9 (1716)
Maternal return to work at 2 months	6.9 (794)
Single motherhood	9.2 (554)
Maternal BMI	
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	7.9 (806)
18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup>	59.8 (6359)
25.0–29.9 kg/m <sup>2</sup>	19.4 (1854)
30.0 kg/m <sup>2</sup> or more	12.8 (1134)
Maternal smoking during pregnancy	25.7 (2343)
Parental age difference	
Younger father	18.3 (1911)
Father 0–1 year older	23.9 (2630)
Father 2–3 years older	21.2 (2268)
Father 4–7 years older	22.9 (2204)
Father at least 8 years older	13.7 (1085)
Paternal presence at delivery	76.8 (8303)
Family income	
€1,500 or less	16.7 (1084)
€1,501–€2,300	19.3 (1615)
€2,301–€3,000	29.1 (2943)
€3,001–€4,000	21.3 (2499)
€4,001–€5,000	7.8 (990)
€5,000 or more	5.8 (784)
Parental atopy	33.2 (3495)
Sibling atopy	
No sibling	43.4 (4817)
At least one sibling with allergy history	14.1 (1360)
Sibling(s) without allergy history	42.5 (4116)
Cow milk allergy reported at 2 months	1.8 (188)
Parental concern at 2 months related to	
Weight problems	6.8 (716)
Colic	20.6 (2227)
Diarrhoea	4.7 (465)
Constipation	16.5 (1667)
Regurgitation	12.2 (1304)
First physician consulted after hospital discharge	
Paediatrician	32.1 (3621)

(Continues)

**TABLE 1** (Continued)

	Weighted <sup>a</sup> % (n)
Other child doctor <sup>b</sup>	17.5 (1426)
General practitioner	44.5 (4630)
Other (including emergency)	5.9 (558)
Predominant breastfeeding duration	
Never	48.2 (4809)
<1 month	34.9 (3597)
≥1 month	16.9 (1887)

<sup>a</sup>Weighting tool taking into account factors related to inclusion procedure, non-consent as well as attrition between birth and 2 months and included calibration on margins from national statistics data.

<sup>b</sup>From maternity unit or from child and maternal protection centres.

### 3.3 | Factors associated with the use of extensively hydrolysed formula at 2 months

A family history of allergy was also related to higher odds of using “extensively or partially hydrolysed formula” rather than regular formula (Table 2). Having siblings, especially those with a history of allergies, was strongly associated with higher use of “extensively hydrolysed formula” (OR [95% CI] = 2.83 [1.47–5.46] and OR = 3.73 [1.59–8.73], respectively). Parental concern related to infant digestive problems, such as regurgitation and diarrhoea, was associated with a more frequent use of “extensively hydrolysed formula” compared with regular formula (OR = 2.45 [1.23–4.88] and OR = 3.38 [1.52–7.53], respectively). An infant was more likely to receive extensively hydrolysed formula at 2 months when the first physician consulted was not a general practitioner.

### 3.4 | Factors associated with the use of thickened formula at 2 months

Female sex and family income below €1,500 per month were both associated with a lower likelihood of use of thickened formula (nonenriched in prebiotics/probiotics) compared with regular formula (OR = 0.71 [0.57–0.88] and OR = 0.62 [0.39–0.99], respectively).

Preterm birth and early maternal return to work were associated with a more frequent use of thickened formula (nonenriched in prebiotics/probiotics; OR = 2.68 [1.60–4.49] and OR = 1.49 [1.03–2.17], respectively). Parental concern related to child's regurgitation and having at least one sibling with allergy was related to more frequent use of thickened formula, enriched in prebiotics/probiotics or not. Infants of mothers with the lowest education attainment were more likely to receive thickened formula, enriched in prebiotics/probiotics or not, than regular formula. Longer predominant breastfeeding duration was related to lower likelihood of use of thickened formulas (OR = 0.45 [0.32–0.62] for nonenriched thickened formula; OR = 0.31 [0.25–0.37] for thickened formula enriched in prebiotics/probiotics). Thickened formula enriched in prebiotics/probiotics was more frequently used when the first doctor consulted was a paediatrician (OR = 1.32 [1.14–1.54]).

### 3.5 | Factors associated with the use of formula enriched in prebiotics/probiotics

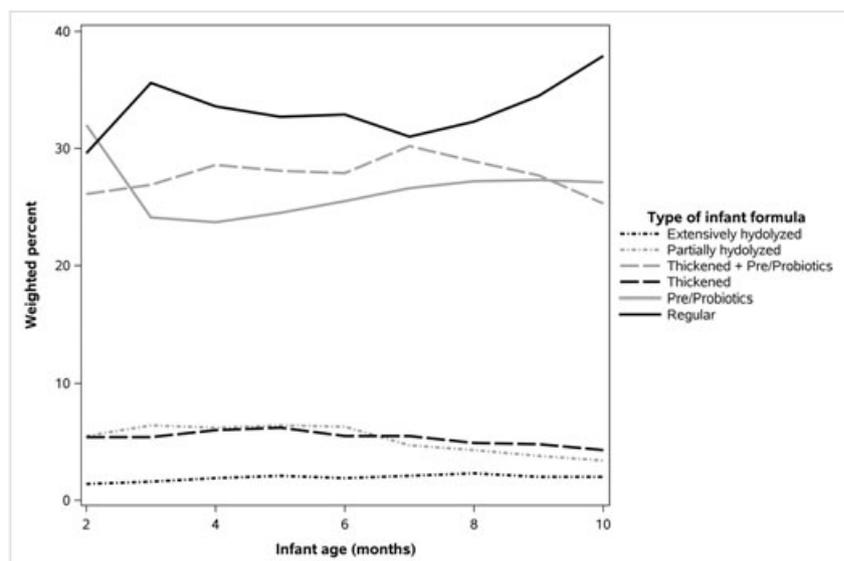
Longer predominant breastfeeding duration and family income below €1,500 per month were both negatively associated with the use of formula enriched in prebiotics/probiotics (OR = 0.66 [0.57–0.77] for long predominant breastfeeding and OR = 0.77 [0.60–0.98] for low family income). Other variables were not related to the use of formula enriched in prebiotics/probiotics.

## 4 | DISCUSSION

### 4.1 | Main findings

This is the first study to describe formula use in France, based on a representative sample. At the age of 2 months, more than 50% of the French formula-fed infants are now receiving formula enriched in prebiotics or probiotics, but there are very few factors that inform the criteria for the choice of this type of formula. Concerning extensively and partially hydrolysed formula, a family history of allergies and parental concern related to digestive symptoms are the main factors

**FIGURE 1** Description of types of infant formulas used from 2 to 10 months among formula-fed infants. The weighting calculated for the sample follow-up at 2 months was used for descriptive statistics at 2 months, whereas the weighting calculated for the subsample that completed the questionnaire on infant diet, at least once from 3 to 10 months, was used for descriptive statistics from 3 to 10 months



**TABLE 2** Sociodemographic characteristics, infant health, and type of infant formula used at 2 months, in reference to regular formula,  $n = 8865$ 

	Extensively hydrolysed	Partially hydrolysed	Thickened	Thickened + prebiotics/probiotics	Enriched in prebiotics/probiotics	p-value
Sex (girls vs. boys)	0.87 [0.52–1.48]	0.83 [0.67–1.02]	<b>0.71 [0.57–0.88]</b>	0.93 [0.82–1.05]	0.98 [0.87–1.11]	.03
Twin birth	0.81 [0.11–6.03]	0.45 [0.16–1.25]	0.56 [0.21–1.48]	0.99 [0.60–1.64]	0.77 [0.47–1.28]	.5
Gestational age						.02
<37 weeks	1.48 [0.42–5.22]	1.27 [0.71–2.28]	<b>2.68 [1.60–4.49]</b>	1.40 [0.98–1.99]	1.12 [0.79–1.58]	
37–39 weeks	0.70 [0.40–1.23]	1.16 [0.93–1.44]	1.09 [0.86–1.38]	1.11 [0.97–1.27]	1.01 [0.89–1.14]	
40 weeks or more	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Birth weight						.8
<2,500 g	1.78 [0.48–6.68]	1.33 [0.75–2.36]	0.80 [0.43–1.46]	1.08 [0.75–1.54]	1.02 [0.72–1.45]	
2,500–3,999 g	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
4,000 g or more	0.66 [0.22–2.03]	1.19 [0.81–1.74]	0.83 [0.53–1.30]	1.02 [0.80–1.31]	0.90 [0.71–1.13]	
Maternal age						.7
<25 years	0.54 [0.22–1.37]	1.13 [0.79–1.63]	1.24 [0.85–1.81]	1.08 [0.87–1.34]	1.10 [0.89–1.34]	
25–29 years	0.62 [0.34–1.15]	1.05 [0.81–1.36]	1.15 [0.85–1.56]	0.99 [0.84–1.16]	1.02 [0.88–1.19]	
30–34 years	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
35 years or more	0.41 [0.12–1.45]	1.29 [0.87–1.92]	1.30 [0.82–2.07]	0.87 [0.66–1.15]	1.01 [0.79–1.29]	
Mother born abroad	0.40 [0.13–1.25]	0.96 [0.65–1.43]	0.90 [0.60–1.35]	0.84 [0.66–1.06]	1.10 [0.90–1.36]	.2
Maternal education attainment						.04
Below secondary school	0.49 [0.14–1.72]	1.22 [0.79–1.86]	<b>2.09 [1.35–3.25]</b>	<b>1.44 [1.11–1.86]</b>	1.12 [0.89–1.41]	
Secondary school	1.10 [0.44–2.74]	1.20 [0.82–1.74]	1.43 [0.93–2.17]	<b>1.37 [1.08–1.73]</b>	0.91 [0.74–1.13]	
High school	0.93 [0.43–2.05]	1.23 [0.89–1.70]	1.29 [0.88–1.90]	<b>1.34 [1.09–1.66]</b>	1.02 [0.85–1.24]	
2 years after high school	0.95 [0.43–2.13]	1.25 [0.90–1.74]	1.37 [0.92–2.05]	<b>1.39 [1.12–1.73]</b>	1.11 [0.91–1.35]	
At least 3 years after high school	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Maternal return to work at 2 months						.06
No	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Yes	0.79 [0.28–2.22]	<b>0.65 [0.43–0.98]</b>	<b>1.49 [1.03–2.17]</b>	0.94 [0.73–1.20]	0.99 [0.80–1.23]	
Not applicable	1.48 [0.68–3.21]	<b>0.67 [0.48–0.95]</b>	0.99 [0.72–1.35]	0.88 [0.73–1.06]	0.94 [0.79–1.11]	
Matrimonial status						.3
Married/civil union	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Cohabiting	0.87 [0.47–1.61]	0.84 [0.66–1.06]	0.96 [0.74–1.23]	1.02 [0.89–1.18]	1.10 [0.97–1.26]	
Single	1.91 [0.42–8.73]	0.52 [0.22–1.24]	1.41 [0.78–2.55]	1.11 [0.76–1.62]	1.22 [0.86–1.73]	
Maternal BMI						.6
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	0.30 [0.06–1.42]	0.96 [0.65–1.42]	0.79 [0.51–1.22]	0.79 [0.62–1.01]	0.99 [0.79–1.23]	
18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup>	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	0.84 [0.40–1.74]	1.16 [0.88–1.53]	1.04 [0.78–1.39]	0.93 [0.78–1.11]	1.04 [0.89–1.22]	
30 kg/m <sup>2</sup> or more	0.61 [0.20–1.86]	0.76 [0.50–1.14]	0.89 [0.61–1.31]	0.90 [0.72–1.12]	1.02 [0.83–1.26]	
Maternal smoking						.2
Never smoker	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Previous smoker	1.44 [0.79–2.62]	1.11 [0.87–1.42]	0.87 [0.66–1.16]	1.13 [0.96–1.32]	1.06 [0.92–1.22]	
Current smoker	1.29 [0.59–2.83]	1.32 [0.98–1.77]	1.15 [0.86–1.55]	<b>1.29 [1.08–1.54]</b>	1.06 [0.90–1.26]	
Attendance to birth preparation courses						.4
None	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
One to five classes	1.35 [0.64–2.85]	1.11 [0.82–1.51]	0.89 [0.64–1.23]	1.06 [0.88–1.27]	0.88 [0.74–1.05]	
Six classes or more	1.69 [0.82–3.46]	1.28 [0.96–1.72]	1.08 [0.79–1.47]	1.03 [0.86–1.24]	0.95 [0.80–1.12]	
Parental age difference						.7
Younger father	1.17 [0.53–2.60]	0.96 [0.70–1.31]	1.22 [0.87–1.70]	1.04 [0.86–1.26]	1.16 [0.97–1.39]	
Father 0–1 year older	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Father 2–3 years older	1.20 [0.57–2.51]	1.03 [0.77–1.36]	1.02 [0.74–1.41]	0.89 [0.74–1.07]	1.01 [0.86–1.20]	
Father 4–7 years older	0.81 [0.35–1.88]	0.86 [0.63–1.16]	1.15 [0.84–1.59]	0.92 [0.77–1.11]	1.04 [0.87–1.23]	

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	Extensively hydrolysed	Partially hydrolysed	Thickened	Thickened + prebiotics/probiotics	Enriched in prebiotics/probiotics	p-value
Father at least 8 years older	<b>2.35 [1.00–5.54]</b>	0.88 [0.59–1.32]	1.05 [0.70–1.58]	0.89 [0.70–1.14]	1.05 [0.85–1.31]	
Paternal absence at delivery	0.82 [0.37–1.85]	1.12 [0.83–1.52]	1.12 [0.83–1.51]	1.06 [0.88–1.27]	1.08 [0.91–1.28]	.9
Family income						.02
€1,500 or less	0.64 [0.14–2.97]	0.65 [0.39–1.07]	<b>0.62 [0.39–0.99]</b>	0.82 [0.63–1.07]	<b>0.77 [0.60–0.98]</b>	
€1,501–€2,300	1.51 [0.58–3.91]	0.77 [0.53–1.11]	0.89 [0.63–1.26]	0.89 [0.72–1.09]	1.00 [0.82–1.21]	
€2,301–€3,000	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
€3,001–€4,000	<b>2.31 [1.10–4.85]</b>	1.04 [0.78–1.37]	1.01 [0.74–1.36]	0.98 [0.83–1.17]	0.91 [0.78–1.08]	
€4,001–€5,000	0.83 [0.26–2.62]	1.36 [0.95–1.97]	1.18 [0.77–1.80]	0.94 [0.73–1.20]	1.10 [0.88–1.37]	
€5,000 or more	1.46 [0.46–4.59]	<b>1.73 [1.15–2.61]</b>	1.39 [0.85–2.27]	1.19 [0.90–1.58]	<b>1.33 [1.03–1.71]</b>	
Parental atopy	1.10 [0.64–1.92]	<b>1.79 [1.45–2.20]</b>	1.02 [0.81–1.29]	1.04 [0.91–1.19]	1.10 [0.97–1.25]	<.0001
Sibling atopy						.0001
No sibling	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
At least one sibling with allergy history	<b>3.73 [1.59–8.73]</b>	<b>1.67 [1.21–2.32]</b>	<b>1.71 [1.19–2.45]</b>	<b>1.40 [1.12–1.75]</b>	1.14 [0.92–1.40]	
Sibling(s) without allergy history	<b>2.83 [1.47–5.46]</b>	0.91 [0.70–1.18]	1.23 [0.93–1.63]	1.16 [0.99–1.36]	1.02 [0.88–1.19]	
Parental concern at 2 months related to						
Weight problems	0.97 [0.41–2.28]	0.78 [0.51–1.19]	1.09 [0.72–1.65]	0.84 [0.65–1.10]	1.04 [0.81–1.34]	.5
Colic	1.62 [0.83–3.16]	1.30 [0.98–1.71]	0.94 [0.70–1.28]	<b>1.23 [1.03–1.47]</b>	0.93 [0.78–1.11]	.01
Diarrhoea	<b>3.38 [1.52–7.53]</b>	0.99 [0.60–1.65]	0.95 [0.55–1.61]	1.01 [0.73–1.38]	0.90 [0.65–1.24]	0.06
Constipation	1.83 [0.90–3.75]	0.97 [0.71–1.34]	1.10 [0.79–1.54]	1.14 [0.93–1.39]	1.08 [0.89–1.31]	.5
Regurgitation	<b>2.45 [1.23–4.88]</b>	<b>2.35 [1.71–3.24]</b>	<b>2.85 [2.04–3.98]</b>	<b>2.70 [2.18–3.34]</b>	0.79 [0.62–1.01]	<.0001
Type of physician						.005
Paediatrician	<b>2.97 [1.47–6.00]</b>	<b>1.31 [1.03–1.67]</b>	0.93 [0.72–1.21]	<b>1.32 [1.14–1.54]</b>	1.11 [0.96–1.27]	
Other child doctor <sup>a</sup>	<b>3.16 [1.33–7.53]</b>	1.10 [0.78–1.54]	0.80 [0.56–1.14]	1.11 [0.90–1.35]	0.98 [0.81–1.18]	
General practitioner	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
Other (including emergency)	<b>3.75 [1.35–10.41]</b>	1.48 [0.94–2.33]	0.80 [0.46–1.38]	<b>1.37 [1.02–1.83]</b>	1.14 [0.86–1.51]	
Predominant breastfeeding duration						<.0001
Never	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	1 [Ref]	
<1 month	1.04 [0.58–1.86]	0.90 [0.71–1.15]	<b>0.72 [0.56–0.92]</b>	<b>0.69 [0.60–0.80]</b>	<b>0.74 [0.64–0.84]</b>	
1 month or more	0.48 [0.22–1.06]	0.83 [0.64–1.09]	<b>0.45 [0.32–0.62]</b>	<b>0.31 [0.25–0.37]</b>	<b>0.66 [0.57–0.77]</b>	

Note. Multinomial adjusted OR [95% CI], with regular formula as the reference category, also adjusted for maternal region of residence, recruitment wave, and size of maternity unit. Inverse probability weighting was used to limit selection bias. Significant associations ( $p < .05$ ) were highlighted in bold.

<sup>a</sup>from maternity unit or from child and maternal protection centres.

related to their use. Apart from infant regurgitation, thickened formula appeared to be used for comfort purposes. The use of different types of infant formula was stable overall between 2 and 10 months, except in the case of partially hydrolysed formulas, for which a reduction of use after the age of 6 months was highlighted. The selection of the different types of infant formula was mostly related to an infant's health-related factors and a family history of allergies.

## 4.2 | Thickened formula

Nearly 12% of parents reported concerns about their infant's regurgitation. A strong link between parental concern about infant regurgitation and the selection of thickened formulas was found, consistent with recommended usage. In fact, infant regurgitation is a current

and transient phenomenon, and thickened formula is the first treatment used in such cases (Vandenplas et al., 2009). A meta-analysis of randomized controlled trials concluded that thickeners have a positive impact on episodes of regurgitation and vomiting even without significant impact on reflux index (Horvath et al., 2008).

## 4.3 | Extensively hydrolysed formula

After medical diagnosis of CMPA, when the mother is not exclusively breastfeeding, guidelines recommend the use of substitute formulas, with extensively hydrolysed proteins or amino acids (S. Koletzko et al., 2012; Vandenplas et al., 2007; Venter & Arshad, 2012). Clinical trials have demonstrated the safety and efficacy of extensively hydrolysed cow protein-based formulas (Niggemann et al., 2008; Rzehak

et al., 2011; Terheggen-Lagro, Khouw, Schaafsma, & Wauters, 2002) or formulas with amino acid mixture (Kanny et al., 2002). Extensively hydrolysed rice protein-based formula could also be proposed for infants with a diagnosed allergy to cow milk protein (Girardet et al., 2013; Reche et al., 2010; Vandenplas, De Greef, Hauser, & Paradise Study Group, 2014). Before the exclusion of infants with cow's milk protein allergy, diagnosed at 2 months, CMPA was the main factor related to the use of extensively hydrolysed protein formula (data not shown). The strong association between access to a paediatrician or emergency doctors and the use of "extensively hydrolysed formulas" might be explained by high suspicion of CMPA, which was not formally diagnosed. Finally, because frequent regurgitations or digestive problems are considered a symptom of CMPA (Vandenplas et al., 2007), extensively hydrolysed formulas could be prescribed when thickened formulae are not sufficient (Vandenplas, De Greef, & Allar Study Group, 2014).

#### 4.4 | Partially hydrolysed formula

The proportion of infant consuming partially hydrolysed formula appeared to be quite similar in our study to that reported in the NHANES study (Rossen et al., 2015). However, contrary to results from the NHANES (Rossen et al., 2015), we did not find a positive gradient of use with maternal education attainment, but we found higher use among high income families. For the primary prevention of allergies, the use of partially hydrolysed formula did not appear to be more efficient than exclusive breastfeeding but could be useful in at-risk infants when infant formula has to be introduced (Osborn & Sinn, 2006). Of note, the European Agency of Allergy on Clinical Immunology recommends to use such formula with documented effect among nonbreastfed infant at high-risk (Muraro et al., 2014), which may explain the positive association between family history of allergies and use of partially hydrolysed formulas observed here. If partially hydrolysed infant formulas are efficient for primary prevention of allergies in nonbreastfed at-risk infants, the positive gradient between their use and the familial socio-economic position could contribute to social inequalities in health. The consequences on child's health of the use of these formulas for infants without familial history of allergy still remain to be further documented.

#### 4.5 | Prebiotics and probiotics

Many infant formulas are now enriched with probiotics or prebiotics. In the ELFE study, more than half of formula-fed infants received formula enriched in prebiotics or probiotics. If systematic reviews were not conclusive on the benefits of prebiotics or probiotics on infant health (Anabrees, Indrio, Paes, & AlFaleh, 2013; Mugambi et al., 2012; Osborn & Sinn, 2007, 2013), recent clinical trials have shown a positive influence of several probiotics on colic, constipation, or regurgitation (Indrio et al., 2014; Savino et al., 2015). In our results, no clear association was found between an infant's health-related factors and the selection of formulas enriched in prebiotics or probiotics. The large use of infant formula enriched in prebiotics or probiotics, despite a recent introduction on the market and inconclusive results on health

benefits, highlighted the need of more guidelines on their use, for both parents and physicians.

#### 4.6 | Strengths and limitations

The ELFE study provides us with a unique opportunity to report data from a broad representative sample of births in metropolitan France, ensuring a good statistical power. Data collection from 2 to 10 months was prospective to limit the memory bias regarding infant diet. Thanks to the collection of the full name of the infant formula, a dietician was able to detail their composition and ingredient list, in order to base the classification on objective criteria. The change in data collection between 2 months (phone interview) and 3 to 10 months (paper or internet questionnaire) induced a decrease in sample size as well as an increase in missing data. However, weights were calculated to correct for non-consent and loss of follow-up information and to produce accurate national statistics.

### 5 | CONCLUSION

The pattern of infant formula selection in French infants remained stable from 2 to 10 months. At 2 months, the selection of a type of infant formula appeared to be related to parental report of infant and family health-related factors rather than to sociodemographic determinants. Even if the literature on the health benefits of formula enriched in prebiotic or probiotic is not conclusive, a large part of the population used these types of formula. The current findings on factors statistically related to formula selection are of great value for future analyses on the influence of the type of milk consumed in early years on a child's health and growth.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the scientific coordinators (M. A. Charles, B. Geay, H. L ridon, C. Bois, M.-N. Dufourg, J. L. Lano , X. Thierry, and C. Zaros), IT and data managers, statisticians (A. Rakotonirina, R. Kugel, R. Borges-Panhino, M. Cheminat, and H. Juillard), administrative and family communication staff, study technicians (C. Guevel, M. Zoubiri, L. Gravier, I. Milan, and R. Popa) of the ELFE coordination team, and the families who gave their time for the study. We would also like to thank Manon Fantino for her work on formula milk classification. The ELFE survey is a joint project between INED (Institut National d'Etudes Démographiques), INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), EFS (Etablissement Français du Sang), InVS (Institut de Veille Sanitaire), INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), the Ministry of Health (DGS, Direction Générale de la Santé), the Ministry of Environment (DGPR, Direction Générale de la Prévention des Risques), the Ministry of Health and Employment (DREES, Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques), and the CNAF (Caisse Nationale des Allocations Familiales), with the support of the Ministry of Research and CCDSHS (Comité de Concertation pour les Données en Sciences Humaines et Sociales) and the Ministry of Culture (DEPS, Département des  tudes, de la prospective et des statistiques). Sandra Wagner was the recipient of a grant from the Nestlé Foundation.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## CONTRIBUTIONS

BdL-G, CD-P conceptualized and designed the study, conducted part of the statistical analyses, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted. EK, SL, CB, M-ND, MB, SN designed the data collection instruments, supervised data collection and data management, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. SW, MAC conceptualized and designed the study, contributed the interpretation of the study, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

## REFERENCES

- Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., ... van Goudoever, J. (2009). Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 49(1), 112–125. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f1e05>
- Anabrees, J., Indrio, F., Paes, B., & AlFaleh, K. (2013). Probiotics for infantile colic: A systematic review. *BMC Pediatrics*, 13, 186. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-186>
- Blondel, B., Lelong, N., Kermarrec, M., Goffinet, F., & National Coordination Group of the National Perinatal Survey. (2012). Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 41(4), e1–e15. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.04.014>
- Brunser, O., Figueroa, G., Gotteland, M., Haschke-Becher, E., Magliola, C., Rochat, F., ... Haschke, F. (2006). Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 15(3), 368–376.
- Chao, H. C., & Vandenplas, Y. (2007). Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition*, 23(1), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.10.003>
- Chrzanoska-Liszewska, D., Seliga-Siwecka, J., & Kornacka, M. K. (2012). The effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplemented enteral feeding on the microbiotic flora of preterm infants-double blinded randomized control trial. *Early Human Development*, 88(1), 57–60. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.07.002>
- Cuello-García, C. A., Brozek, J. L., Fiocchi, A., Pawankar, R., Yepes-Nunez, J. J., Terracciano, L., ... Schunemann, H. J. (2015). Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(4), 952–961. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.031>
- Fein, S. B., Labiner-Wolfe, J., Scanlon, K. S., & Grummer-Strawn, L. M. (2008). Selected complementary feeding practices and their association with maternal education. *Pediatrics*, 122 (Suppl 2), S91–97. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1315>
- Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellof, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., ... Molgaard, C. (2017). Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(1), 119–132. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>
- Girardet, J. P., Rivero, M., Orbegojo, J., David, T., Boulanger, S., Moisson de Vaux, A., ... Marin, V. (2013). Growth and tolerance in infants fed an infant formula based on hydrolyzed rice proteins. *Archives de Pédiatrie*, 20(3), 323–328. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.12.002>
- Horvath, A., Dziechciarz, P., & Szajewska, H. (2008). The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics*, 122(6), e1268–e1277. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1900>
- Indrio, F., Di Mauro, A., Riezzo, G., Civardi, E., Intini, C., Corvaglia, L., ... Francavilla, R. (2014). Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 168(3), 228–233. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4367>
- Kanny, G., Moneret-Vautrin, D. A., Flabbee, J., Hatahet, R., Virion, J. M., Morisset, M., & Guenard, L. (2002). Use of an amino-acid-based formula in the treatment of cow's milk protein allergy and multiple food allergy syndrome. *Allerg Immunol (Paris)*, 34(3), 82–84.
- Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Thierry, X., Wagner, S., Nicklaus, S., ... De Lauzon-Guillain, B. (2014). Prévalence de l'allaitement à la maternité selon les caractéristiques des parents et les conditions de l'accouchement. Résultats de l'enquête Elfe Maternité, France métropolitaine, 2011. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 27, 440–449.
- Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., Bohles, H., Campoy, C., Cetin, I., ... World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working, G. (2008). The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: Review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of Perinatal Medicine*, 36(1), 5–14. <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.001>
- Koletzko, B., von Kries, R., Closa, R., Escribano, J., Scaglioni, S., Giovannini, M., ... Grote, V. (2009). Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: A randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6), 1836–1845.
- Koletzko, S., Niggemann, B., Arato, A., Dias, J. A., Heuschkel, R., Husby, S., ... European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(2), 221–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
- Kramer, M. S., & Kakuma, R. (2001). The optimal duration of exclusive breastfeeding. A systematic review. Retrieved from Geneva.
- McAndrew, F., Thompson, J., Fellows, L., Large, A., Speed, M., & Renfrew, M. J. (2012). Infant Feeding Survey 2010. Retrieved from
- Mennella, J. A., Trabulsi, J. C., & Papas, M. A. (2016). Effects of cow milk versus extensive protein hydrolysate formulas on infant cognitive development. *Amino Acids*, 48(3), 697–705. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2118-7>
- Mennella, J. A., Ventura, A. K., & Beauchamp, G. K. (2011). Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas. *Pediatrics*, 127(1), 110–118. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1675>
- Mugambi, M. N., Musekiwa, A., Lombard, M., Young, T., & Blaauw, R. (2012). Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: A systematic review. *Nutrition Journal*, 11, 81. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-81>
- Muraro, A., Halken, S., Arshad, S. H., Beyer, K., Dubois, A. E., Du Toit, G., ... EAACI Food Allergy Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, 69(5), 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
- Niggemann, B., von Berg, A., Bollrath, C., Berdel, D., Schauer, U., Rieger, C., ... Wahn, U. (2008). Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(4), 348–354. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00653.x>
- Osborn, D. A., & Sinn, J. (2006). Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD003664. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003664.pub3>
- Osborn, D. A., & Sinn, J. K. (2007). Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database*

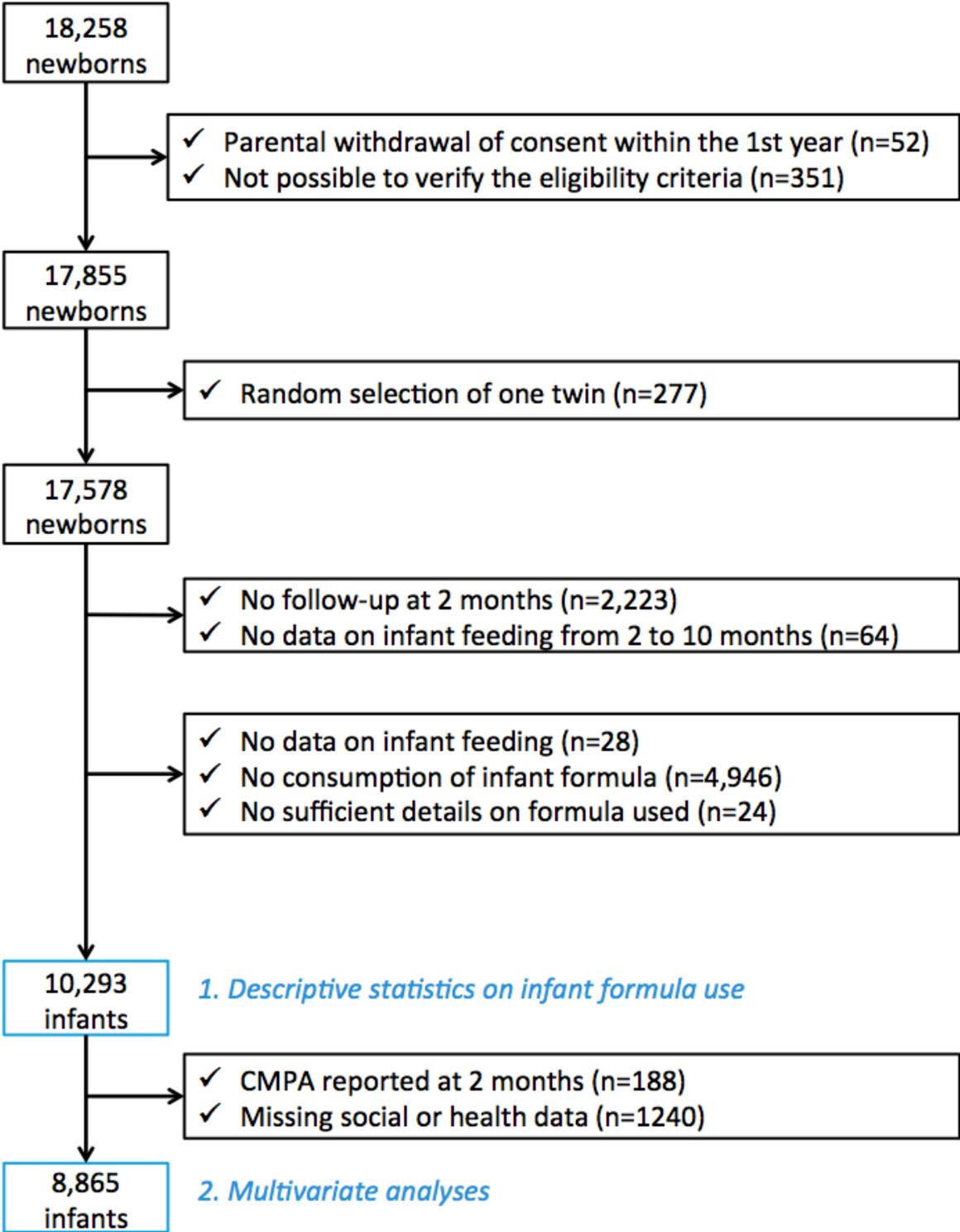
- of *Systematic Reviews*, 4, CD006475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006475.pub2>
- Osborn, D. A., & Sinn, J. K. (2013). Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD006474. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006474.pub3>
- Reche, M., Pascual, C., Fiandor, A., Polanco, I., Rivero-Urgell, M., Chifre, R., ... Martin-Esteban, M. (2010). The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(4 Pt 1), 577–585. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.00991.x>
- Rossen, L. M., Simon, A. E., & Herrick, K. A. (2015). Types of infant formulas consumed in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. <https://doi.org/10.1177/0009922815591881>
- Rzehak, P., Sausenthaler, S., Koletzko, S., Reinhardt, D., von Berg, A., Kramer, U., ... Group, G. I.-p. S. (2011). Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth—extended follow-up to 10 y of age: Results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(6 Suppl), 1803S–1807S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000679>
- Salanave, B., de Launay, C., Boudet-Berquier, J., & Castetbon, K. (2014). Breastfeeding duration in France (EPIFANE 2012-2013). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2014(27), 450–457.
- Savino, F., Ceratto, S., Poggi, E., Cartosio, M. E., Cordero di Montezemolo, L., & Giannattasio, A. (2015). Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: A prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Benef Microbes*, 6(3), 245–251. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0090>
- Schiess, S., Grote, V., Scaglioni, S., Luque, V., Martin, F., Stolarczyk, A., ... Koletzko, B. (2010). Introduction of complementary feeding in 5 European countries. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(1), 92–98. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f1ddc>
- Scott, J. A., Binns, C. W., Graham, K. I., & Oddy, W. H. (2009). Predictors of the early introduction of solid foods in infants: Results of a cohort study. *BMC Pediatrics*, 9, 60. 1471-2431-9-60 [pii]. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-60>
- Section on Breastfeeding. (2012). Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 129(3), e827–e841. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552>
- Terheggen-Lagro, S. W., Khouw, I. M., Schaafsma, A., & Wauters, E. A. (2002). Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: A double blind crossover study. *BMC Pediatrics*, 2, 10.
- Tey, D., Allen, K. J., Peters, R. L., Koplin, J. J., Tang, M. L., Gurrin, L. C., ... HealthNuts study investigators. (2014). Population response to change in infant feeding guidelines for allergy prevention. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.019>
- Vandenplas, Y., De Greef, E., & Allar Study Group. (2014). Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatrica*, 103(6), e243–e250. <https://doi.org/10.1111/apa.12615>
- Vandenplas, Y., De Greef, E., Hauser, B., & Paradise Study Group. (2014). An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: Preliminary results after 1 month. *Archives of Disease in Childhood*, 99(10), 933–936. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304727>
- Vandenplas, Y., Koletzko, S., Isolauri, E., Hill, D., Oranje, A. P., Brueton, M., ... Dupont, C. (2007). Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of Disease in Childhood*, 92(10), 902–908. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110999>
- Vandenplas, Y., Rudolph, C. D., Di Lorenzo, C., Hassall, E., Liptak, G., Mazur, L., ... Nutrition. (2009). Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 49(4), 498–547. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563>
- Vandenplas, Y., Zakharova, I., & Dmitrieva, Y. (2015). Oligosaccharides in infant formula: More evidence to validate the role of prebiotics. *British Journal of Nutrition*, 113(9), 1339–1344. <https://doi.org/10.1017/S0007114515000823>
- Vandentorren, S., Bois, C., Pirus, C., Sarter, H., Salines, G., Leridon, H., & Elfe, T. (2009). Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatrics*, 9, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-58>
- Venter, C., & Arshad, S. H. (2012). Guideline fever: An overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 12(3), 302–315. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283535893>
- Victoria, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., Franca, G. V., Horton, S., Krusevec, J., ... Lancet Breastfeeding Series, G. (2016). Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 387(10017), 475–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
- Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Humeau, P., ... de Lauzon-Guillain, B. (2015). Durée de l'allaitement en France selon les caractéristiques des parents et de la naissance. Résultats de l'étude longitudinale française ELFE, 2011. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 29, 522–532.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

**How to cite this article:** de Lauzon-Guillain B, Davaisse-Paturet C, Lioret S, et al. Use of infant formula in the ELFE study: The association with social and health-related factors. *Matern Child Nutr*. 2018;14:e12477. <https://doi.org/10.1111/mcn.12477>

Supplemental Figure 1. Flow chart



**Supplemental Table 1. Bivariate associations between socio-demographic characteristics, infant health and type of infant formula used at 2 months, n=8865**

	Extensively hydrolyzed	Partially hydrolyzed	Thickened	Thickened + pre/probiotics	Enriched in pre/Probiotics	Regular
Sex						
Boys	48.7% (38)	54.3% (304)	59.7% (287)	51.4% (1200)	51.2% (1416)	50.7% (1321)
Girls	51.3% (32)	45.7% (243)	40.3% (202)	48.6% (1098)	48.8% (1403)	49.3% (1321)
Twin birth	3.8% (2)	1% (7)	2.4% (9)	2.7% (64)	1.9% (52)	2.4% (55)
Birth rank						
First born	30.4% (24)	46.4% (273)	35.3% (199)	42.8% (1034)	44% (1341)	44.6% (1303)
Second	53.2% (33)	35.6% (193)	37.7% (184)	36.6% (862)	34.9% (979)	34.6% (910)
Third	8.5% (8)	13.1% (58)	17.6% (73)	14.2% (289)	14.1% (359)	14.7% (319)
Fourth or more	7.9% (5)	5% (23)	9.4% (33)	6.5% (113)	7.1% (140)	6% (110)
Gestational age						
< 37 wk	9% (6)	3.8% (27)	10.7% (45)	6.1% (144)	5.1% (141)	4.6% (118)
37-39 wk	40.4% (29)	54.8% (278)	48.8% (238)	51.9% (1182)	49.1% (1375)	51.5% (1278)
40 wk or more	50.6% (35)	41.4% (242)	40.5% (206)	42% (972)	45.8% (1303)	43.9% (1246)
Birth weight						
< 2500 g	8.2% (5)	6.4% (27)	6.6% (25)	5.6% (131)	4.8% (131)	4.9% (114)
2500-3999 g	88% (61)	86.4% (474)	86.5% (433)	87.4% (1999)	88.2% (2496)	87.7% (2329)
4000 g or more	3.8% (4)	7.3% (46)	6.9% (31)	7% (168)	7% (192)	7.3% (199)
Maternal age						
< 25 y	25% (12)	26.8% (119)	41.1% (162)	35.7% (673)	35.1% (778)	32.1% (671)
25-29 y	39.9% (29)	43% (243)	37.3% (204)	39.3% (966)	38.6% (1169)	41.2% (1144)
30-34 y	30% (25)	22.2% (136)	15.7% (89)	19.5% (519)	19.5% (658)	21.1% (638)
35 y or more	5.2% (4)	8% (49)	5.9% (34)	5.5% (140)	6.8% (214)	5.7% (189)

Supplemental Table 1. Continued

Maternal country of birth						
France	92.6% (67)	90% (510)	89% (451)	88.6% (2130)	85.7% (2560)	84.3% (2400)
Abroad	7.4% (3)	10% (37)	11% (38)	11.4% (168)	14.3% (259)	15.7% (242)
Maternal education attainment						
Below high school	20% (7)	26.9% (98)	45.8% (166)	37.7% (599)	37.4% (722)	32.8% (593)
High school	24.4% (15)	18.4% (104)	18.4% (100)	19.2% (488)	17.5% (521)	21.3% (556)
2 years after high school	24.5% (19)	22.5% (136)	17.1% (100)	19.7% (545)	19.6% (648)	19.8% (619)
3 years after high school	15.3% (13)	17.2% (98)	10.1% (63)	13.2% (347)	12% (419)	12.4% (384)
At least 5 years after high school	15.8% (16)	15.1% (111)	8.6% (60)	10.3% (319)	13.5% (509)	13.6% (490)
Maternal return to work at 2m						
No	67.3% (52)	76.9% (441)	60.1% (327)	66.2% (1680)	65.9% (2039)	64.9% (1899)
Yes	9.7% (5)	6.7% (35)	9% (47)	6% (158)	6.6% (217)	7.3% (219)
Not applicable	23.1% (13)	16.4% (71)	31% (115)	27.7% (460)	27.5% (563)	27.9% (524)
Matrimonial status						
Married/Civil union	65.6% (47)	61.1% (358)	49.4% (279)	52.1% (1311)	51.3% (1597)	54.8% (1566)
Cohabiting	26.8% (20)	37.3% (181)	41.4% (186)	41.1% (900)	42.9% (1121)	39.7% (984)
Single	7.6% (3)	1.6% (8)	9.1% (24)	6.8% (87)	5.8% (101)	5.5% (92)
Maternal BMI						
< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	1.9% (2)	7.8% (44)	6.7% (34)	7.4% (164)	8% (234)	8.2% (217)
18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup>	77.2% (51)	62.9% (350)	59.9% (303)	59.9% (1463)	59.9% (1753)	60.4% (1668)
25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup>	14.7% (12)	21.8% (112)	20.2% (97)	19.8% (413)	19.7% (517)	18.7% (470)
30.0 kg/m <sup>2</sup> or more	6.2% (5)	7.6% (41)	13.2% (55)	12.8% (258)	12.4% (315)	12.8% (287)
Maternal smoking						
Never smoker	48.6% (34)	50.8% (288)	52.8% (259)	48.2% (1139)	52.5% (1507)	55.5% (1460)
Previous smoker	33.5% (23)	24.5% (146)	17.5% (98)	21.9% (567)	21.4% (684)	23% (639)
Current smoker	17.9% (13)	24.7% (113)	29.7% (132)	30% (592)	26.1% (628)	21.6% (543)

Supplemental Table 1. Continued

Attendance to birth preparation courses

None	49.1% (26)	43.9% (195)	62.4% (249)	55% (1050)	54.6% (1278)	53.2% (1106)
1-5 classes	17.6% (16)	20.5% (122)	14.6% (88)	18.6% (503)	18.2% (552)	18.2% (563)
6 classes or more	33.3% (28)	35.7% (230)	23% (152)	26.4% (745)	27.2% (989)	28.6% (973)
Parental age difference						
Younger father	17% (13)	18.8% (102)	22.2% (98)	19.3% (445)	18.6% (554)	17.1% (470)
Father 0-1 year older	23.8% (18)	27.7% (157)	21.7% (116)	26% (630)	22.8% (711)	24.2% (704)
Father 2-3 year older	22.3% (17)	23.4% (137)	19.8% (106)	20% (499)	21.9% (624)	22.6% (615)
Father 4-7 year older	15.5% (11)	18.2% (104)	25% (116)	22.7% (499)	23.5% (630)	22.4% (571)
Father at least 8 y older	21.4% (11)	11.8% (47)	11.4% (53)	12% (225)	13.3% (300)	13.8% (282)
Paternal presence at delivery	84% (60)	82.7% (466)	74.9% (394)	80.2% (1912)	80.8% (2351)	80.5% (2236)
Family income						
€ 1500 euros or less	11.2% (3)	8.9% (33)	15.2% (49)	14.9% (231)	13.7% (262)	16.6% (283)
€ 1501-2300	13.5% (10)	13.3% (62)	20.3% (88)	19.3% (359)	20.8% (486)	18.3% (420)
€ 2301-3000	22.5% (12)	30.9% (164)	31.9% (156)	30.6% (709)	30.2% (850)	28.4% (777)
€ 3001-4000	35.5% (32)	27% (154)	19.9% (117)	22.2% (615)	20.9% (679)	23.6% (713)
€ 4001-5000	8.2% (6)	11.1% (73)	7.4% (45)	8% (210)	8% (295)	7.8% (262)
€ 5000 or more	9% (7)	8.7% (61)	5.3% (34)	5% (174)	6.4% (247)	5.3% (187)
Parental atopy	38.3% (27)	45% (253)	32.9% (158)	32.6% (765)	33.4% (944)	30.2% (838)
Sibling atopy						
No sibling	30.4% (24)	46.4% (273)	35.3% (199)	42.8% (1034)	44% (1341)	44.6% (1303)
At least one sibling with allergy history	20.8% (13)	19.4% (99)	19.6% (83)	14.5% (327)	13.6% (352)	12% (289)
Sibling(s) without allergy history	48.8% (33)	34.2% (175)	45.1% (207)	42.7% (937)	42.4% (1126)	43.4% (1050)

Supplemental Table 1. Continued

Parental concern at 2 mo related to:						
Weight problems	14% (8)	6.1% (39)	7.6% (42)	8% (175)	5.9% (173)	6.4% (172)
Colic	36.9% (28)	24.6% (151)	24.9% (116)	26.9% (645)	16.7% (488)	18% (493)
Diarrhea	15.9% (11)	4.4% (25)	5.1% (25)	5.9% (131)	3.7% (95)	3.8% (97)
Constipation	27.9% (18)	15.1% (92)	20.3% (94)	18.9% (445)	15.3% (408)	14% (365)
Regurgitation	31.7% (19)	19% (103)	18.9% (96)	20.4% (485)	7.1% (182)	7.5% (213)
Type of physician						
Pediatrician	52% (36)	35.3% (213)	26.7% (149)	34.9% (855)	32.8% (1006)	31.1% (889)
Other child doctor	19.7% (13)	13.6% (63)	14.7% (60)	15% (303)	16.8% (374)	18.4% (373)
General practitioner	16.9% (13)	46% (239)	54.6% (259)	43.9% (1000)	45.1% (1296)	45.3% (1252)
Other (including emergency)	11.4% (8)	5.2% (32)	3.9% (21)	6.2% (140)	5.3% (143)	5.1% (128)
Predominant breastfeeding duration						
Never	44.2% (31)	41.7% (228)	54.6% (257)	56.5% (1253)	49.1% (1346)	40.6% (1023)
<1 month	44.6% (29)	36.3% (191)	31.4% (162)	34.6% (807)	32.9% (925)	36.7% (964)
1 month or more	11.2% (10)	22% (128)	14% (70)	8.9% (238)	18.1% (548)	22.7% (655)

All Chi-2 tests were significant with a p-value <0.0001. <sup>1</sup> from maternity unit or from child and maternal protection centers

**Messages clefs**

- Il existe une très grande variété de préparations infantiles accessibles en France.
- L'utilisation des préparations infantiles augmente régulièrement dans la 1<sup>ère</sup> année de vie mais les taux d'utilisation des différents types de préparations infantiles sont très stables entre 2 et 10 mois.
- Les préparations infantiles contenant des pré ou probiotiques sont très largement utilisées. Pourtant, leurs impacts sur la santé à court ou long termes ne sont pas bien connus et leur utilisation n'est que très peu liée aux caractéristiques de santé et sociodémographiques du nourrisson ou de sa famille.
- L'utilisation de préparations infantiles partiellement hydrolysées est associée aux antécédents familiaux d'allergie, aux problèmes de régurgitations précoces, au type de médecin consulté après la sortie de la maternité, à la reprise du travail de la mère et au revenu de la famille.



## ***Chapitre 6. Préparations infantiles partiellement hydrolysées et eczéma, allergies alimentaires et symptômes respiratoires dans l'étude ELFE***

---

*Article issu de ce chapitre :*

Davisse-Paturet, C., Raheison, C., Adel-Patient, K., Divaret-Chauveau, A., Bois, C., Dufourg, M. N., Lioret, S., Charles, M-A., de Lauzon-Guillain, B. (2019). Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatr Allergy Immunol*, 30(6), 614-623. doi:10.1111/pai.13094

*Autre valorisation*

Cet article a fait l'objet de communications orales lors des journées francophones de nutrition en décembre 2017, du congrès international Nutrition and Growth en mars 2018, du congrès des sociétés françaises de pédiatrie en mai 2018 et du congrès international de l'académie européenne des sociétés pédiatriques en octobre 2018. Il a également fait l'objet d'une communication affichée lors du congrès francophone d'allergologie en avril 2018 pour laquelle il a reçu le prix du meilleur poster. Enfin, il a fait l'objet d'un communiqué de presse conjoint à l'INRA, l'INSERM et l'INED repris dans les médias à destination du grand public.



## **I. Place de cette problématique dans le contexte général de ma thèse**

Comme illustré dans l'introduction du présent manuscrit, l'utilisation de préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines est actuellement recommandée chez les nourrissons non-exclusivement allaités présentant des antécédents familiaux d'allergie (Muraro, Halcken, et al., 2014). Cependant, leur efficacité est de plus en plus controversée (Boyle et al., 2016; C. P. Braegger, 2017; Greer et al., 2019; Osborn et al., 2018). Le travail mené dans le cadre de l'article précédent observait une grande disponibilité des préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines sur le marché français, une partie seulement de ces préparations infantiles portant le label hypoallergénique. Par ailleurs, ce travail a permis de mettre en évidence une différence entre la recommandation de recours à ces préparations infantiles et leur utilisation en conditions réelles. En effet, 26% des nourrissons utilisant une préparation infantile portant le label hypoallergénique à 2 mois ne présentaient pas d'antécédent familial d'allergie.

L'objectif du travail ci-dessous était donc d'analyser dans quelle mesure, en conditions réelles d'utilisation, les préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines, notamment celles portant le label hypoallergénique, étaient associées aux symptômes allergiques dans les deux premières années de vie.

## **II. Résumé de l'article : « Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. »**

Parmi 11 720 nourrisson de l'étude ELFE, l'alimentation lactée à 2 mois était caractérisée ainsi : allaitement prédominant, préparations infantiles standards, préparations infantiles partiellement hydrolysées mais ne portant pas le label hypoallergénique et préparations infantiles partiellement hydrolysées portant le label hypoallergénique. Les symptômes

allergiques rapportés par les parents comprenaient l'eczéma et les sifflements dans la poitrine rapportés à 1 an et 2 ans, l'éviction d'un aliment suite au conseil d'un médecin pour cause d'allergie alimentaire rapportée à 2 ans et les crises d'asthme dans les 12 derniers mois rapportées à 2 ans. Tous les nourrissons pour lesquels un diagnostic médical d'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) avait été rapporté lors du suivi à 2 mois étaient exclus des analyses. Celles-ci étaient également stratifiées selon la présence ou non d'antécédents familiaux d'allergie. Les préparations infantiles standards étaient utilisées comme référence.

Par rapport à l'utilisation d'une préparation infantile standard, l'utilisation d'une préparation infantile hypoallergénique à 2 mois était associée à un risque plus élevé d'eczéma et de sifflement à 1 an chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie et à un risque plus élevé d'allergie alimentaire à 2 ans chez tous les enfants. Leur utilisation n'était pas associée aux symptômes d'eczéma et de sifflements à 1 an chez les enfants ne présentant pas d'antécédent familial d'allergie, ni aux symptômes d'eczéma, de sifflements ou de crise d'asthme à 2 ans.

L'exclusion des nourrissons présentant des symptômes d'eczéma, de sifflements ou de reflux à 2 mois faisait disparaître les associations entre l'utilisation d'une préparation infantile hypoallergénique et le risque d'eczéma à 1 an et d'allergie alimentaire à 2 ans chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie. En revanche, l'association était maintenue pour les symptômes de sifflements à 1 an. Par ailleurs, ces exclusions entraînaient l'apparition d'associations spécifiques entre l'utilisation d'une préparation infantile hypoallergénique et un risque plus élevé de sifflement à 2 ans chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie (OR [IC 95%] = 1,61 [1,03 ; 2,53]) et de crises d'asthme à 2 ans chez les enfants ne présentant pas d'antécédent familial d'allergie (OR [IC 95%] = 3,71 [1,17 ; 11,79]).

**Messages clefs**

→ Aucun effet protecteur des préparations infantiles hypoallergéniques dans la survenue de symptômes allergiques à 1 an et 2 ans, par rapport aux préparations infantiles standards, n'a pu être mis en évidence.

→ L'utilisation à 2 mois de préparations infantiles hypoallergéniques chez des enfants sans signe d'allergie à cet âge est associée à un risque plus élevé de symptômes de sifflements et d'allergies alimentaires.

→ Sans établir de lien causal, mes travaux soulignent la nécessité de conduire de nouveaux essais randomisés sur des échantillons relativement larges pour mieux comprendre les impacts santé de ces préparations infantiles.

→ Ces résultats sont cohérents avec le nouveau règlement européen, qui entrera en vigueur en 2021 et imposera aux industriels, avant la mise sur le marché de préparations infantiles partiellement hydrolysées, de prouver leur innocuité et leur efficacité par des études cliniques afin de mettre en avant cet effet hypoallergénique.



## *Chapitre 7. Discussion*

---



## I. Synthèse et discussion des principaux résultats

### 1. Approche globale des infections

L'étude ELFE apportait la possibilité d'étudier les infections de façon indirecte mais plus globale au travers des hospitalisations pour infection et du recours aux antibiotiques dans les 2 premières années de vie. La première approche permet de prendre en compte les infections plus graves tandis que la seconde approche traduit les cas d'infections nécessitant une prise en charge médicamenteuse, même si des cas d'automédication ne sont pas à exclure. La durée d'allaitement, quelle que soit sa définition, était linéairement associée à une durée d'hospitalisation dans la 1<sup>ère</sup> année de vie moins longue et à une moindre fréquence de recours aux antibiotiques. En revanche, aucune association n'était mise en évidence entre l'allaitement et le nombre d'hospitalisations pour infection.

Dans la littérature, l'évaluation globale des infections est principalement faite à travers la mortalité infantile liée aux infections, la dernière méta-analyse réalisée mettant en évidence une mortalité infectieuse plus élevée chez les nourrissons non-exclusivement allaités (Sankar et al., 2015). Cependant, cette évaluation peut également se faire à travers les hospitalisations pour infection. Ainsi, dans la cohorte norvégienne MoBa, par exemple, la durée d'allaitement était associée négativement au risque d'hospitalisations toutes causes confondues pendant les 18 premiers mois de vie (Stordal et al., 2017). Plus particulièrement, par rapport à un allaitement d'au moins 1 an, une durée d'allaitement inférieure à 6 mois était associée à un risque plus élevé d'hospitalisations pour infection. Néanmoins, cette association n'était pas retrouvée après appariement entre membres d'une même fratrie. Par ailleurs, le nombre d'enfants inclus dans la cohorte MoBa est très important et, les cas d'infections aboutissant à une hospitalisation étant généralement les cas les plus graves, il est possible que mes analyses aient manqué de puissance.

Plusieurs études montrent que l'allaitement est lié à un risque plus faible de recours aux antibiotiques chez les enfants de moins de 2 ans (Di Mario et al., 2019; Parizkova et al., 2019) ou chez les enfants plus âgés (Korpela et al., 2016; Krenz-Niedbala et al., 2015). Cependant, il est difficile de distinguer l'effet propre de l'allaitement d'une plus grande sensibilité des familles allaitantes aux messages de santé publique et notamment ceux concernant l'utilisation raisonnée des antibiotiques. De plus, étant donné l'influence du mode d'alimentation et du recours aux antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal, il serait important de comprendre dans quelle mesure le microbiote pourrait être un médiateur des relations entre l'allaitement et les infections (Korpela et al., 2016). Par ailleurs, en 2015 la France était le 4<sup>ème</sup> pays européen le plus consommateur d'antibiotiques et sa consommation journalière restait bien au-dessus de la moyenne européenne (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017). Un mésusage des antibiotiques en France reste donc probable et c'est pour cette raison que je n'ai pas souhaité utiliser le recours aux antibiotiques comme un proxy des infections bactériennes.

## **2. Approche des infections selon leur manifestation**

Dans la littérature, les infections sont plus fréquemment étudiées directement au travers de l'organe atteint (oreille, poumons, système digestif, ...). Grâce aux données des cohortes EDEN et ELFE, j'ai pu m'intéresser plus spécifiquement aux infections respiratoires, gastro-intestinales et aux otites en utilisant deux approches complémentaires. Dans l'étude ELFE, je me suis focalisée sur la fréquence de ces infections au cours des deux premières années de vies et, dans la cohorte EDEN, je me suis intéressée à la dynamique temporelle de ces infections au cours de cette période.

### 1) Infections gastro-intestinales

Les infections gastro-intestinales ont été abordées, pour l'étude ELFE, à travers les consultations en urgence pour diarrhée, vomissements ou déshydratation et les hospitalisations pour infection gastro-intestinale et, pour l'étude EDEN, à travers les épisodes de diarrhée. Dans l'étude ELFE, la durée d'allaitement prédominant était négativement associée au risque de consultation en urgence pour diarrhée, vomissements ou déshydratation, mais n'était pas associée au risque d'hospitalisation pour infection gastro-intestinale. Dans la cohorte EDEN, la durée d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, était associée négativement au risque plus faible d'épisodes de diarrhée, particulièrement dans les premiers mois de vie. Les données de la cohorte EDEN nous permettent donc d'affiner la temporalité de l'association entre allaitement et infections gastro-intestinales.

Ces résultats sont en accord avec la méta-analyse publiée en 2013 qui montre une association négative entre l'allaitement et le risque d'épisodes de diarrhée dans les 5 premières années de vie (Horta et al., 2013). En revanche, dans cette méta-analyse, l'allaitement était également associé à un risque plus faible d'hospitalisations pour cause de diarrhée, ce que je n'ai pas été en mesure de mettre en évidence à travers les hospitalisations pour infection gastro-intestinale dans l'étude ELFE. Par ailleurs, les résultats obtenus dans la cohorte EDEN suggèrent que l'association entre allaitement et infections gastro-intestinales est plus notable pour les infections précoces. Étant donné le fait que la durée d'allaitement est relativement faible dans l'étude EDEN, ce résultat est en accord avec ceux de l'essai PROBIT, dans lequel l'effet protecteur de l'allaitement exclusif sur la survenue d'épisodes de diarrhée ne perdure pas après l'arrêt de celui-ci (Kramer et al., 2003).

### 2) Otites

Concernant les otites, la durée d'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, est associée négativement au risque d'otites fréquentes dans les 2 premières années de vie dans l'étude

ELFE. Cependant, ces associations étaient de faible amplitude et n'étaient plus significatives lorsque l'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, était étudié en termes d'initiation ou de durée considérée comme une variable catégorielle. Dans la cohorte EDEN, la durée d'allaitement prédominant est associée négativement au risque d'otites de fréquence modérée au cours des 2 premières années de vie.

Les dernières revues et méta-analyses mettent en évidence une association entre l'allaitement et un risque plus faible d'otites moyennes aiguës dans les 2 premières années de vie (Bowatte et al., 2015; Korvel-Hanquist et al., 2017; Lodge et al., 2016). Néanmoins, les études incluses dans ces 3 revues montraient grande hétérogénéité de résultats puisque certaines présentaient l'allaitement comme un facteur de risque d'otites et d'autres comme un facteur protecteur. Nos résultats sont cohérents avec ces synthèses de la littérature même si, dans l'étude ELFE, nos analyses ont sans doute été limitées par l'impossibilité de distinguer les enfants n'ayant jamais eu d'otite dans les 2 premières années de vie de ceux en ayant eu 1 ou 2.

### 3) Infections respiratoires

Les voies respiratoires supérieures sont composées du nez, des sinus, du pharynx et du larynx et les voies respiratoires inférieures de la trachée et des bronches (Behr et al., 2000). Les rhumes/rhinopharyngites s'apparentent donc plutôt aux infections des voies respiratoires supérieures et les bronchites/bronchiolites aux infections des voies respiratoires inférieures.

Les infections des voies respiratoires inférieures ont été abordées, dans l'étude ELFE à travers le nombre d'épisodes de bronchiolites et les hospitalisations pour bronchiolite et, dans la cohorte EDEN, à travers les épisodes de bronchites/bronchiolites. Les infections des voies respiratoires supérieures ont été abordées dans la cohorte EDEN à travers les rhumes/rhinopharyngites. Dans l'étude ELFE, l'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, n'était dans l'ensemble pas associé aux épisodes de bronchiolites dans les 2 premières années de vie. Dans la cohorte EDEN la durée de l'allaitement, quelle que soit la définition

étudiée, n'était pas associée à la dynamique temporelle des rhumes/rhinopharyngite mais était associée négativement au risque de bronchites/bronchiolites peu fréquentes dans les 2 premières années de vie. La durée d'allaitement prédominant était également associée négativement au risque de bronchites/bronchiolites de plus en plus fréquentes dans les 2 premières années de vie.

Nos résultats ne permettent donc de confirmer que partiellement les liens entre allaitement et risque plus faible d'infections des voies respiratoires inférieures dans les 5 premières années de vie retrouvée dans la méta-analyse de 2013 (Horta et al., 2013) ou, plus récemment, ceux de la cohorte néerlandaise Generation R indiquant une association entre un allaitement d'au moins 6 mois et un risque plus faible d'infections des voies respiratoires ainsi qu'une absence d'association entre l'allaitement et les infections des voies respiratoires supérieures (Tromp et al., 2017). Les questions disponibles dans les études EDEN et ELFE n'étaient sans doute pas assez sensibles et spécifiques pour évaluer les infections des voies respiratoires inférieures. Par ailleurs, dans l'étude ELFE, il pourrait être intéressant d'étudier les hospitalisations pour infection respiratoire de manière plus globale en combinant les hospitalisations pour bronchiolite, bronchite et pneumopathie.

Le lien entre l'allaitement et les infections est cependant complexe (Nenna et al., 2017; Pandolfi et al., 2019). En effet, l'allaitement pourrait augmenter le risque de transmission des pathologies respiratoires de la famille (notamment la mère) au nourrisson en favorisant des contacts plus fréquents et plus longs (Ozella et al., 2018; Pandolfi et al., 2019). Dans mes analyses, le risque infectieux était notamment approché par la présence d'une fratrie plus âgée ou le recours à un mode de garde collectif, mais je ne disposais pas de données sur les infections respiratoires de la mère ou du reste de la famille au cours de l'allaitement.

Certains symptômes respiratoires pourraient également avoir une origine allergique. En effet, la société pédiatrique de pneumologie et allergologie définit cliniquement l'asthme de l'enfant

de moins de 36 mois comme étant : « tout épisode dyspnéique avec râles sibilants, qui s'est produit au moins trois fois depuis la naissance et cela quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante, l'existence ou non d'une atopie » (Société Pédiatrique de Pneumologie & Allergologie, 2009). Par ailleurs, dans la cohorte PARIS, 87,3% et 51,6% des enfants appartenant respectivement aux phénotypes « sifflements » et « toux/rhinites », dans les 4 premières années de vie, avaient eu au moins 1 épisode de bronchite ou bronchiolite dans la première année de vie (Ranciere et al., 2013). Ces 2 phénotypes présentaient également une prévalence plus élevée de diagnostic d'asthme dans les 4 premières années (Bougas et al., 2019). Ainsi, des bronchiolites à répétition pourraient constituer un marqueur précoce ou un facteur de risque précoce des allergies respiratoires.

### **3. Symptômes allergiques**

#### **1) Symptômes respiratoires**

Dans la cohorte EDEN comme dans l'étude ELFE, l'allaitement n'était pas associé à la survenue de sifflements ou de crises d'asthme, que ce soit dans les 2 premières années de vie (étude ELFE) ou l'enfance (cohorte EDEN).

Ainsi, nos résultats ne permettent pas de confirmer l'effet protecteur de l'allaitement sur l'asthme retrouvé chez les enfants de moins de 2 ans (Dogaru et al., 2014) ou dans l'enfance (5 – 18 ans) (Lodge et al., 2015). Une revue systématique menée dans le cadre de l'actualisation des recommandations nutritionnelles Américaines a conclu à un niveau de preuve modéré pour l'association entre l'allaitement et l'asthme chez l'enfant de plus de 2 ans (Gungor et al., 2019).

#### **2) Symptômes cutanés**

Dans la cohorte EDEN, aucune association n'a pu être mise en évidence entre l'allaitement, quelle que soit la définition utilisée, et la dynamique temporelle des éruptions cutanées. Dans l'étude ELFE en revanche, la durée d'allaitement prédominant était associée négativement au

risque d'eczéma dans la 1<sup>ère</sup> année de vie chez tous les enfants, quelle que soit leur histoire familiale d'allergie. Cependant, même si aucune tendance linéaire n'a pu être mise en évidence entre la durée d'allaitement et le risque d'eczéma à 2 ans, par rapport aux enfants non allaités, les enfants allaités moins d'un mois présentant des antécédents familiaux d'allergie avaient un risque plus élevé d'eczéma à l'âge de 2 ans.

Si la méta-analyse de 2015 (Lodge et al., 2015), a mis en évidence qu'une durée d'allaitement exclusif de plus de 3-4 mois était associée à un risque plus faible d'eczéma dans les 2 premières années de vie par rapport à une durée plus courte, cette association n'était pas retrouvée chez les enfants âgés de plus de 2 ans. Par ailleurs la méta-analyse stratifiée sur les antécédents familiaux d'allergie ne rapportait pas d'association entre la durée d'allaitement et le risque d'eczéma (matériel supplémentaire). Récemment, la revue systématique menée dans le cadre de l'actualisation des recommandations nutritionnelles Américaines a conclu à un niveau de preuve insuffisant concernant le potentiel effet bénéfique de l'allaitement sur le risque de dermatite atopique chez les enfants de moins de 2 ans et à un niveau de preuve limité concernant l'absence d'association entre l'allaitement et les dermatites atopiques chez les enfants âgés de plus de 2 ans (Gungor et al., 2019). Les résultats de l'étude ELFE et de la cohorte EDEN sont donc globalement cohérents avec la littérature actuelle.

### 3) Symptômes d'allergies alimentaires

Dans l'étude ELFE, aucune association entre l'allaitement et diagnostic médical d'allergie alimentaire rapporté à 2 ans n'a pu être mise en évidence.

Ce résultat est cohérent avec la méta-analyse de 2015 (Lodge et al., 2015) et les conclusions de la revue systématique menée dans le cadre de l'actualisation des recommandations nutritionnelles Américaines (Gungor et al., 2019).

#### 4. Alimentation lactée des enfants non-exclusivement allaités

##### 1) Descriptif des types de préparations infantiles consommées par les nourrissons

Une des originalités de ma thèse est de s'être également intéressée à l'alimentation des enfants non exclusivement allaités, souvent considérés comme un groupe homogène (Victora et al., 2016). Dans l'étude ELFE, les préparations infantiles utilisées sont très variées (plus de 200 recensées). Par ailleurs, parmi les enfants recevant des préparations infantiles, plus de la moitié reçoit des préparations infantiles enrichies en prébiotiques ou probiotiques, bien que les effets santé de ces préparations ne soient que peu étudiés. Par ailleurs, si 5,2% des enfants reçoivent des préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines, seulement 26% d'entre eux ont des antécédents familiaux d'allergie justifiant le recours à ce type de préparation infantile.

La classification utilisée pour le descriptif de l'utilisation des préparations infantiles aux Etats-Unis (Rossen et al., 2015) ne correspondait pas à celle utilisée dans l'étude ELFE, rendant la comparaison de ces 2 travaux difficiles. Cependant, la proportion de nourrissons consommant des préparations à base d'hydrolysats partiels de protéines semblait être assez similaire entre le descriptif américain et celui de l'étude ELFE.

##### 2) Préparations infantiles partiellement hydrolysées et symptômes allergiques

Dans l'étude ELFE, aucun effet protecteur des préparations infantiles hypoallergéniques dans la survenue de symptômes allergiques à 1 an et 2 ans, par rapport aux préparations infantiles standards, n'a été constaté. Au contraire, l'utilisation à 2 mois de préparations infantiles hypoallergéniques, chez des enfants sans symptômes allergiques (eczéma, sifflements, reflux) à cet âge, était associée à un risque plus élevé de symptômes d'allergie alimentaire à 2 ans chez les enfants ne présentant pas d'antécédents d'allergie et à un risque plus élevé de sifflements à 1 an chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie.

Malgré les recommandations actuelles proposant que les nourrissons non-exclusivement allaités présentant des antécédents familiaux d'allergie aient recours à des préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines ayant prouvé leur efficacité (Muraro, Halken, et al., 2014), l'utilisation réelle des préparations infantiles hypoallergéniques évaluée dans l'étude ELFE apparaît plus étendue que ce que suggère ces recommandations.

Depuis 2006, la réglementation européenne autorise la mention d'une allégation de santé relative à la prévention des allergies aux protéines de lait sur les préparations infantiles partiellement hydrolysées (European Commission, 2006). Cette autorisation a eu pour conséquence une augmentation du nombre de préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines disponibles sur le marché, bien qu'une seule de ces préparations infantiles, à base d'hydrolysats partiels de protéines du lactosérum, ait fait l'objet d'une évaluation positive concernant son innocuité et l'adéquation de sa composition (European Commission, 2016). Par ailleurs, même si cette préparation a fait l'objet d'une évaluation positive et mis en évidence un effet protecteur vis-à-vis des manifestations allergiques considérées de manière globale et de l'eczéma en particulier, elle n'a pas montré son efficacité dans la réduction du risque d'allergie aux protéines de lait (von Berg et al., 2013; von Berg et al., 2008; von Berg et al., 2016; von Berg et al., 2007; von Berg et al., 2003). Dans le nouveau règlement européen, qui entrera en application en 2021, l'autorisation de mise sur le marché de préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines ne sera délivrée que si leur composition répond aux exigences détaillées dans ce même règlement. S'il s'avère à la suite de cette évaluation qu'une préparation infantile peut apporter la preuve de son efficacité dans la réduction du risque d'allergie aux protéines de lait, elle pourra alors mentionner cette propriété. Néanmoins, d'après la dernière méta-analyse Cochrane sur cette thématique, il n'existe aujourd'hui aucune préparation infantile ayant démontré une telle efficacité (Osborn et al., 2018).

Un groupe de travail de la société européenne de pédiatrie, de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition s'est récemment interrogé sur la possibilité de généraliser la recommandation d'utiliser les préparations infantiles partiellement hydrolysées à tous les nourrissons non-exclusivement allaités menant à la conclusion que les connaissances scientifiques actuelles étaient insuffisante pour permettre cette généralisation sans pour autant acter que cette généralisation n'était pas souhaitable (Vandenplas et al., 2016). Plus récemment, une revue systématique actualisée concluait à un niveau de preuve faible à l'appui de l'utilisation de préparations infantiles à base d'hydrolysats partiels de protéines du lactosérum comme alternative aux préparations infantiles standard dans la prévention du risque allergique et en particulier de l'eczéma et à la nécessité de mieux identifier les nourrissons les plus à même de tirer profit de ces préparations infantiles (Szajewska et al., 2017). Enfin, une revue systématique comportant un consensus d'expert, dont certains des auteurs et notamment le premier avaient participé au groupe de travail précédemment cité, s'interrogeait sur l'utilisation de routine des préparations infantiles partiellement hydrolysées chez les nourrissons non-exclusivement allaités et ne présentant pas d'antécédents familiaux d'allergie. Cette revue concluait à la nécessité d'études concernant cette utilisation et notait également un consensus unanime concernant le fait que l'utilisation de préparations infantiles partiellement hydrolysées chez des enfants ne présentant pas d'antécédent familial d'allergie serait sans danger compte-tenu de l'absence d'observation de risque ou danger connu relatif à cette utilisation dans cette population.

De plus, suite à la publication de la dernière revue Cochrane, les sociétés Suisse et Américaine de pédiatrie ont retiré leur recommandation de recourir à l'utilisation des préparations infantiles partiellement hydrolysées dans la prévention des allergies chez les enfants à risque (C. P. Braegger, 2017; Greer et al., 2019). Plus récemment, dans son avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 0 à 3 ans, l'Anses soulignait le caractère

controversé des préparations infantiles hypoallergéniques et rappelait leur inadéquation chez les nourrissons présentant une APLV (Anses, 2019).

Dans ce contexte, nos résultats devraient inciter à plus de prudence avant un élargissement de la recommandation et soulignent l'urgence de conduire de nouveaux essais randomisés sur des échantillons relativement larges pour mieux comprendre les impacts santé de ces préparations infantiles.

## II. Plausibilité biologique

### 1. Microbiote

A la naissance, le système immunitaire du nourrisson est immature. Les anticorps de la mère ayant passé la barrière placentaire pendant la grossesse (Hanson et al., 2003) fournissent une protection appelée immunité passive. La maturation du système immunitaire du nouveau-né dépendra ensuite de facteurs tels que l'exposition aux antigènes de l'environnement (microbiens, alimentaires, etc.). Ainsi, la colonisation des muqueuses (intestinales, cutanées, respiratoires) du nouveau-né par différents microbiotes est impliquée dans cette maturation immunitaire. Il a notamment été constaté, dans des modèles murins axéniques (élevés en conditions stériles), que l'absence de microbiote conduisait à un système immunitaire altéré (Round et al., 2009). De plus, les nourrissons nés lors d'un accouchement par voie basse et ayant donc été en contact avec les microbiotes génitaux et fécaux de leur mère, ont un microbiote intestinal différent de celui des nourrissons nés par césarienne qui ont un microbiote intestinal plus proche du microbiote cutané des mères (Dominguez-Bello et al., 2016). L'alimentation semble également importante dans le développement du microbiote intestinal et la maturation immunitaire puisqu'une alimentation dépourvue de protéines altère le microbiote intestinal et le système immunitaire de modèles murins (Faria et al., 2013). L'alimentation des premiers mois de vie étant exclusivement lactée, il est très probable que le lait maternel ait une

action trophique sur le microbiote intestinal et le système immunitaire. Des études ont notamment mis en évidence, qu'au-delà des nutriments, le lait maternel transmettait des composants immunomodulateurs tels que l'immunoglobuline A sécrétoire, la lactoferrine, des antigènes alimentaires ou des oligosaccharides ainsi que des microorganismes (Berdi et al., 2018; Hanson et al., 2003; Hoppu et al., 2001; Petherick, 2010). Les oligosaccharides du lait maternel, également appelés prébiotiques, correspondent à des substrats nécessaires au développement de certaines souches bactériennes bénéfiques (Berdi, 2017). Quant aux microorganismes, il s'agit notamment de bactéries, également appelées probiotiques, qui iront coloniser le tube digestif du nourrisson et ainsi empêcher le développement d'autres souches, potentiellement nocives (Petherick, 2010).

Des études sont néanmoins nécessaires pour établir dans quelle mesure le microbiote du nourrisson peut constituer un facteur médiateur entre l'allaitement et les infections ou les symptômes allergiques.

## **2. Tolérance orale**

En ce qui concerne les allergies alimentaires, une rupture ou un défaut d'acquisition de la tolérance orale (réponse immunitaire physiologique à l'ingestion d'un antigène) peut expliquer leur développement. Les mécanismes de tolérance orale sont activés lors d'une première exposition à un antigène au niveau du tissu lymphoïde associé à l'intestin (Adel-Patient, 2017). Ils permettent d'inhiber une réponse allergique inflammatoire lors d'une réexposition à cet antigène, quel que soit le site d'exposition, et peuvent se mettre en place dès les premiers jours de vie. Une exposition précoce aux allergènes alimentaires par voie orale pourrait donc potentiellement favoriser les mécanismes d'acquisition de la tolérance orale. En revanche, il a été montré qu'une rencontre avec les allergènes de l'arachide par voie cutanée, au travers d'une peau atopique altérée, ne sollicitait pas les mêmes mécanismes que la tolérance orale et avait tendance à favoriser l'apparition de symptômes allergiques (Lack, 2008). Les résultats de ma

thèse concernant le recours aux préparations infantiles hypoallergéniques et les allergies alimentaires pourraient être expliqués par un défaut d'acquisition de la tolérance orale, le nourrisson n'étant pas exposé à la protéine complète. D'autres travaux doivent cependant être menés pour mieux explorer cette hypothèse et comprendre nos résultats.

### III. Forces et limites

#### 1. Originalités des travaux

Les bénéfices de l'allaitement sur la survenue des infections et des allergies ont fait l'objet de nombreux travaux synthétisés dans des revues systématiques avec méta-analyses. Il est donc logique de se poser la question de l'opportunité de mener de nouvelles recherches sur cette thématique. Pour les infections, les dernières méta-analyses mettaient en évidence une grande variabilité des résultats entre études, que ce soit pour les épisodes de diarrhée, les infections respiratoires (Horta et al., 2013) ou les otites (Bowatte et al., 2015). Quant aux revues systématiques menées sur les manifestations allergiques dans le cadre de l'actualisation des recommandations nutritionnelles Américaines, elles soulignaient un niveau de preuve insuffisant pour conclure sur les potentiels effets bénéfiques de l'allaitement sur l'eczéma et une insuffisance de données pour étudier le lien entre l'allaitement et les allergies alimentaire, ce qui souligne la nécessité de conduire d'autres études sur cette thématique.

Il semblait donc important de reproduire ces analyses dans le contexte français peu favorable à l'allaitement ou aux infections. Si le suivi fréquent et relativement long de la cohorte EDEN permettait d'utiliser une approche originale pour aborder l'incidence des infections ou des manifestations allergiques dans l'enfance à travers l'identification de trajectoires longitudinales d'infections ou de manifestations allergiques, l'étude ELFE permettait d'évaluer cette problématique dans une cohorte nationale récente. De plus, l'utilisation du recours aux antibiotiques dans l'étude ELFE comme approche des infections était relativement originale

dans le contexte de la littérature actuelle. Que les associations traduisent en partie un comportement général de santé caractérisé par une plus grande sensibilité aux recommandations de santé publique ou un réel effet biologique du lait maternel éventuellement médié par le microbiote intestinal, elles demeurent très intéressantes dans un contexte de résistance croissante aux antibiotiques.

Par ailleurs, l'alimentation des enfants non-exclusivement allaités est rarement prise en compte dans les études et les préparations infantiles reçues par ces enfants ont fortement évolué au cours du temps. Les travaux menés dans EDEN et ELFE permettaient donc d'évaluer la persistance dans le temps des liens entre l'alimentation lactée et les infections ou symptômes allergiques. Par ailleurs, les travaux menés sur les hydrolysats protéiques présents dans les préparations infantiles permettaient pour la première fois d'estimer, en conditions réelles d'utilisation, leurs liens avec la santé de l'enfant dans un large échantillon.

## **2. Généralisation des résultats**

Si l'étude ELFE a été constituée dans un objectif de représentativité vis-à-vis des naissances de France métropolitaine en 2011, la cohorte EDEN est une cohorte régionale. Par rapport aux enquêtes nationales périnatales correspondantes, les femmes ayant accepté de participer à chacune des 2 études avaient un niveau d'études plus élevé et un accouchement prématuré ou par césarienne moins fréquent. Ces femmes ainsi que celles étant plus âgées, avec un niveau de revenus plus élevé et ayant moins fumé pendant la grossesse étaient également plus assidues lors des différentes étapes de suivi. Nos résultats ne sont donc pas directement généralisables à l'ensemble de la population française.

Une pondération est disponible pour redresser l'échantillon ELFE afin de fournir des statistiques nationales. Cette pondération a été utilisée pour le descriptif du recours aux préparations infantiles et pour les statistiques descriptives des différents symptômes allergiques.

Néanmoins, je n'ai pas pu l'utiliser pour les études d'associations car les méthodes pour calculer la variance des différents indicateurs n'étaient pas encore disponibles.

Toutes les analyses principales ont été menées en cas complets. Cependant, dans l'étude ELFE, les données manquantes ont également traitées avec la méthode des imputations multiples. La grande similitude des résultats obtenus par les deux approches confirme une certaine robustesse de ceux-ci.

### **3. Évaluation de l'exposition et des évènements de santé**

Dans les deux études, la collecte du mode d'alimentation dans la 1<sup>ère</sup> année de vie était réalisée de manière prospective, tous les 4 mois dans la cohorte EDEN et tous les mois entre 2 et 10 mois dans l'étude ELFE. Ces courtes périodes de temps entre chaque étape du recueil permettent de limiter le risque de biais de mémoire, le mode d'alimentation évoluant rapidement à cette période de la vie. La collecte des informations relatives à l'alimentation des enfants non allaités exclusivement (introduction des préparations infantiles et des aliments de diversification alimentaire) permettait d'évaluer précisément la durée de l'allaitement et son degré d'exclusivité. Néanmoins, cette collecte n'était suffisante ni dans la cohorte EDEN, ni dans l'étude ELFE pour utiliser la définition proposée par l'OMS pour l'allaitement exclusif (World Health Organization, 2007), celle-ci nécessitant de connaître la consommation de liquides tels que l'eau dès la naissance. L'allaitement prédominant, correspondant au fait que le seul type de lait consommé par l'enfant est du lait maternel, a donc été utilisé dans ces deux cohortes, comme proxy de l'allaitement exclusif.

Les recueils successifs des infections et symptômes allergiques dans la cohorte EDEN et l'étude ELFE étaient prospectifs et espacés d'1 an en moyenne, ce qui permet de limiter le biais de mémoire.

Les variables utilisées dans le cadre de ma thèse provenaient exclusivement de questionnaires parentaux et comportaient donc une part inhérente de subjectivité, ce qui a constitué un point critique notamment pour mes travaux sur les symptômes allergiques. En effet, pour nombre de cliniciens, le rapport parental d'allergie n'est pas suffisamment objectif. Cette méthode d'évaluation des allergies a cependant fait ses preuves dans les études observationnelles où un examen clinique n'est pas systématiquement réalisable (Kilpelainen et al., 2001; Westman et al., 2015). Dans les études EDEN et ELFE, les questions posées étaient adaptées, autant que possible, de questionnaires validés et notamment ceux de l'étude ISAAC validés pour les parents d'enfants âgés de 6 à 7 ans. Concernant les infections, les différentes approches utilisées au travers des 2 études permettent une vue d'ensemble. Les hospitalisations pour infection par exemple représentent probablement les cas d'infection les plus graves et sont en général marquants pour les parents. Le rapport parental d'hospitalisation pour infection ne permet donc pas d'apprécier tous les cas d'infections du jeune enfant mais limite en revanche le biais de mémoire ainsi que la subjectivité de la personne répondante. A l'inverse, le rapport parental d'infection permet d'identifier plus largement les cas d'infection du jeune enfant mais est soumis à un risque plus élevé de biais de mémoire et d'interprétation de symptômes sans avis clinique.

Dans l'étude ELFE, l'appariement récent avec le système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie permettra une mesure objective du recours à des médicaments tel que les antihistaminiques, l'adrénaline, la ventoline ou les antibiotiques. Les affections longue durée pourront également être objectivement évaluées.

## IV. Perspectives

### 1. Allaitement

Même dans un pays où l'allaitement est de courte durée, où les conditions d'hygiène sont bonnes et où le système de santé est facilement accessible pour les jeunes enfants, l'allaitement est associé un risque plus faible de certaines infections de la petite enfance, notamment les infections gastro-intestinales dans les premiers mois de vie.

Par ailleurs, dans un contexte où le niveau de preuve est encore assez faible sur les liens entre l'allaitement et les allergies, les résultats des études EDEN et ELFE mettent respectivement en évidence un risque plus faible de bronchiolites fréquentes et d'eczéma.

Pour mieux étayer ces liens, il est important de comprendre les différents mécanismes impliqués. Une analyse fine de la composition du lait maternel, combinant une approche ciblée sur certains facteurs immunitaires et inflammatoires et des analyses à grande échelle (lipidomique, métabolomique et glycomique), dans les études EDEN et ELFE, permettront dans les prochaines années d'explorer certains mécanismes potentiels entre allaitement et infections ou allergies chez le jeune enfant. Des dosages ont déjà été réalisés à partir de 300 échantillons de lait maternel précoce dans la cohorte EDEN (Berdi et al., 2018) et des dosages similaires seront réalisés courant 2020 sur 500 échantillons de lait maternel précoce dans l'étude ELFE. Comme illustré précédemment, le microbiote intestinal semble être un acteur clef du développement immunitaire. La collecte, l'analyse et la mise en relation d'échantillons de selles à la maternité, 18 mois et 3,5 ans dans un sous-échantillon de l'étude ELFE avec les données de composition du lait maternel et des préparations infantiles permettra, à moyen terme, d'explorer son potentiel rôle médiateur entre l'alimentation et les infections ou les allergies.

## 2. Préparations infantiles

Les données présentées dans le cadre de ma thèse permettent de faire un état de lieux original du recours aux différents types de préparations infantiles et soulignent la présence d'un décalage entre les recommandations concernant l'utilisation de préparations infantiles à base d'hydrolysats de protéines dans la prévention du risque allergique et l'utilisation réelle de ces préparations. Mes résultats appellent par ailleurs à la prudence concernant l'utilisation de préparations infantiles hypoallergéniques en population générale et soulignent la nécessité de conduire de nouveaux essais cliniques pour évaluer les effets santé de ces préparations infantiles.

Bien que l'utilisation des différents types de préparation infantile semble avant tout liée aux caractéristiques de santé, les revenus familiaux sont également associés au choix de certaines préparations infantiles telles que les préparations infantiles épaissies ou les préparations infantiles enrichies en pré ou probiotiques. Concernant ces dernières, le revenu est l'une des 2 seules caractéristiques, avec la durée d'allaitement prédominant, à être associé à leur utilisation. Ces travaux m'ont donc amenée à m'interroger sur l'influence du prix des préparations infantiles dans le choix des parents, sur les motivations du choix d'une préparation infantile enrichie en pré ou probiotiques et sur l'impact de ce type de préparation sur la santé des jeunes enfants en conditions réelles d'utilisation

### 1) Aspect économique des préparations infantiles

L'un des désavantages facilement identifiables des préparations infantiles par rapport à l'allaitement concerne leur coût. Ce coût ne semble pas le même d'un pays européen à l'autre et en France de gros écarts existent entre les différents types de préparations infantiles (Vandenplas et al., 2016). Dans le cadre de ma thèse, le coût des préparations infantiles devait être étudié au moyen des données de la base Kantar. Cette base de données correspond à un suivi exhaustif des circuits d'approvisionnement d'environ 15 000 ménages en France

métropolitaine en produits alimentaires depuis 1998. Elle contient notamment la description détaillée d'environ 1 200 000 paniers d'achats par années et la description d'environ 150 000 produits (<https://www6.inra.fr/pap/Donnees-Outils>). Malheureusement, cette approche n'a pas pu être mise en œuvre car le niveau de détail de la base concernant les préparations infantiles n'était pas suffisant. Par exemple, la base rapportait des données de consommation de préparations infantiles appelées « Modilac Expert ». Mais cette appellation peut à la fois concerner les préparations infantiles standard du même nom mais également les préparations infantiles anti-régurgitation (« Modilac Expert AR »), ou hypoallergéniques (« Modilac Expert HA ») ou à base de protéines de riz (« Modilac Expert Riz) de cette gamme. Ainsi, que les données collectées ne soient pas suffisamment détaillées pour identifier ces préparations infantiles spécifiques ou que leur consommation soit trop peu fréquente pour être intégrée dans le panier des ménages, ce projet n'a pas pu être mené à bien. Une approche plus empirique pourrait être utilisée en recueillant les prix des différentes préparations infantiles sur un site de vente à distance. Pour pouvoir avoir des prix les plus comparables possibles, il faudrait sélectionner le site proposant la gamme la plus large de préparations infantiles.

## 2) Préparations infantiles enrichies en pré ou probiotiques

Afin de se rapprocher au mieux de la composition du lait maternel, certaines préparations infantiles sont maintenant enrichies en pré ou probiotiques. L'ajout de ces pré et probiotiques a pour objectif de limiter le développement de souches bactériennes néfastes en favorisant le développement de certaines souches bactériennes présentes dans l'intestin du nourrisson (Petherick, 2010; Ward et al., 2006). Ainsi, j'ai pu montrer durant mes travaux de thèse qu'au cours des premiers mois de vie, plus de 50% des enfants qui consommaient des préparations infantiles recevaient des préparations enrichies en pré ou probiotiques. Pourtant, les effets à court et moyen termes de cette supplémentation ne sont que peu étudiés et la littérature actuelle ne permet pas de recommander l'utilisation routinière de ces préparations infantiles (C.

Braegger et al., 2011). Je souhaiterais, à la suite de mes travaux de thèse, pouvoir explorer le lien entre cet enrichissement et les infections et allergies chez le jeune enfant, dans la mesure du possible en tenant compte des différentes souches bactériennes utilisées et des différents types de prébiotiques.

### **3. Diversification alimentaire**

Les associations inattendues mises en évidence entre l'utilisation de préparations infantiles hypoallergéniques et un risque plus élevé d'allergies alimentaires à 2 ans ont soulevé la problématique de l'acquisition de la tolérance orale. Dans ce contexte, il semble indispensable de poursuivre mes travaux de thèse en s'intéressant à l'influence de la diversification alimentaire sur le développement des allergies. En effet, pendant longtemps il a été recommandé aux parents avec des antécédents d'allergie de retarder l'introduction des allergènes majeurs. Cependant, ces recommandations n'ont pas entraîné une baisse de la prévalence des allergies remettant donc en question leur intérêt (Prescott et al., 2008). Différents essais d'intervention ont ainsi été menés pour évaluer l'impact potentiel d'une introduction précoce ou tardive des allergènes sur le développement des allergies.

L'essai contrôlé randomisé Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) s'est intéressé à l'influence de l'exposition à la cacahuète dans le développement de l'allergie à cet aliment chez des nourrissons présentant un eczéma sévère ou une allergie à l'œuf (Du Toit et al., 2015). Les résultats de cet essai mettaient en évidence que, chez ces enfants, l'éviction de la cacahuète ne semblait pas prévenir la survenue d'une allergie, quelle que soit leur sensibilisation initiale à la cacahuète. Au contraire, la consommation régulière de cacahuètes semblait diminuer le risque de développer une allergie à cet aliment (Du Toit et al., 2015), vraisemblablement en permettant l'acquisition de la tolérance orale (Adel-Patient, 2017).

L'essai contrôlé randomisé HEAP portait sur l'acquisition de la tolérance aux œufs de poule dans la population générale (Bellach et al., 2017). Pour être randomisé dans l'un des 2 bras de l'essai, des nourrissons sur le point de commencer la diversification alimentaire (âgés de 4 à 6 mois) devaient avoir une concentration d'IgE pour l'œuf inférieure à 0,35 kilo-unités. Un test de provocation orale était proposé aux nourrissons présentant une concentration supérieure à ce seuil et qui étaient par conséquent exclus de l'intervention. Contrairement à l'essai LEAP, dans l'essai HEAP, l'introduction précoce d'œuf ne semblait pas favoriser l'acquisition de la tolérance orale. L'essai soulignait par ailleurs la forte prévalence (5,3%) de nourrissons diagnostiqués comme étant allergiques à l'œuf par test de provocation orale au moment de la mesure de concentration des IgE avant la phase de randomisation. Ainsi, la consommation précoce d'œuf par ces enfants dans un but préventif n'aurait eu pour effet que de déclencher les mécanismes allergiques. L'hypothèse d'une sensibilisation par voie cutanée (Lack, 2008) est possible mais un tiers des enfants sensibilisés ne présentait pas de dermatite atopique au moment de la visite de dépistage. La fenêtre de sensibilisation à un allergène pourrait donc être différente d'un allergène à l'autre.

Enfin, dans une cohorte de naissance prospective située en zone rurale dans 5 pays Européens (étude PASTURE), une plus grande diversité des aliments introduits dans la première année était associée à une diminution du risque d'asthme et d'allergies alimentaires à 6 ans, ainsi qu'à une diminution de la sensibilisation aux allergènes alimentaires à 4,5 ans et 6 ans (Roduit et al., 2014). De même, la consommation d'une grande variété de fromages à l'âge de 2 ans était associée à une réduction du risque de dermatite atopique et d'allergies alimentaires à l'âge de 6 ans, même après ajustement sur les antécédents familiaux d'allergie, l'exposition de la mère aux animaux de la ferme pendant la grossesse, la consommation de lait cru ou la diversité alimentaire dans la première année de vie (Nicklaus et al., 2019). Ces résultats sont donc en

faveur de l'acquisition d'une tolérance orale aux allergènes au travers d'une exposition orale précoce à ceux-ci.

La prise en compte de l'alimentation globale (alimentation lactée et diversification alimentaire) dans la première année de vie permettra donc de compléter mes travaux de thèse, en exploitant notamment le caractère longitudinal des données de l'étude ELFE.

## V. Conclusion

En conclusion, mes travaux de thèse montrent que, même dans un pays avec de bonnes conditions d'hygiène, l'allaitement reste intéressant dans la prévention des infections du nourrisson et même de l'eczéma dans la 1<sup>ère</sup> année de vie. Ils corroborent également la littérature récente concernant l'absence d'effet préventif des préparations infantiles avec un label hypoallergénique et appellent à la prudence concernant le recours à ces préparations en premier choix en cas d'allaitement non-exclusif dans la population générale et soulignent la nécessité de conduire de nouveaux essais sur cette problématique.

La prise en compte des composants du lait maternel et des préparations infantiles, probablement impliqués dans le développement du système immunitaire, notamment au travers du microbiote, et de la diversification alimentaire dans le développement des infections et allergies permettront de compléter mes travaux de thèse en apportant une vision plus globale des mécanismes impliqués dans le développement des infections et des allergies dans les premières années de vie.

## *Chapitre 8. Références bibliographiques*

---



## Références bibliographiques

- Adel-Patient, K. (2017). Mécanisme d'induction de la tolérance orale aux antigènes alimentaires. In E. Masson (Ed.), *Allergies alimentaires : Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques* (pp. 25-35). France.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2017). *L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015*. Retrieved from [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr):
- Agostoni, C., Decsi, T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., . . . Nutrition, E. C. o. (2008). Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46(1), 99-110. doi:10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd
- Anses. (2017). *Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3)*. Retrieved from [www.anses.fr](http://www.anses.fr):
- Anses. (2018). *Actualisation des données du rapport "allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations"*. Retrieved from [www.anses.fr](http://www.anses.fr):
- Anses. (2019). *Avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 0 à 3 ans*. Retrieved from [www.anses.fr](http://www.anses.fr):
- Asher, M. I., Montefort, S., Bjorksten, B., Lai, C. K., Strachan, D. P., Weiland, S. K., & Williams, H. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368(9537), 733-743. doi:10.1016/s0140-6736(06)69283-0
- Barker, D. J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301(6761), 1111. doi:10.1136/bmj.301.6761.1111
- Barker, D. J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, 261(5), 412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
- Behr, J., Bischoff, S. C., Grevers, G., Kraus, E., Riedl-Seifert, R., von Ritter, C., . . . Zippel, S. (2000). *Atlas de poche d'allergologie* (C. Weilenmann, Trans. M.-S. Flammarion Ed.). Paris.
- Belchior, E., Bousquet, V., Savitch, Y., Lévy-Bruhl, D., Pelat, C., Le Strat, Y., . . . Masse, S. (2017). Bronchiolitis surveillance in France, season 2016-17. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 31, 650-657.
- Bellach, J., Schwarz, V., Ahrens, B., Trendelenburg, V., Aksunger, O., Kalb, B., . . . Beyer, K. (2017). Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol*, 139(5), 1591-1599.e1592. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.045
- Berdi, M. (2017). *Développement de méthodes pour l'analyse de la composition globale du lait maternel précoce dans la cohorte mère-enfant EDEN : impact des facteurs maternels et environnementaux (sur cette composition) et identification de biomarqueurs prédictifs d'une allergie alimentaire*. (PhD), Université Paris Descartes, France.
- Berdi, M., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Castelli, F. A., Fenaille, F., Charles, M. A., . . . on behalf of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2018). Immune components of early breastmilk: association with maternal factors and with reported food allergy in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. doi:10.1111/pai.12998
- Betoko, A., Charles, M. A., Hankard, R., Forhan, A., Bonet, M., Saurel-Cubizolles, M. J., . . . Eden mother-child cohort study group. (2013). Infant feeding patterns over the first year of life: influence of family characteristics. *Eur J Clin Nutr*, 67(6), 631-637. doi:10.1038/ejcn.2012.200

- Blondel, B., Coulm, B., Bonnet, C., Goffinet, F., & Le Ray, C. (2017). Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, *46*(10), 701-713. doi:10.1016/j.jogoh.2017.09.002
- Blondel, B., Lelong, N., Kermarrec, M., Goffinet, F., & National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. (2012). Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, *41*(4), e1-e15. doi:10.1016/j.jgyn.2012.04.014
- Bougas, N., Just, J., Beydon, N., De Blic, J., Gabet, S., Lezmi, G., . . . Momas, I. (2019). Unsupervised trajectories of respiratory/allergic symptoms throughout childhood in the PARIS cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. doi:10.1111/pai.13027
- Bowatte, G., Tham, R., Allen, K. J., Tan, D. J., Lau, M., Dai, X., & Lodge, C. J. (2015). Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, *104*(467), 85-95. doi:10.1111/apa.13151
- Boyle, R. J., Ierodiakonou, D., Khan, T., Chivinge, J., Robinson, Z., Geoghegan, N., . . . Leonardi-Bee, J. (2016). Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *352*, i974. doi:10.1136/bmj.i974
- Braegger, C., Chmielewska, A., Decsi, T., Kolacek, S., Mihatsch, W., Moreno, L., . . . van Goudoever, J. (2011). Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *52*(2), 238-250. doi:10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80
- Braegger, C. P. (2017). Recommandations pour l'alimentation des nourrissons 2017. *Paediatrica*, *28*(4), 11-15.
- Causes of Death Collaborators, G. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, *390*(10100), 1151-1210. doi:10.1016/s0140-6736(17)32152-9
- de Lauzon-Guillain, B., Thierry, X., Bois, C., Bournez, M., Davaisse-Paturet, C., Dufourg, M. N., . . . Charles, M. A. (2019). Maternity or parental leave and breastfeeding duration: Results from the ELFE cohort. *Matern Child Nutr*, e12872. doi:10.1111/mcn.12872
- Delmas, M. C., Guignon, N., Leynaert, B., Com-Ruelle, L., Annesi-Maesano, I., Chardon, O., & Fuhrman, C. (2014). Evolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003 - 2008. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*.
- Delmas, M. C., Guignon, N., Leynaert, B., Moisy, M., Marguet, C., & Fuhrman, C. (2017). [Increase in asthma prevalence among young children in France]. *Rev Mal Respir*, *34*(5), 525-534. doi:10.1016/j.rmr.2016.09.002
- Di Mario, S., Gagliotti, C., Donatini, A., Battaglia, S., Buttazzi, R., Balduzzi, S., . . . Barbieri, L. (2019). Formula feeding increases the risk of antibiotic prescriptions in children up to 2 years: results from a cohort study. *Eur J Pediatr*. doi:10.1007/s00431-019-03462-0
- Diarrhoeal Disease Collaborators, G. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*, *18*(11), 1211-1228. doi:10.1016/s1473-3099(18)30362-1
- Dogaru, C. M., Nyffenegger, D., Pescatore, A. M., Spycher, B. D., & Kuehni, C. E. (2014). Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, *179*(10), 1153-1167. doi:10.1093/aje/kwu072

- Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., Cox, L. M., Amir, A., Gonzalez, A., . . . Clemente, J. C. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*, *22*(3), 250-253. doi:10.1038/nm.4039
- Du Toit, G., Roberts, G., Sayre, P. H., Bahnson, H. T., Radulovic, S., Santos, A. F., . . . Lack, G. (2015). Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, *372*(9), 803-813. doi:10.1056/NEJMoa1414850
- COMMISSION DIRECTIVE 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC, (2006).
- Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding (Text with EEA relevance), (2016).
- Faria, A. M., Gomes-Santos, A. C., Goncalves, J. L., Moreira, T. G., Medeiros, S. R., Dourado, L. P., & Cara, D. C. (2013). Food components and the immune system: from tonic agents to allergens. *Front Immunol*, *4*, 102. doi:10.3389/fimmu.2013.00102
- Gabet, S., Just, J., Couderc, R., Seta, N., & Momas, I. (2016). Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health*, *219*(8), 792-800. doi:10.1016/j.ijheh.2016.09.001
- Greer, F. R., Sicherer, S. H., & Burks, A. W. (2019). The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *PEDIATRICS*. doi:10.1542/peds.2019-0281
- Groupe de travail « Guides alimentaires du Programme national nutrition-santé ». (2004). La santé vient en mangeant - le guide nutrition de la naissance à trois ans. In Ministère de la Santé et des Solidarités, Afssa, Assurance Maladie, Institut de Veille Sanitaire, & Inpes (Eds.).
- Gungor, D., Nadaud, P., LaPergola, C. C., Dreibelbis, C., Wong, Y. P., Terry, N., . . . Spahn, J. M. (2019). Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, *109*(Supplement\_7), 772s-799s. doi:10.1093/ajcn/nqy283
- Hanson, L. A., Korotkova, M., Lundin, S., Haversen, L., Silfverdal, S. A., Mattsby-Baltzer, I., . . . Telemo, E. (2003). The transfer of immunity from mother to child. *Ann N Y Acad Sci*, *987*, 199-206.
- Haut Conseil de la Santé Publique. (2015). *Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus*. Retrieved from
- Haut Conseil de la Santé Publique. (2017). *Pour une Politique nationale nutrition santé en France PNNS 2017-2021*. Retrieved from Paris:
- Heude, B., Forhan, A., Slama, R., Douhaud, L., Bedel, S., Saurel-Cubizolles, M. J., . . . Eden mother-child cohort study group. (2016). Cohort Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *Int J Epidemiol*, *45*(2), 353-363. doi:10.1093/ije/dyv151
- Hoppu, U., Kalliomaki, M., Laiho, K., & Isolauri, E. (2001). Breast milk--immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy*, *56 Suppl 67*, 23-26.
- Horta, B. L., & Victora, C. G. (2013). *Short-term effects of breastfeeding: a systematic review of the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality* (W. H. Organization Ed.): World Health Organization.
- Huet, F., Chouchane, M., Cremillieux, C., Aubert, M., Caulin, E., Pothier, P., & Allaert, F. A. (2008). [Prospective epidemiological study of rotavirus gastroenteritis in Europe

- (REVEAL study). Results in the French area of the study]. *Arch Pediatr*, 15(4), 362-374. doi:10.1016/j.arcped.2008.01.021
- IHAB France. Amise des bébés. Retrieved from <https://amis-des-bebes.fr/etablissements-labelises-ihab.php>
- Jackson, S., Mathews, K. H., Pulanic, D., Falconer, R., Rudan, I., Campbell, H., & Nair, H. (2013). Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*, 54(2), 110-121. doi:10.3325/cmj.2013.54.110
- Johansson, S. G., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., . . . Williams, H. C. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*, 113(5), 832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591
- Jones, B. L., Nagin, D. S., & Roeder, K. (2001). A SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories. *Sociological Methods & Research*, 29(3), 374-393. doi:10.1177/0049124101029003005
- Juillard, H. (2015). *Weighting of Elfe survey data at time 0*. pandora.vjf.inserm.fr/public/.
- Keil, T., McBride, D., Grimshaw, K., Niggemann, B., Xepapadaki, P., Zannikos, K., . . . Beyer, K. (2010). The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy*, 65(4), 482-490. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02171.x
- Kilpelainen, M., Terho, E. O., Helenius, H., & Koskenvuo, M. (2001). Validation of a new questionnaire on asthma, allergic rhinitis, and conjunctivitis in young adults. *Allergy*, 56(5), 377-384.
- Koletzko, S., Niggemann, B., Arato, A., Dias, J. A., Heuschkel, R., Husby, S., . . . European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55(2), 221-229. doi:10.1097/MPG.0b013e31825c9482
- Korpela, K., Salonen, A., Virta, L. J., Kekkonen, R. A., & de Vos, W. M. (2016). Association of Early-Life Antibiotic Use and Protective Effects of Breastfeeding: Role of the Intestinal Microbiota. *JAMA Pediatr*, 170(8), 750-757. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0585
- Korvel-Hanquist, A., Djurhuus, B. D., & Homoe, P. (2017). The Effect of Breastfeeding on Childhood Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*, 17(7), 45. doi:10.1007/s11882-017-0712-3
- Kramer, M. S., Chalmers, B., Hodnett, E. D., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Shapiro, S., . . . for the, P. S. G. (2001). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT). *JAMA*, 285(4). doi:10.1001/jama.285.4.413
- Kramer, M. S., Guo, T., Platt, R. W., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Collet, J. P., . . . Bogdanovich, N. (2003). Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr*, 78(2), 291-295. doi:10.1093/ajcn/78.2.291
- Kramer, M. S., Matush, L., Vanilovich, I., Platt, R., Bogdanovich, N., Sevkovskaya, Z., . . . Promotion of Breastfeeding Intervention Trial Study, G. (2007). Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*, 335(7624), 815. doi:10.1136/bmj.39304.464016.AE
- Krenz-Niedbala, M., Koscinski, K., Puch, E. A., Zelent, A., & Breborowicz, A. (2015). Is the Relationship Between Breastfeeding and Childhood Risk of Asthma and Obesity Mediated by Infant Antibiotic Treatment? *Breastfeed Med*, 10(6), 326-333. doi:10.1089/bfm.2014.0173

- Kyu, H. H., Pinho, C., Wagner, J. A., Brown, J. C., Bertozzi-Villa, A., Charlson, F. J., . . . Vos, T. (2016). Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr*, *170*(3), 267-287. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276
- Labarere, J., Dalla-Lana, C., Schelstraete, C., Rivier, A., Callec, M., Polverelli, J. F., & Francois, P. (2001). [Initiation and duration of breastfeeding in obstetrical hospitals of Aix-Chambery (France)]. *Arch Pediatr*, *8*(8), 807-815. doi:10.1016/s0929-693x(01)00539-5
- Lack, G. (2008). Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, *121*(6), 1331-1336. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.032
- Lau, S., Nickel, R., Niggemann, B., Gruber, C., Sommerfeld, C., Illi, S., . . . von Mutius, E. (2002). The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev*, *3*(3), 265-272.
- Lelong, N., Saurel-Cubizolles, M. J., Bouvier-Colle, M. H., & Kaminski, M. (2000). [Duration of maternal breastfeeding in France]. *Arch Pediatr*, *7*(5), 571-572. doi:10.1016/s0929-693x(00)89020-x
- Lodge, C. J., Bowatte, G., Matheson, M. C., & Dharmage, S. C. (2016). The Role of Breastfeeding in Childhood Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*, *16*(9), 68. doi:10.1007/s11882-016-0647-0
- Lodge, C. J., Tan, D. J., Lau, M. X., Dai, X., Tham, R., Lowe, A. J., . . . Dharmage, S. C. (2015). Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, *104*(467), 38-53. doi:10.1111/apa.13132
- McBride, D., Keil, T., Grabenhenrich, L., Dubakiene, R., Drasutiene, G., Fiocchi, A., . . . Beyer, K. (2012). The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*, *23*(3), 230-239. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01254.x
- Ministère de l'emploi et de la Solidarité. (2001). *Programme National Nutrition Santé 2001-2005*.
- Ministère du travail de l'emploi et de la santé. (2011). *Plan National Nutrition Santé 2011-2015*. Paris.
- Muraro, A., Halken, S., Arshad, S. H., Beyer, K., Dubois, A. E., Du Toit, G., . . . EAACI Food Allergy Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, *69*(5), 590-601. doi:10.1111/all.12398
- Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., . . . Anaphylaxis Guidelines, G. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, *69*(8), 1008-1025. doi:10.1111/all.12429
- Nagin, D. (2005). *Group-Based Modeling of Development*. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press.
- Nagin, D. S., & Land, K. C. (1993). AGE, CRIMINAL CAREERS, AND POPULATION HETEROGENEITY: SPECIFICATION AND ESTIMATION OF A NONPARAMETRIC, MIXED POISSON MODEL\*. *Criminology*, *31*(3), 327-362. doi:10.1111/j.1745-9125.1993.tb01133.x
- Nagin, D. S., & Odgers, C. L. (2010). Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*, *6*, 109-138. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413
- Nenna, R., Cutrera, R., Frassanito, A., Alessandrini, C., Nicolai, A., Cangiano, G., . . . Midulla, F. (2017). Modifiable risk factors associated with bronchiolitis. *Ther Adv Respir Dis*, *11*(10), 393-401. doi:10.1177/1753465817725722

- Nicklaus, S., Divaret-Chauveau, A., Chardon, M. L., Roduit, C., Kaulek, V., Ksiazek, E., . . . Dalphin, J. C. (2019). The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy*, *74*(4), 788-798. doi:10.1111/all.13650
- OECD Family database. (2009). *COI.5: Breastfeeding rates*. Retrieved from
- Osborn, D. A., Sinn, J. K., & Jones, L. J. (2018). Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*, CD003664. doi:10.1002/14651858.CD003664.pub6
- Ozella, L., Gesualdo, F., Tizzoni, M., Rizzo, C., Pandolfi, E., Campagna, I., . . . Cattuto, C. (2018). Close encounters between infants and household members measured through wearable proximity sensors. *PLoS One*, *13*(6), e0198733. doi:10.1371/journal.pone.0198733
- Pandolfi, E., Gesualdo, F., Rizzo, C., Carloni, E., Villani, A., Concato, C., . . . Tozzi, A. (2019). Breastfeeding and Respiratory Infections in the First 6 Months of Life: A Case Control Study. *Front Pediatr*, *7*, 152. doi:10.3389/fped.2019.00152
- Parizkova, P., Dankova, N., Fruhauf, P., Jireckova, J., Zeman, J., & Magner, M. (2019). Associations between breastfeeding rates and infant disease: A survey of 2338 Czech children. *Nutr Diet*. doi:10.1111/1747-0080.12532
- Patel, R., Oken, E., Bogdanovich, N., Matush, L., Sevkovskaya, Z., Chalmers, B., . . . Martin, R. M. (2014). Cohort profile: The promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT). *Int J Epidemiol*, *43*(3), 679-690. doi:10.1093/ije/dyt003
- Penard-Morand, C., Raherison, C., Kopferschmitt, C., Caillaud, D., Lavaud, F., Charpin, D., . . . Annesi-Maesano, I. (2005). Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy*, *60*(9), 1165-1171. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00860.x
- Petherick, A. (2010). Development: Mother's milk: A rich opportunity. *Nature*, *468*(7327), S5-7. doi:10.1038/468S5a
- Prescott, S. L., Smith, P., Tang, M., Palmer, D. J., Sinn, J., Huntley, S. J., . . . Makrides, M. (2008). The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol*, *19*(5), 375-380. doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00718.x
- Rance, F., Grandmottet, X., & Grandjean, H. (2005). Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*, *35*(2), 167-172. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x
- Ranciere, F., Nikasinovic, L., Bousquet, J., & Momas, I. (2013). Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. *Allergy*, *68*(9), 1158-1167. doi:10.1111/all.12208
- Reynaud, E. (2017). *Etude des réveils nocturnes et du comportement de l'enfant de 2 à 5 ans dans la cohorte EDEN*. (PhD), Université Paris Descartes, Paris.
- Roduit, C., Frei, R., Depner, M., Schaub, B., Loss, G., Genuneit, J., . . . Lauener, R. (2014). Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, *133*(4), 1056-1064. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1044
- Rossen, L. M., Simon, A. E., & Herrick, K. A. (2015). Types of Infant Formulas Consumed in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. doi:10.1177/0009922815591881
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, *9*(5), 313-323. doi:10.1038/nri2515
- Salanave, B., Boudet-Berquier, J., De Launay, C., & Castetbon, K. (2015). L'allaitement maternel en France : résultats de l'étude Epifane.

- Sankar, M. J., Sinha, B., Chowdhury, R., Bhandari, N., Taneja, S., Martinez, J., & Bahl, R. (2015). Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, *104*(467), 3-13. doi:10.1111/apa.13147
- Santé Publique France. (2019). *Bronchiolite Bilan de la surveillance 2018-2019*. Retrieved from
- Schoemaker, A. A., Sprickelman, A. B., Grimshaw, K. E., Roberts, G., Grabenhenrich, L., Rosenfeld, L., . . . Beyer, K. (2015). Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*, *70*(8), 963-972. doi:10.1111/all.12630
- Selby, A., Munro, A., Grimshaw, K. E., Cornelius, V., Keil, T., Grabenhenrich, L., . . . Roberts, G. (2018). Prevalence estimates and risk factors for early childhood wheeze across Europe: the EuroPrevall birth cohort. *Thorax*, *73*(11), 1049-1061. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209429
- Société Pédiatrique de Pneumologie & Allergologie. (2009). *Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus*. Retrieved from France: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme\\_de\\_lenfant\\_de\\_moins\\_de\\_36\\_mois\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme_de_lenfant_de_moins_de_36_mois_-_recommandations.pdf)
- Stordal, K., Lundebj, K. M., Brantsaeter, A. L., Haugen, M., Nakstad, B., Lund-Blix, N. A., & Stene, L. C. (2017). Breast-feeding and Infant Hospitalization for Infections: Large Cohort and Sibling Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *65*(2), 225-231. doi:10.1097/mpg.0000000000001539
- Szajewska, H., & Horvath, A. (2017). A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J*, *10*(1), 27. doi:10.1186/s40413-017-0158-z
- Troeger, C., Blacker, B., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, J., Zimsen, S. R. M., . . . Reiner, R. C. J. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*, *18*(11), 1191-1210. doi:10.1016/s1473-3099(18)30310-4
- Tromp, I., Kieft-de Jong, J., Raat, H., Jaddoe, V., Franco, O., Hofman, A., . . . Moll, H. (2017). Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PLoS One*, *12*(2), e0172763. doi:10.1371/journal.pone.0172763
- Turck, D., Vidailhet, M., Bocquet, A., Bresson, J. L., Briend, A., Chouraqui, J. P., . . . Simeoni, U. (2013). Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *20*, S29-S48. doi:10.1016/s0929-693x(13)72251-6
- Vandenplas, Y., Alarcon, P., Fleischer, D., Hernell, O., Kolacek, S., Laignelet, H., . . . Lee, W. S. (2016). Should Partial Hydrolysates Be Used as Starter Infant Formula? A Working Group Consensus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *62*(1), 22-35. doi:10.1097/mpg.0000000000001014
- Vandenplas, Y., Bhatia, J., Shamir, R., Agostoni, C., Turck, D., Staiano, A., & Szajewska, H. (2014). Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *58*(5), 549-552. doi:10.1097/mpg.0000000000000318
- Vandentorren, S., Bois, C., Pirus, C., Sarter, H., Salines, G., Leridon, H., & Elfe, t. (2009). Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC pediatrics*, *9*, 58. doi:10.1186/1471-2431-9-58
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., Franca, G. V., Horton, S., Krusevec, J., . . . Lancet Breastfeeding Series, G. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, *387*(10017), 475-490. doi:10.1016/S0140-6736(15)01024-7

- von Berg, A., Filipiak-Pittroff, B., Kramer, U., Hoffmann, B., Link, E., Beckmann, C., . . . group, G. I. s. (2013). Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*, *131*(6), 1565-1573. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.006
- von Berg, A., Filipiak-Pittroff, B., Kramer, U., Link, E., Bollrath, C., Brockow, I., . . . group, G. I. s. (2008). Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*, *121*(6), 1442-1447. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.021
- von Berg, A., Filipiak-Pittroff, B., Schulz, H., Hoffmann, U., Link, E., Sussmann, M., . . . Berdel, D. (2016). Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas--the GINI Study. *Allergy*, *71*(2), 210-219. doi:10.1111/all.12790
- von Berg, A., Koletzko, S., Filipiak-Pittroff, B., Laubereau, B., Grubl, A., Wichmann, H. E., . . . German Infant Nutritional Intervention Study, G. (2007). Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*, *119*(3), 718-725. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.017
- von Berg, A., Koletzko, S., Grubl, A., Filipiak-Pittroff, B., Wichmann, H. E., Bauer, C. P., . . . Berdel, D. (2003). The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*, *111*(3), 533-540.
- Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Geay, B., . . . de Lauzon-Guillain, B. (2015). Breastfeeding duration in France according to parents and birth characteristics. Results from the ELFE longitudinal French Study, 2011. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, *29*, 522-532.
- Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Thierry, X., . . . de Lauzon-Guillain, B. (2019). Breastfeeding initiation and duration in France: The importance of intergenerational and previous maternal breastfeeding experiences - results from the nationwide ELFE study. *Midwifery*, *69*, 67-75. doi:10.1016/j.midw.2018.10.020
- Ward, R. E., Ninonuevo, M., Mills, D. A., Lebrilla, C. B., & German, J. B. (2006). In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl Environ Microbiol*, *72*(6), 4497-4499. doi:10.1128/aem.02515-05
- Westman, M., Lupinek, C., Bousquet, J., Andersson, N., Pahr, S., Baar, A., . . . Wickman, M. (2015). Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*, *135*(5), 1199-1206. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.042
- World Bank. (1993). *World Development Report 1993: Investing in Health*. Retrieved from New York: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/5976>
- World Health Organization. (2003). *Feeding and nutrition of infants and young children, guidelines for the WHO European region, with emphasis on the former Soviet countries*. Retrieved from Geneva:
- World Health Organization. (2007). *Indicators for assessing infants and young child feeding practices Part 1 Definitions*. Retrieved from
- World Health Organization. (2013). *Postnatal care of the mother and newborn*. Retrieved from Geneva:
- World Health Organization. (2017). *Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services*. Retrieved from Geneva:

World Health Organization, & UNICEF. (2009). *Baby-Friendly Hospital Initiative: Revised, Updated and Expanded for Integrated Care*. In *Baby-Friendly Hospital Initiative: Revised, Updated and Expanded for Integrated Care*. Geneva: World Health Organization

World Health Organization and UNICEF.

Xepapadaki, P., Fiocchi, A., Grabenhenrich, L., Roberts, G., Grimshaw, K. E., Fiandor, A., . . . Beyer, K. (2016). Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*, *71*(3), 350-357. doi:10.1111/all.12801





## Résumé

L'alimentation du nourrisson est exclusivement lactée durant les premiers mois de vie. Si l'effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis des infections infantiles est avéré, en particulier dans les pays en développement, le lien entre l'allaitement et les allergies est beaucoup moins consensuel. Par ailleurs, la durée d'allaitement étant relativement courte en France, de nombreux nourrissons sont exposés aux préparations infantiles dès les premières semaines. Ainsi, les objectifs de ma thèse étaient d'étudier dans quelle mesure les liens entre l'allaitement et les infections ou les allergies dans l'enfance persistent dans un contexte caractérisé par un allaitement court et de bonnes conditions d'hygiène, de décrire le recours aux différents types de préparations infantiles et d'évaluer si certains composants des préparations infantiles étaient associés aux symptômes allergiques dans les 2 premières années de vie. A partir des données des cohortes de naissance française EDEN et ELFE, j'ai pu montrer que, malgré un contexte a priori défavorable, l'allaitement est associé à un risque plus faible d'hospitalisations de longue durée pour infection, d'infections gastro-intestinales et de recours aux antibiotiques dans les premières années de vie. Des associations moins franches étaient également observées entre l'allaitement et un risque plus faible d'otites et d'infections respiratoires dans les 2 premières années de vie et d'eczéma dans la 1<sup>ère</sup> année de vie. Mes travaux ont également mis en évidence la très grande variété des préparations infantiles consommées par les nourrissons non allaités exclusivement en France. Aucun effet protecteur des préparations infantiles avec un label « hypoallergénique » n'a pu être mis en évidence vis-à-vis des symptômes allergiques jusqu'à 2 ans. Par ailleurs, un risque plus élevé de sifflements à 1 an chez les enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie ou d'allergies alimentaires à 2 ans chez les enfants ne présentant pas d'antécédent familial d'allergie a été retrouvé chez les enfants consommant ces préparations à 2 mois, par rapport à ceux consommant une préparation infantile standard. Si mes travaux ne permettent pas d'établir de lien causal, ils soulignent la nécessité de conduire de nouveaux essais randomisés sur des échantillons relativement larges pour mieux comprendre les impacts santé de ces préparations infantiles.

**Mots – clefs :** allaitement, préparation infantile, infection, allergie, cohorte de naissance