



**HAL**  
open science

# Alimentation de la première année et croissance de l'enfant

Aurore Camier

► **To cite this version:**

Aurore Camier. Alimentation de la première année et croissance de l'enfant. Alimentation et Nutrition. Sorbonne Université, 2022. Français. NNT : 2022SORUS064 . tel-03696704

**HAL Id: tel-03696704**

**<https://theses.hal.science/tel-03696704>**

Submitted on 16 Jun 2022

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

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

**THESE DE DOCTORAT DE SORBONNE UNIVERSITE**

Spécialité

Epidémiologie

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS : EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES  
DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Présentée par

Mme. Aurore Camier

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de SORBONNE UNIVERSITE**

Sujet de la thèse :

Alimentation de la première année et croissance de l'enfant

soutenue le 17 janvier 2022

devant le jury composé de :

Mme. Blandine de Lauzon-Guillain - Directrice de thèse

M. Jean-François Huneau – Rapporteur

M. Jean-Christophe Rozé – Rapporteur

Mme. Sylvie Issanchou – Examineur

Mme. Maria Melchior – Examineur

M. Rémi Beranger – Examineur



*« Un voyage de mille lieues commence toujours par un premier pas. »*  
*Lao-Tseu*



# Résumé

---

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque d'obésité est souligné par de nombreuses études. En revanche, peu de ces études ont considéré les autres aspects de l'alimentation précoce. Ainsi, l'objectif principal de cette thèse était de caractériser l'alimentation de la première année de vie, dans sa globalité, puis d'étudier les liens avec la croissance de l'enfant.

Dans une première partie, il a été montré qu'il est pertinent de considérer des variables autres que la durée d'allaitement et l'âge de la diversification alimentaire pour caractériser l'alimentation précoce, notamment l'âge d'introduction de certains groupes alimentaires particuliers comme les boissons sucrées et le lait de vache ou encore l'introduction des morceaux. De plus, il ressort que les pratiques d'alimentation précoce recommandées comme l'allaitement ou la diversification alimentaire dans la fenêtre recommandée sont fortement associées entre elles. Des analyses sur les caractéristiques familiales associées à ces pratiques précisent qu'un âge et un niveau d'études maternels élevés sont associés à des pratiques d'allaitement et de diversification plus en accord avec les recommandations, qu'une migration et un faible niveau de revenus sont associés à un allaitement plus long et qu'enfin la présence d'enfants plus âgés dans le foyer est associée à la fois à un allaitement plus long mais aussi à une introduction précoce du lait de vache.

Dans une deuxième partie, une analyse a été menée sur les liens entre les pratiques d'alimentation de la première année de vie et la croissance, avec l'étude de l'indice de masse corporelle (IMC) jusqu'à 5 ans ou encore avec le pic et le rebond d'adiposité. Il a été retrouvé que le sexe de l'enfant est un facteur modérateur dans les associations entre les pratiques d'alimentation et la croissance, avec notamment un effet de l'allaitement plus fort chez les filles. Un allaitement plus long est associé à une croissance précoce plus faible, mais les associations retrouvées avec la croissance plus tardive ne sont pas en faveur d'un effet protecteur vis-à-vis du surpoids. Une diversification alimentaire précoce est associée à un IMC plus élevé entre 1 et 5 ans. Les enfants allaités plus longtemps et diversifiés plus tardivement présentent des paramètres de croissance plus faibles la première année mais cette tendance ne se confirme pas systématiquement dans les variables de croissance ultérieures.

Enfin, dans une troisième partie, l'influence de la teneur en protéines des préparations infantiles sur la croissance précoce a été étudiée. Cette analyse s'inscrit dans une démarche d'exploration des mécanismes expliquant les liens entre l'alimentation précoce, dont l'allaitement, et la croissance. En effet, des apports élevés en protéines la première année de vie semblent associés à une croissance précoce plus élevée. Cette dernière analyse a permis de confirmer qu'il existe un gradient positif entre la teneur en protéines des préparations infantiles présentes sur le marché et la croissance précoce des enfants : plus la teneur en protéines de la préparation infantile consommée à 4 mois est élevée plus les paramètres de croissance (z-scores du poids, taille et IMC pour l'âge) sont élevés entre 6 et 18 mois.

L'ensemble de ces analyses a permis de montrer l'effet de l'alimentation précoce sur la croissance dans l'enfance. Une diversification alimentaire précoce et une teneur en protéines de la préparation infantile élevée sont associées à une croissance précoce plus importante. Les liens entre l'allaitement et la croissance sont plus hétérogènes et ne sont pas tous en faveur d'un effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis du risque de surpoids.

# Abstract

---

The protective effect of breastfeeding on obesity risk is highlighted by numerous studies. However, few of these studies have considered other aspects of early nutrition such as complementary food introduction. Thus, the main objective of this thesis was to characterize infant feeding practices, entirely, and then to study the associations with the growth of the child.

In the first part, to characterize infant diet, besides breastfeeding duration or age at complementary feeding, it appeared relevant to consider the age at introduction of particular food groups, especially sweet drinks and cow's milk, or the introduction of the food pieces. In addition, recommended infant feeding practices such as breastfeeding or complementary food introduction in the recommended period are strongly associated with each other. Analyses of related family characteristics indicated that an older maternal age and higher level of education are associated with breastfeeding duration and complementary feeding practices in line with the guidelines. Moreover, migration and low income are associated with longer breastfeeding and that the presence of older children in the household is associated with both longer breastfeeding and early introduction of cow's milk.

A second part focused on the links between infant feeding practices and early growth, through BMI up to 5 years or the peak and the rebound of adiposity. We highlighted that the child's sex was a moderating factor in the associations between infant feeding practices and growth, with, for instance a stronger effect of breastfeeding in girls. Longer breastfeeding was associated with lower early growth, while the associations with later growth are not in favour of a protective effect of breastfeeding on overweight. Early complementary feeding was associated with a higher BMI between 1 and 5 years. Children with longer breastfeeding and later initiation to complementary feeding had lower growth parameters in the first year, but this trend was not systematically confirmed for later growth parameters.

Finally, in a third part, the influence of the protein content of infant formulas on early growth was studied. This analysis is part of an exploration of mechanisms explaining the links between early diet, including breastfeeding, and growth. High protein intake in the first year of life appeared associated with higher growth. This latest analysis confirmed a positive gradient between protein content of infant formulas on the market and early growth: the higher the protein content of the infant formula consumed at 4 months was, the higher the growth parameters between 6 and 18 months were (weight-, height- and BMI-for-age z-scores).

Together, these analyses showed the effect of early feeding practices on childhood growth. Early complementary food introduction and high protein content in infant formula are associated with higher early growth. The associations between breastfeeding and growth are more heterogeneous and are not systematically in favour of a protective effect of breastfeeding on the risk of overweight.

# Remerciements

---

Ce manuscrit est l'occasion de prendre le temps de remercier formellement mais surtout sincèrement toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à ce travail.

En tout premier lieu je tiens à remercier profondément Blandine de Lauzon-Guillain, ma directrice de thèse, pour m'avoir initié à la recherche en master 2 puis m'avoir accompagné, guidé et formé au métier de chercheuse tout au long de mon doctorat. Son accompagnement a toujours respecté et intégré les différents aspects de ma vie professionnelle et personnelle et pour cela je l'en remercie. Sa disponibilité et son soutien ont été sans faille et cela m'a permis de traverser ces années de travail avec une certaine sérénité face aux différents événements et étapes de la vie d'une doctorante. Je suis reconnaissante pour l'expérience professionnelle que j'ai vécu grâce à elle.

Je souhaite également remercier l'équipe EARoH dont j'ai fait partie pendant ces quelques années. Je remercie tous les membres de cette équipe pour les partages formels ou informels, professionnels ou personnels que nous avons pu avoir au cours des réunions d'équipe, des réunions bibliographie, des déjeuners dedans ou dehors, des congrès et autres lieux virtuels où nous nous retrouvons. Ainsi je remercie personnellement Marie Aline, Patricia, Sandrine, Edith, Sabine, Jonathan, Muriel, Barbara. Je remercie aussi celles et ceux qui ne sont plus dans l'équipe mais qui m'ont marqué par leur présence comme Anne, Faryal, Maxime, Eve, Déborah. Je n'oublie pas les doctorantes et post doctorantes avec qui j'ai beaucoup partagé également et dont la plupart compte maintenant parmi mes amies : Morgane qui m'a accueilli merveilleusement quand j'ai débuté ma thèse, Camille qui m'a soutenue et conseillé à tout point de vue tout au long de ce voyage professionnel, Aminata qui m'a expliqué patiemment tout ce que je ne comprenais pas en statistiques et en modélisation, Sabine avec qui j'ai partagé le stress des premiers TD de PACES, Claire pour nos appels quotidiens pendant le confinement qui m'ont aidé à garder le cap et la motivation pendant cette période particulière, Alexandra pour nos échanges de photos qui donnent le sourire, Moufidath pour la bonne humeur qu'elle partage sans

modération, Gael avec qui j'ai partagé joyeusement mon bureau quelques semaines. Je tiens à remercier aussi toutes les personnes qui font (ou ont fait) partie de l'équipe que j'ai pu rencontrer et qui ont participé à l'ambiance agréable dans l'équipe, je pense à Camille, Lucinda, Lorraine, Courtney, Méléa, Wenlun, Shuai, Mihyeon, les deux Marions, Cécilia, Manel, les deux Paulines.

Je remercie les doctorants et doctorantes que j'ai rencontré grâce à l'école doctorale, notamment à Saint Malo, et au réseau des doctorants en santé publique de l'EHESP. Je pense en particulier à Hélène pour nos rires et nos échanges, à Amanda et Margaux pour l'aventure de l'organisation d'un séminaire que nous avons partagé.

Je tiens à remercier très spécifiquement une personne qui semble faire le lien entre toutes les dimensions de ma vie professionnelle et personnelle qui est Manik. Je la remercie pour m'avoir mise en contact à Blandine pour mon stage de m2, point de départ d'une longue aventure, pour m'avoir mise en contact avec la maternité des Lilas où j'ai travaillé des années et je la remercie encore plus pour avoir été l'amie qu'elle est depuis toutes ces années.

En dehors du champ professionnel, je tiens à remercier mes parents, Bernard et Maryse, mes sœurs, Andréa, Léa, Elodie pour leurs encouragements tout au long du chemin. Grâce à eux, je me suis lancée dans ce défi professionnel, j'ai poursuivi malgré les turbulences qui ont eu lieu, et finalement j'ai pu découvrir le plaisir que j'avais à faire ce métier de chercheuse au moins autant que celui d'être sage-femme.

Pour finir, je tiens à remercier tendrement Aghilès, pour son soutien, ses avis critiques, ses relectures et sa présence inconditionnelle, et Adel pour avoir merveilleusement bouleverser ma vie simplement en venant au monde.

# Sommaire

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Chapitre I. Introduction générale</b>   | <b>16</b> |
| <b>I. Concept de DOHAD</b>   | <b>17</b> |
| 1. Naissance du concept  | 17        |
| 2. Le concept de programmation appliqué à la nutrition                                   | 19        |
| 3. Alimentation infantile et santé future  | 20        |
| a. Allaitement : épidémiologie et effets sur la santé                                    | 20        |
| ➤ Effets à court terme   | 21        |
| ➤ Effets à long terme  | 22        |
| b. Recommandations sur l'alimentation infantile  | 23        |
| <b>II. Allaitement et croissance</b>   | <b>25</b> |
| 1. Allaitement et risque de surpoids ou d'obésité  | 25        |
| 2. Allaitement et croissance   | 27        |
| 3. Allaitement et adiposité  | 29        |
| 4. PROBIT : un essai d'intervention sur la promotion de l'allaitement                    | 30        |
| a. Présentation de l'essai   | 30        |
| b. Résultats de l'essai PROBIT concernant la croissance                                  | 31        |
| <b>III. Apport en protéines et croissance</b>  | <b>34</b> |
| 1. CHOP : un essai d'intervention sur la teneur en protéines des préparations infantiles | 34        |
| a. Présentation de l'essai   | 34        |
| b. Résultats de l'essai CHOP concernant la croissance                                    | 35        |
| 2. Évolution de la réglementation des préparations infantiles                            | 37        |
| 3. Etat de la littérature sur la teneur en protéines des préparations infantiles         | 37        |
| <b>IV. Diversification alimentaire et croissance</b>                                     | <b>39</b> |
| 1. Age à la diversification et croissance  | 39        |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 2.                                       | Apports nutritionnels pendant la diversification et croissance  | 40        |
| <b>V.</b>                                | <b>Objectifs</b>  | <b>42</b> |
| <b>Chapitre II. Matériel et méthodes</b> |   | <b>44</b> |
| <b>I.</b>                                | <b>Présentation des cohortes</b>  | <b>45</b> |
| 1.                                       | Etude des Déterminants pré et postnatals précoces du développement et de la santé de l'Enfant<br>(EDEN) | 45        |
| a.                                       | Objectif et recrutement   | 45        |
| b.                                       | Aspects éthiques et réglementaires  | 45        |
| c.                                       | Financement de l'étude  | 46        |
| d.                                       | Organisation du suivi   | 46        |
| 2.                                       | Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE)   | 47        |
| a.                                       | Objectifs et recrutement  | 47        |
| b.                                       | Aspects éthiques et réglementaires  | 48        |
| c.                                       | Financement de l'étude  | 48        |
| d.                                       | Organisation du suivi   | 49        |
| <b>II.</b>                               | <b>Données alimentaires</b>   | <b>50</b> |
| 1.                                       | Modalités de recueil  | 50        |
| a.                                       | EDEN  | 50        |
| b.                                       | ELFE  | 51        |
| 2.                                       | Allaitement   | 52        |
| 3.                                       | Préparations infantiles   | 52        |
| 4.                                       | Diversification alimentaire   | 53        |
| 5.                                       | Identification de profils de pratiques d'alimentation   | 54        |
| a.                                       | EDEN  | 55        |
| b.                                       | ELFE  | 57        |
| <b>III.</b>                              | <b>Données de croissance</b>  | <b>57</b> |
| 1.                                       | Modalités de recueil  | 57        |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| a.   | EDEN _____   | 57         |
| b.   | ELFE _____   | 58         |
| 2.   | Modélisation des courbes individuelles de croissance _____                     | 58         |
| 3.   | Z-scores des variables anthropométriques _____                                 | 59         |
| 4.   | Pic d'adiposité et rebond d'adiposité _____                                    | 60         |
| <b>IV.</b>   | <b>Représentativité des données _____</b>                                      | <b>61</b>  |
| 1.   | Population incluse _____   | 61         |
| 2.   | Attrition _____  | 62         |
| a.   | EDEN _____   | 62         |
| b.   | ELFE _____   | 62         |
| <b>Chapitre III. Caractérisation des pratiques d'alimentation précoce _____</b>      |  | <b>64</b>  |
| <b>I.</b>  | <b>Introduction _____</b>  | <b>66</b>  |
| <b>II.</b>   | <b>Résumé de l'article _____</b>   | <b>67</b>  |
| <b>III.</b>  | <b>Article publié _____</b>  | <b>72</b>  |
| <b>IV.</b>   | <b>Conclusion _____</b>  | <b>102</b> |
| <b>Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant _____</b> |  | <b>103</b> |
| <b>I.</b>  | <b>Introduction du chapitre _____</b>  | <b>105</b> |
| <b>II.</b>   | <b>Pratiques d'alimentation précoce et croissance dans l'étude EDEN _____</b>  | <b>106</b> |
| 1.   | Bilan des résultats sur les mesures anthropométriques entre 0 et 5-6 ans _____ | 106        |
| 2.   | Etude du pic et du rebond d'adiposité _____                                    | 108        |
| a.   | Résumé de l'article _____  | 108        |
| b.   | Article en révision _____  | 109        |
| c.   | Analyse supplémentaire : étude du rebond d'adiposité précoce _____             | 139        |
| <b>III.</b>  | <b>Pratiques d'alimentation précoce et croissance dans l'étude ELFE _____</b>  | <b>140</b> |
| 1.   | Matériel et méthodes _____   | 140        |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| a.   | Variables utilisées _____  | 140        |
| b.   | Sélection de la population _____   | 140        |
| c.   | Analyses statistiques _____  | 141        |
| 2.   | Résultats _____  | 143        |
| a.   | IMC à 1,3 et 5 ans _____   | 143        |
| b.   | Pic et rebond d'adiposité _____  | 146        |
| c.   | Analyses non ajustées _____  | 149        |
| ➤  | IMC à 1, 3 et 5 ans _____  | 149        |
| ➤  | Pic et rebond d'adiposité _____  | 150        |
| <b>IV.</b>   | <b>Discussion</b> _____  | <b>151</b> |
| 1.   | Synthèse et comparaison des résultats dans les deux cohortes _____                   | 151        |
| 2.   | Lien avec les données de la littérature _____  | 154        |
| <b>V.</b>  | <b>Conclusion</b> _____  | <b>156</b> |
| <b>Chapitre V. Teneur en protéines des préparations infantiles et croissance précoce</b> _____ |  | <b>157</b> |
| <b>I.</b>  | <b>Introduction</b> _____  | <b>159</b> |
| <b>II.</b>   | <b>Résumé de l'article</b> _____   | <b>160</b> |
| <b>III.</b>  | <b>Article publié</b> _____  | <b>161</b> |
| <b>IV.</b>   | <b>Analyses supplémentaires</b> _____  | <b>175</b> |
| 1.   | Apports en protéines par la diversification et par les préparations infantiles _____ | 176        |
| 2.   | Différences d'apports en protéines selon l'âge à la diversification _____            | 176        |
| <b>V.</b>  | <b>Conclusion</b> _____  | <b>177</b> |
| <b>Chapitre VI. Discussion générale</b> _____  |  | <b>179</b> |
| <b>I.</b>  | <b>Synthèse et interprétation des principaux résultats</b> _____                     | <b>180</b> |
| 1.   | Profils de pratiques d'alimentation précoce _____                                    | 180        |
| 2.   | Pratiques d'alimentation et croissance _____   | 181        |

|   |            |
|---|------------|
| 3. Protéines et croissance _____  | 182        |
| <b>II. Plausibilité des résultats _____</b>   | <b>183</b> |
| <b>III. Forces et limites _____</b>   | <b>188</b> |
| 1. Diversité des données _____  | 188        |
| 2. Généralisation des résultats _____   | 188        |
| 3. Complémentarité entre les cohortes _____   | 189        |
| 4. Méthodologie utilisée _____  | 190        |
| <b>IV. Perspectives _____</b>   | <b>191</b> |
| 1. La promotion de pratiques d'alimentation précoce saines _____  | 191        |
| a. Allaitement _____  | 191        |
| b. La diversification alimentaire _____   | 194        |
| 2. Perspectives de recherche _____  | 195        |
| a. Effet modérateur des pratiques alimentaires sur le lien entre caractéristique<br>socio-démographiques et obésité _____ | 195        |
| b. Susceptibilité génétique à l'obésité et allaitement _____  | 196        |
| c. Réplication des analyses dans une population différente socioéconomiquement _____                                      | 197        |
| d. Evaluation des autres composants des préparations infantiles sur la croissance _____                                   | 198        |
| <b>V. Conclusion _____</b>  | <b>199</b> |
| <b>Références bibliographiques _____</b>  | <b>201</b> |
| <b>Annexes _____</b>  | <b>218</b> |
| <b>I. Extrait des auto-questionnaires EDEN _____</b>  | <b>219</b> |
| <b>II. Extrait de l'enregistrement alimentaire EDEN _____</b>   | <b>222</b> |
| <b>III. Extrait du questionnaire semi-fréquentiel ELFE _____</b>  | <b>225</b> |

# Listes des tableaux et figures

## Liste des figures

|  |     |
|--|-----|
| <i>Figure 1 Schéma emprunté à Koletzko et al., 2009.</i>   | 36  |
| <i>Figure 2 Objectifs de la thèse.</i>   | 43  |
| <i>Figure 3 Collecte des données dans la cohorte EDEN.</i>   | 46  |
| <i>Figure 4 Collecte des données dans la cohorte ELFE.</i>   | 49  |
| <i>Figure 5 Courbe de l'IMC pour les filles de 1 mois à 18 ans du carnet de santé.</i>   | 60  |
| <i>Figure 6 Différents lots de variables incluses dans les analyses.</i>   | 68  |
| <i>Figure 7 Représentation graphique des coefficients obtenus par ACP d'une sélection de variables du lot B.</i>   | 69  |
| <i>Figure 8 Représentation graphique des 5 groupes d'individus identifiés par CAH avec le lot B de variables.</i>  | 70  |
| <i>Figure 9 Associations entre les profils d'ACP ou la durée de l'allaitement et les IMC à 1, 3 et 5 ans.</i>  | 107 |
| <i>Figure 10 Associations entre les profils d'ACP et la durée de l'allaitement et la variations d'IMC sur les intervalles 0-1 an, 1-3ans et 3-5 ans.</i> | 108 |
| <i>Figure 11 Sélection des différentes populations d'étude selon la variable explicative et la variable à expliquer.</i>                                 | 141 |
| <i>Figure 12 Apport total en protéines à 8 et 12 mois selon l'âge au début de la diversification.</i>  | 177 |

## Liste des tableaux

|  |     |
|--|-----|
| <i>Tableau 1 Caractéristiques des trois profils retenus dans l'analyse en composante principale.</i>   | 56  |
| <i>Tableau 2 Comparaison des caractéristiques des femmes incluses dans les études EDEN et ELFE avec les ENP de 2003 et 2010.</i>                 | 62  |
| <i>Tableau 3 Médianes et quartiles extrêmes des différentes composantes principales au sein de chaque groupe d'individus identifiés par CAH.</i> | 71  |
| <i>Tableau 4 Associations entre les pratiques d'alimentation précoce et le rebond d'adiposité précoce.</i>                                       | 139 |
| <i>Tableau 5 Associations entre la durée d'allaitement, l'âge à la diversification alimentaire et l'IMC entre 1 et 5 ans.</i>                    | 144 |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Tableau 6 Associations entre l'appartenance aux groupes d'individus identifiés par CAH selon leurs pratiques d'alimentations précoces et l'IMC entre 1 et 5 ans (n=6552).....</b>                                 | <b>145</b> |
| <b>Tableau 7 Associations entre les variables de profils de l'ACP et l'IMC à 1,3 et 5 ans (n=6552). ....</b>   | <b>146</b> |
| <b>Tableau 8 Associations entre la durée de l'allaitement, l'âge au début de la diversification et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.....</b>   | <b>147</b> |
| <b>Tableau 9 Associations entre l'appartenance aux groupes d'individus identifiés par CAH selon leurs pratiques d'alimentations précoces et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité. ....</b>             | <b>148</b> |
| <b>Tableau 10 Associations entre les variables de profils de l'ACP et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.....</b>  | <b>148</b> |
| <b>Tableau 11 Associations entre la durée d'allaitement, l'âge à la diversification alimentaire et l'IMC entre 1 et 5 ans.....</b>   | <b>149</b> |
| <b>Tableau 12 Associations entre l'appartenance aux groupes d'individus identifiés par CAH selon leurs pratiques d'alimentations précoces ou les profils issus de l'ACP et l'IMC entre 1 et 5 ans (n=6552). ....</b> | <b>150</b> |
| <b>Tableau 13 Associations entre la durée de l'allaitement, l'âge au début de la diversification et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.....</b>  | <b>150</b> |
| <b>Tableau 14 Associations entre l'appartenance aux groupes identifiés par CAH et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité. ....</b>   | <b>151</b> |
| <b>Tableau 15 Associations entre les profils d'ACP et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.....</b>  | <b>151</b> |
| <b>Tableau 16 Associations entre l'appartenance à une trajectoire de teneur en protéines et le z-score de l'IMC à 6, 12 et 18 mois. ....</b>   | <b>175</b> |
| <b>Tableau 17 Apports en protéines à 4 mois et croissance entre 6 et 18 mois, selon l'origine des protéines (n=340). ....</b>  | <b>176</b> |

# Chapitre I. Introduction générale

---

## I. Concept de DOHAD

Le concept des origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte (« *developmental origins of health and disease* », DOHAD) met en avant le début de la vie comme une période critique de vulnérabilité ayant des conséquences pour le reste de la vie (Charles et al., 2016). Ce concept a été élaboré d'abord dans le cadre des maladies cardio-métaboliques mais ensuite élargit à un large spectre de maladies chroniques.

### 1. Naissance du concept

Les premières études à l'appui de l'hypothèse DOHAD ont été publiées à la fin des années 1980 (Barker & Osmond, 1986; Barker et al., 1989). La première étude s'est intéressée à 1586 hommes nés dans une maternité à Sheffield entre 1907 et 1925 (Barker & Osmond, 1986). Cette étude a montré que les taux de mortalité par maladies cardiovasculaires étaient inversement associés au poids, au périmètre crânien et à l'indice pondéral à la naissance. Les auteurs ont également comparé, par zone géographique, les taux de mortalité par cardiopathies ischémiques chez l'adulte et les taux de mortalité infantile plusieurs décennies auparavant (comparaisons de plusieurs zones géographiques réparties sur toute l'Angleterre et le Pays de Galles). Une forte corrélation a été retrouvée entre ces deux taux de mortalité avec des résultats stables dans les deux sexes, dans différents groupes d'âges et différentes zones géographiques. Ces résultats suggèrent qu'un environnement défavorable au début de la vie, caractérisé par une mortalité infantile élevée ou un poids de naissance plus faible, est associé à un taux de mortalité plus élevé à l'âge adulte. Cette étude écologique ne permet pas de conclure à un lien de causalité entre les facteurs associés à la mortalité infantile et les cardiopathies ischémiques. Néanmoins, les auteurs soulignent que les variations géographiques d'autres facteurs de risque connus des cardiopathies ischémiques comme les apports en lipides et le stress psycho-social ne présentent pas autant de similarité avec la mortalité par cardiopathies ischémiques que celle la mortalité infantile 50 ans auparavant. De même, les auteurs ont également rapporté que la

distribution géographique du goitre nodulaire toxique des années 1980 était associée à la prévalence des carences en iode 60 ans plus tôt et non à celle des années 1980.

La seconde étude est une cohorte rétrospective de 5654 hommes nés dans le Hertfordshire en 1911-1930, une région prospère du Royaume-Uni avec un taux de maladie ischémique cardiaque 18% inférieure à la moyenne nationale (Barker et al., 1989). Dans cette région, le taux de mortalité par maladie coronarienne était près de trois fois plus élevé chez les hommes qui pesaient moins de 8,2 kg à l'âge de 1 an que chez ceux qui pesaient plus de 12,3 kg. Par ailleurs, des taux de mortalités plus élevés par cardiopathie ischémique, maladie pulmonaire obstructive chronique et mortalité toutes causes ont été retrouvés parmi les hommes ayant eu un poids à 1 an parmi les plus faibles.

Un poids de naissance plus faible étant probablement le reflet d'une sous-nutrition pendant la période foetale, et le poids à 1 an celui de l'alimentation de la première année de vie, ces résultats suggèrent que l'état nutritionnel périnatal pourrait influencer les maladies de l'adulte (Barker et al., 1993). En fonction de la période considérée, l'impact de la nutrition pourrait être différent. La sous-nutrition a également des effets différents selon le trimestre de grossesse auquel elle survient. Cette hypothèse a été largement étudiée à partir des données issues de la grande famine hollandaise pendant la seconde guerre mondiale (Bleker et al., 2021). Les enfants exposés à la famine en début de grossesse (ou non exposés) avaient un poids, une taille et un périmètre crânien à la naissance plus élevés que ceux exposés à la famine aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (Ravelli et al., 1998). Cette sous-nutrition impacterait également le processus de placentation, avec un placenta moins fonctionnel chez les bébés exposés à la famine en milieu de grossesse, ce qui impacte le poids de naissance (Roseboom et al., 2011). De nombreuses publications ont permis de montrer que l'exposition à la famine pendant la grossesse était associée à un risque plus élevé d'obésité à l'âge de 50 ans (chez les femmes uniquement) (Ravelli et al., 1999), d'intolérance au glucose, de diabète de type 2 (de Rooij et al., 2006; Ravelli et al., 1998) et de maladies cardiovasculaires (Roseboom et al., 2000). Si les effets sur le poids de la naissance étaient plus marqués chez les enfants exposés à la

famine en fin de grossesse, les effets sur la santé future semblaient plus marqués chez les enfants exposés en début de grossesse (De Rooij et al., 2021). D'autres travaux (Metzger et al., 2008; Pedersen & Molsted-Pedersen, 1981) ont montré que l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse, provoquant une surnutrition fœtale, était également associée à des altérations de la croissance fœtale qui diffèrent selon la période d'exposition. Ainsi, une hyperglycémie maternelle intervenant en début de grossesse serait associée à une croissance fœtale plus faible (Pedersen & Molsted-Pedersen, 1981) tandis qu'une hyperglycémie intervenant en fin de grossesse serait associée à une croissance fœtale plus importante (Metzger et al., 2008).

De ces premières observations, le concept de « programmation » est né. Il correspond à une susceptibilité accrue engendrée par des expositions précoces comme la nutrition, les facteurs environnementaux, des médicaments ou encore le stress psychosocial. Les mécanismes épigénétiques tiennent une place importante dans l'explication du phénomène (Charles et al., 2016). L'épigénétique se définit comme l'étude des mécanismes qui régulent l'expression génique sans modification de la séquence de l'ADN. En effet, chaque individu a un patrimoine génétique fixe, mais son expression contrôlée par différents mécanismes comme la conformation des histones et du degré de méthylation de l'ADN (Weinhold, 2006). Des travaux ont montré que ces mécanismes épigénétiques sont fortement influencés par l'environnement nutritionnel, écologique, psycho-affectif, socio-économique de cette période des 1000 premiers jours de vie, allant de la conception aux 2 ans de l'enfant (Cooney et al., 2002; Saffery, 2014; Waterland & Michels, 2007; Weaver et al., 2004).

### 2. Le concept de programmation appliqué à la nutrition

Cette hypothèse a été confirmée par de nombreux travaux expérimentaux menés chez l'animal. Par exemple, des babouins recevant une alimentation plus calorique avant le sevrage (16<sup>ème</sup> semaine de vie) avaient un poids supérieur à ceux recevant une alimentation normale jusqu'à l'âge 5 ans, correspondant à l'âge adulte, bien que leur alimentation après le sevrage soit la même que celle des autres groupes (Lewis et al., 1986). Cette étude permet de souligner, sans en explorer les mécanismes

sous-jacents, l'effet d'une exposition nutritionnelle transitoire au début de la vie et ses conséquences pendant plusieurs années. Plus généralement, de nombreuses études ont montré, dans des modèles animaux, l'effet de la nutrition au début de la vie sur le taux de lipides sanguins, la pression artérielle, la masse grasse, l'athérosclérose, les capacités d'apprentissage à l'âge adulte ou en encore l'espérance de vie (Hahn, 1984; Lewis et al., 1986; Smart, 1986).

Chez l'Homme, les travaux d'Alan Lucas, au début des années 1980, ont montré que la nutrition précoce, à un stade critique ou sensible du développement du cerveau, pouvait avoir des conséquences à long terme sur les capacités cognitives des nouveau-nés prématurés. Ainsi, les nourrissons prématurés nourris avec une préparation infantile enrichie en protéines, lipides, oligoéléments et vitamines avaient de meilleurs scores de Quotient intellectuel (QI) global et de QI verbal à l'âge de 7,5-8ans par rapport à des nourrissons prématurés nourris avec des préparations infantiles standards (Lucas et al., 1998). Néanmoins, des études plus récentes menées chez le nourrisson prématuré suggèrent que la consommation de préparations enrichies, si elle favorise la croissance et le neurodéveloppement, est également associée à un risque accru de résistance à l'insuline et de tension artérielle élevée plus tard dans la vie (Singhal et al., 2001; Singhal et al., 2003). La résistance à l'insuline serait plus importante chez les nourrissons prématurés avec une croissance accélérée au cours des deux premières semaines par rapport aux nourrissons prématurés avec une croissance précoce correspondant au taux de croissance intra-utérine (Lucas, 2005). Ces éléments suggèrent un rôle clé de la croissance précoce dans le lien entre alimentation précoce et santé cardiovasculaire ultérieure, connu sous le nom de « *postnatal growth acceleration hypothesis* » (Lucas, 2005; Singhal & Lucas, 2004).

### 3. Alimentation infantile et santé future

#### a. Allaitement : épidémiologie et effets sur la santé

Une revue globale sur les bénéfices de l'allaitement sur la santé de la mère et de l'enfant a été publiée en 2016 (Victora et al., 2016) ; elle synthétise les travaux de plusieurs revues systématiques mandatées

par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Cette revue présente également un état des lieux de l'allaitement dans 127 pays sur 139 à niveau intermédiaire ou faible, et 37 pays à haut niveau de revenus sur 75. Les indicateurs étudiés étaient l'initiation précoce de l'allaitement, le taux d'allaitement exclusif chez les enfants de moins de 6 mois, le taux d'allaitement chez les enfants âgés de 12 à 15 mois et chez ceux âgés de 20 à 23 mois. A l'exception de l'indicateur concernant l'initiation précoce de l'allaitement, les taux d'allaitement étaient plus faibles dans les pays avec des revenus plus élevés.

Dans les pays à haut niveau de revenus, les femmes ayant un niveau d'études et des revenus plus élevés allaitent plus souvent que celles ayant un niveau d'études et des revenus plus faibles (Victora et al., 2016). A l'inverse dans les pays à niveau de revenus intermédiaire ou faible, ce sont les femmes ayant un niveau de revenus le plus faible qui allaitent plus souvent.

### ➤ Effets à court terme

Le bénéfice de l'allaitement le plus clairement établi est celui portant sur la mortalité d'origine infectieuse avec un risque de décès d'origine infectieuse plus faible chez les enfants allaités exclusivement dans les pays à niveau intermédiaire ou faible de revenus (Sankar et al., 2015). Cependant, l'effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis de ce risque est plus marqué dans les premiers mois de vie. Dans les pays à haut niveau, l'allaitement serait associé à un risque plus faible de mort subite du nourrisson ainsi que d'entérocolite nécrosante (maladie associée à un taux de mortalité élevé) (Victora et al., 2016).

Concernant les maladies infectieuses, l'allaitement est associé à un risque plus faible de diarrhée et d'infections respiratoires ainsi que d'admissions à l'hôpital pour ces indications (Horta & Victora, 2013). Dans les pays à haut niveau de revenus, l'allaitement est associé à un risque plus faible d'otite moyenne aiguë chez les enfants de moins de deux ans (Bowatte et al., 2015).

Concernant les maladies allergiques, une revue systématique récente relève que l'allaitement est associé à un risque plus faible d'asthme dans l'enfance avec un niveau de preuve considéré comme

modéré (Gungor et al., 2019b). Le niveau de preuve pour les allergies alimentaires, la rhinite allergique ou la dermatite atopique est considéré faible et suggère l'absence d'association avec l'allaitement (Gungor et al., 2019b).

Enfin, concernant la santé dentaire, les enfants allaités plus de 12 mois auraient 2 à 3 fois plus de risques d'avoir des caries avant 6 ans et ce risque serait bien supérieur si les tétées sont fréquentes ou nocturnes cependant les études incluses ne tenaient pas compte des facteurs de confusion comme la consommation d'aliments sucrés et des pratiques associées à l'hygiène bucco-dentaire (Tham et al., 2015).

### ➤ Effets à long terme

Lorsque l'on considère les risques cardio-métaboliques, la méta-analyse de Horta n'a pas mis en évidence de lien entre l'allaitement et la tension artérielle diastolique, systolique ou le cholestérol total à l'âge adulte (Horta et al., 2015b). Par contre, elle retrouve un risque plus faible de diabète de type 2 à l'âge adulte chez les enfants allaités par rapport aux enfants qui n'ont jamais été allaités (Horta et al., 2015b). Cependant, lorsque la méta-analyse est restreinte aux trois études de bonne qualité, l'association n'est plus significative. De manière similaire, une revue systématique récente conclue que le niveau de preuve est limité pour les liens entre l'allaitement et le risque de diabète de type 2 (Gungor et al., 2019a). Cette même revue systématique conclut que l'allaitement est associé à un risque plus faible de diabète de type 1 et n'est pas associé aux marqueurs intermédiaires du diabète de type 2 (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, résistance à l'insuline, incidence et prévalence du prédiabète) avec un niveau de preuve faible (Gungor et al., 2019a).

Enfin, les capacités cognitives seraient plus élevées, avec de meilleurs scores de développement, chez les enfants et les adolescents en cas d'allaitement (Horta et al., 2018; Horta et al., 2015a).

Les liens entre l'allaitement et le surpoids ou l'obésité, ou la croissance en général, seront présentés spécifiquement dans une partie dédiée.

Au total, l'allaitement permettrait d'éviter plus de 820 000 décès d'enfants de moins de 5 ans s'il était correctement exécuté dans le monde (Victora et al., 2016).

### b. [Recommandations sur l'alimentation infantile](#)

L'OMS utilise plusieurs définitions de l'allaitement (World Health Organization, 2008) :

- Initiation de l'allaitement, en anglais « *breastfeeding initiation* » ou « *ever breastfeeding* » : l'enfant a reçu au moins une fois du lait maternel ;
- Allaitement exclusif : l'enfant ne consomme que du lait maternel ; les solutions de réhydratation orale, les médicaments ou vitamines et minéraux (sous forme de sirops, gouttes) peuvent être consommés ;
- Allaitement prédominant : l'enfant ne consomme que du lait maternel ou certains liquides autorisés (eau, boissons à base d'eau, jus de fruits) ; il ne consomme pas de préparation infantile ou d'autres aliments liquides ; les solutions de réhydratation orale, les médicaments ou vitamines et minéraux (sous forme de sirops, gouttes) peuvent être consommés ;
- Allaitement avec diversification alimentaire : l'enfant reçoit du lait maternel, quel que soit son degré d'exclusivité, et la diversification alimentaire a débuté ;
- Allaitement toutes définitions confondues, en anglais « *any breastfeeding* » : l'enfant reçoit du lait maternel et aucune distinction n'est faite en fonction des autres liquides ou aliments consommés.

Concernant l'allaitement, toutes les instances internationales recommandent la pratique de l'allaitement avec des durées recommandées très proches découlant des bénéfices identifiés notamment pour la prévention de la mortalité infantile. En effet, au niveau mondial, depuis 2001, l'OMS recommande un allaitement exclusif jusqu'à 6 mois et qui peut être poursuivi en parallèle de la diversification alimentaire jusqu'à 2 ans voire plus afin d'atteindre une croissance, une santé et un développement optimaux (World Health Organization, 2001, 2020). Dans la version européenne des recommandations de l'OMS, publiée en 2003, il est indiqué que tous les enfants devraient être allaités

exclusivement de la naissance jusqu'à 6 mois, ou au moins jusqu'à 4 mois (Michaelsen, 2003). En parallèle de la diversification alimentaire, le lait maternel devrait rester une des sources principales de l'alimentation jusqu'à 1 an. Dans ces recommandations, l'OMS considère que, lorsque l'allaitement n'est pas possible, l'utilisation de préparations infantiles (préparations pour nourrissons ou « laits 1<sup>er</sup> âge » jusqu'à 4-6 mois, préparations de suite ou « laits 2<sup>ème</sup> âge » à partir de la diversification alimentaire) est une « alternative satisfaisante ». Néanmoins, il souligne que ces préparations infantiles ne possèdent pas les composants bioactifs présents dans le lait maternel et que la qualité de leurs lipides et de leurs protéines pourrait ne pas être optimale pour les besoins de l'enfant.

Cette recommandation a été reprise en 2009 par l'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) pour les enfants en bonne santé, nés à terme, vivant en Europe et conclut que l'allaitement exclusif jusqu'à environ 6 mois est un objectif souhaitable (ESPGHAN Committee on Nutrition et al., 2009). Au niveau de la France, les recommandations européennes de l'OMS sont reprises par le Programme National Nutrition Santé (PNNS) de 2007 qui recommande d'allaiter son enfant, idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois révolus et au moins jusqu'à l'âge de 4 mois, si possible de façon exclusive (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2007). Ces recommandations ont été reprises en 2020 dans la mise à jour des repères nutritionnels pour les enfants de 0-36 mois par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) (Haut Conseil de la santé publique, 2020).

Concernant la diversification alimentaire, qui correspond à l'introduction des aliments ou boissons autres que le lait maternel ou les préparations infantiles, l'OMS-Europe recommande, en cohérence avec les recommandations sur l'allaitement exclusif, de débiter la diversification alimentaire à partir de 6 mois ou un peu plus tôt pour les enfants ayant besoin d'une diversification alimentaire plus précoce, mais jamais avant 4 mois (Michaelsen, 2003). L'ESPGHAN a émis des recommandations similaires en 2017 : la diversification ne doit pas être débutée avant 4 mois (17 semaines) et ne doit pas retardée après 6 mois (26 semaines) (Fewtrell et al., 2017). Les nouvelles recommandations du

HCSP soulignent que la diversification alimentaire ne doit pas débuter avant l'âge de 4 mois révolus mais ne doit pas être retardée au-delà de 6 mois révolus (Haut Conseil de la santé publique, 2020).

### II. Allaitement et croissance

Le bilan des connaissances sur les relations entre l'allaitement et la croissance repose sur les dernières revues systématiques et méta-analyses disponibles, complétées par les articles publiés après ces revues systématiques ou qui apportent des compléments d'information sur la question de recherche traitée.

#### 1. Allaitement et risque de surpoids ou d'obésité

De nombreuses revues systématiques sont disponibles sur les liens entre l'allaitement et le risque de surpoids ou d'obésité. J'ai choisi de présenter en détail celle mandatée par l'OMS (Horta et al., 2015b) qui inclut le plus grand nombre d'étude et présente de nombreuses analyses de sensibilité. Cette méta-analyse, portant sur les données de 105 études, montre que l'allaitement est associé négativement au risque de surpoids ou d'obésité avec un OR = 0,74 [0,70 ; 0,78] (Horta et al., 2015b).

Des analyses par sous-groupes ont été menées séparant les études selon l'âge considéré (1-9 ans, 10-19 ans, >20 ans), la taille de l'étude (<500 sujets, 500-1499 sujets, >1500 sujets), l'année de naissance des sujets (<1980 ou >1980), le délai entre l'allaitement et le moment de sa collecte (<3 ans ou >3 ans), l'ajustement sur des facteurs de confusion (aucun, socioéconomiques uniquement, +caractéristiques de naissance, +caractéristiques anthropométriques parentales), le contexte du pays (pays à haut niveau de revenus, pays à niveau de revenus intermédiaire/faible), la définition utilisée pour l'allaitement (allaité oui/non, durée de l'allaitement, durée de l'allaitement exclusif). Ces analyses par sous-groupe retrouvent toutes une association négative entre l'allaitement et le risque de surpoids/obésité. En particulier, dans le sous-groupe des 11 études de plus de 1500 participants avec un ajustement complet et un biais de mémoire faible (rappel de moins de 3 ans), la force de l'association entre allaitement et surpoids/obésité est plus faible mais reste significative avec un OR=0,97 [0,76-0,99].

L'association est plus marquée à l'adolescence qu'à l'âge adulte. Le nombre d'études incluses dans la méta-analyse est très variable selon la catégorie d'âge considérée (de 14 à 74 études) ce qui rend la comparaison des résultats selon la catégorie d'âge difficile. Les différences d'effet observées peuvent être liées aux différences entre les études plutôt qu'à une différence entre les catégories d'âge. Une des limites de cette méta-analyse est l'impossibilité d'évaluer pour une même étude le lien entre allaitement et surpoids/obésité à différents âges de la vie.

Il semble exister un gradient dans la force de l'association selon la durée et le degré d'exclusivité de l'allaitement, avec des associations plus faibles lorsque seule l'initiation de l'allaitement est considérée et des associations plus fortes lorsque la durée d'allaitement exclusif est considérée. Ces différences dans la force des associations suggèrent une relation dose-effet.

La prise en compte des différents facteurs de confusion (incluant les caractéristiques sociodémographiques des familles et la corpulence des parents) diminue la force de l'association retrouvée, mais celle-ci reste significative quel que soit le niveau de prise en compte des facteurs de confusion. De plus, le fait que l'association soit retrouvée à la fois dans les pays à haut niveau de revenus et dans les pays à niveau de revenus intermédiaire ou faible suggère qu'elle n'est pas expliquée uniquement par l'association entre l'allaitement et le niveau socioéconomique des familles. En effet, dans les pays à niveau de revenus intermédiaire ou faible, l'allaitement est associé négativement avec le statut socioéconomique des familles (Fall et al., 2011) alors qu'un lien inverse est observé dans les pays à niveau de revenus élevé.

Même si les auteurs ont considéré un effet période en considérant séparément les études menées avant 1980 et après 1980, cette séparation n'est pas très précise et ne permet sans doute pas d'évaluer l'impact potentiel des différentes évolutions temporelles en lien avec l'allaitement et les préparations infantiles. En effet, au cours des dernières décennies, l'alimentation des enfants non exclusivement allaités a beaucoup évolué. Les sujets incluent dans le « groupe contrôle » des études menées en 1990 ont donc une alimentation différente de ceux du « groupe contrôle » des études menées en 2010. De

plus concernant les enfants allaités, l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère étant associé à la composition du lait maternel (Armand et al., 2018), l'augmentation de l'IMC des femmes en âge de procréer et l'évolution de l'environnement obésogène ont sans doute un impact sur la composition du lait consommé par les enfants allaités. De plus, le groupe des enfants « non allaités » n'est pas clairement défini dans ces analyses. Une des problématiques retrouvées dans la littérature sur les effets de l'allaitement est à la fois la définition du groupe des enfants allaités mais la prise en compte de l'alimentation du groupe « contrôle » et l'homogénéité de ce groupe « contrôle » (Victora et al., 2016). Ainsi, même si le lien entre allaitement et surpoids/obésité est bien établi, il est nécessaire de poursuivre les études sur ce domaine afin de pouvoir évaluer l'impact de ces changements temporels.

### 2. Allaitement et croissance

En 2018, une revue non systématique a porté sur la croissance des 6 premiers mois des enfants allaités exclusivement par rapport à des enfants consommant des préparations infantiles (Giugliani, 2018). La dynamique de la croissance des enfants allaités est différente de celle des enfants nourris avec des préparations infantiles. En effet, la perte de poids dans les premiers jours qui suivent la naissance est plus faible chez les enfants allaités exclusivement. Puis le poids des enfants exclusivement allaités est plus élevé que celui des enfants non allaités jusqu'à l'âge de six mois environ bien que la vitesse de prise de poids après deux mois soit plus faible chez les nourrissons allaités. Les enfants non allaités prennent du poids et augmentent leurs IMC plus rapidement les 6 premiers mois que les enfants allaités (exclusivement ou de manière prédominante) (Dewey, 1998; Rebhan, Kohlhuber, Schwegler, Fromme, et al., 2009).

En 2019, une revue systématique s'est intéressée à l'association entre la durée de l'allaitement et la croissance jusqu'à 24 mois dans les études prospectives et les essais contrôlés randomisés (Patro-Golab et al., 2019). Au total, 13 études ont été considérées, 5 menées dans des pays développés et 8 dans des pays en développement. Dans les pays développés, une durée d'allaitement exclusif plus longue était associée à des paramètres anthropométriques plus faibles jusqu'à 1 an : gain de poids ou

de taille à 6 mois, poids-pour-âge et taille-pour-âge de 0 à 1 an, z-score du poids-pour-âge à 1 an (pas d'association pour le z-score de la taille-pour-âge à 1 an). Néanmoins, la durée de l'allaitement exclusif était peu associée au z-score de l'IMC-pour-âge à partir d'un an. Pour l'allaitement toutes définitions confondues, une durée d'allaitement plus courte était associée à un gain plus élevé de z-score de l'IMC-pour-âge entre 3 et 6 mois, aucune association n'était retrouvée après 6 mois. Le pic d'IMC est défini comme la valeur la plus haute de l'IMC et apparaît entre 6 et 12 mois dans la plupart des populations (Aris et al., 2017; Johnson et al., 2013; Silverwood et al., 2009). Il survenait plus tôt chez les enfants allaités plus longtemps et ils avaient une vitesse de croissance avant le pic plus faible que les enfants non allaités. Cette revue n'incluait qu'une seule étude menée dans un pays à faible niveau de revenus, et celle-ci ne retrouvait aucune association entre l'allaitement et la dynamique de la croissance avant 2 ans. Concernant l'allaitement toutes définitions confondues, une étude montrait que, parmi les enfants à risque d'obésité moyen ou élevé, ceux allaités moins longtemps (moins de 2 mois) avaient plus de risque de se retrouver dans une trajectoire d'accélération de croissance entre 0 et 24 mois que ceux allaités plus longtemps (plus de 4 mois) (Carling et al., 2015). D'une manière générale, dans cette revue systématique, quel que soit le paramètre anthropométrique étudié, l'allaitement (exclusif ou non) semble associé à une croissance plus lente jusqu'à 1 an, avec un effet dose, les associations étant plus fortes lorsque seul l'allaitement exclusif est considéré (Patro-Golab et al., 2019).

Une cohorte de naissance canadienne (CHILD) a permis d'étudier le lien entre la consommation de lait maternel et le poids et l'IMC à 1 an chez 2500 enfants nés à terme (Azad et al., 2018). L'originalité de cette étude est qu'elle permet de distinguer le lait maternel donné au biberon de celui donné directement au sein. Elle montre que les nourrissons recevant à 3 mois du lait maternel donné au biberon avaient des mesures anthropométriques à 1 an plus élevées ( $\beta_{\text{z-score de l'IMC à 1an}}=0,12$  [IC 95%=0,01-0,23]) que ceux allaités directement au sein (référence) mais plus faibles que ceux recevant des préparations infantiles (partiellement :  $\beta_{\text{z-score de l'IMC à 1an}}=0,28$  [IC 95%=0,16-0,39] ou exclusivement  $\beta_{\text{z-score de l'IMC à 1an}}=0,45$  [IC 95%=0,30-0,59]).

Peu d'études ont considéré la croissance plus tardive dans l'enfance. Dans une cohorte de naissance canadienne portant sur près de 6000 enfants, le lien entre l'allaitement et la croissance a été étudiée jusqu'à 10 ans (Eny et al., 2018). Les enfants allaités plus longtemps avaient jusqu'à 18 mois une vitesse de croissance et des z-scores d'IMC plus faibles que les enfants allaités moins longtemps. Puis cette tendance s'inverse pour la vitesse de croissance jusqu'à 36 mois. Les z-scores d'IMC continuent d'être significativement plus faibles chez les enfants allaités plus longtemps à 36 mois ( $\Delta=0,12$  [IC 95%=0,02-0,21]) et à 72 mois ( $\Delta=0,19$  [IC 95%=0,07-0,32]). A partir de 80 mois (environ 7 ans), les trajectoires des deux groupes se semblent plus être différentes.

**A la lumière de ces études observationnelles, l'allaitement semble associé à une croissance plus lente au début de la vie jusqu'à 2-3 ans.**

### 3. Allaitement et adiposité

En 2012, une revue systématique et méta-analyse a été réalisée afin d'étudier la composition corporelle d'enfants nés à terme et en bonne santé selon leur statut vis-à-vis de l'allaitement (Gale et al., 2012). Cette revue, comprenant 15 études et plus de 1000 nourrissons, a mis en évidence que les nourrissons non allaités avaient une masse maigre plus élevée entre 8 et 12 mois que les nourrissons allaités (différence à 12 mois de vie :  $\Delta_{12\text{mois}}=0,30$  kg [IC95%=0,13-0,48]). Les différences concernant la masse grasse au cours de cette période étaient plus complexes. Ainsi, la masse grasse à 3-4 et 6 mois des nourrissons non allaités était inférieure à celle de leurs homologues allaités alors qu'à 12 mois cet effet n'était plus apparent, avec une tendance à l'inversion et une masse grasse plus élevée chez les nourrissons non allaités.

**Au total, cette méta-analyse suggère que l'allaitement est associé à une composition corporelle différente notamment avec une masse maigre plus faible.**

#### 4. PROBIT : un essai d'intervention sur la promotion de l'allaitement

##### a. Présentation de l'essai

L'allaitement a été étudié principalement au travers d'études observationnelles pour des questions éthiques principalement. Ainsi, le seul essai contrôlé et randomisé dans ce domaine a porté sur la promotion de l'allaitement.

L'essai PROBIT est un essai multicentrique qui a eu lieu en Biélorussie avec une randomisation par grappes (Kramer et al., 2001). Une grappe correspondait à la maternité de l'hôpital et aux polycliniques qui en dépendaient. Les 16 sites tirés au sort dans le bras intervention recevaient une intervention basée sur l'initiative « Hôpital Ami des bébés » développée par l'OMS et le Fond des Nations unies pour l'enfance (UNICEF) (World Health Organization, 2018). Le groupe contrôle comprenait 15 sites et avec une poursuite des pratiques et politiques habituelles en matière d'alimentation des nourrissons et de promotion de l'allaitement. Cette intervention visait à former les professionnels de santé sur les méthodes maintenant la lactation et favorisant un allaitement exclusif et prolongé. L'objectif principal de cet essai était d'évaluer l'effet de la promotion de l'allaitement sur la durée et l'exclusivité de l'allaitement ainsi que les effets sur la santé de l'enfant concernant l'eczéma, les infections gastro-intestinales et les infections respiratoires dans la première année de vie.

Le recrutement des couples mère-enfant s'est déroulé de juin 1996 à décembre 1997. Il a permis de recruter un total de 17 046 couples mère-enfant à la naissance (Kramer et al., 2001). Les enfants inclus ont été suivis sur le long terme, constituant ainsi une cohorte (Patel et al., 2014). En 2012, 13 557 enfants étaient encore suivis à l'âge de 16 ans avec des taux de suivi comparables dans les deux groupes (Martin et al., 2017).

Les données de cet essai ont été analysées de deux manières distinctes. D'une part, les critères de jugement principal et secondaires ont été analysés en respectant le design de l'essai randomisé et ont donc permis d'étudier l'effet de la promotion de l'allaitement. D'autre part, des analyses de type observationnel ont été réalisées permettant d'étudier l'effet de l'allaitement sans tenir compte du

design de l'essai (indépendamment du groupe de randomisation). Dans cet essai, les femmes recrutées devaient avoir l'intention d'allaiter (Kramer et al., 2007), c'est donc l'effet dose (durée ou degré d'exclusivité) de l'allaitement qui a pu être étudié.

Le groupe ayant reçu l'intervention avait un taux d'allaitement significativement supérieur tout au long de la première année de vie (de +14% à 6 mois à +8% à 12 mois) ainsi qu'un taux d'allaitement prédominant supérieur à 3 mois et à 6 mois. Dans le groupe intervention, le degré d'exclusivité était également supérieur à 3 mois (43,3% vs 6,4%) et à 6 mois (7,9 vs 0,6%) (Kramer et al., 2001).

### b. Résultats de l'essai PROBIT concernant la croissance

Au cours de la première année de vie, après prise en compte des mesures anthropométriques à la naissance et du niveau d'études maternel, la dynamique de la croissance était différente dans les deux groupes. Ainsi, le poids des enfants du groupe intervention était supérieur à celui des enfants du groupe contrôle à 1 mois, cette différence disparaissait à 6 mois et s'inversait à 12 mois. Concernant la taille, elle est plus grande dans le groupe intervention uniquement à 1 mois (Kramer et al., 2002).

Lorsque l'étude était considérée comme une cohorte, les enfants allaités exclusivement avaient un poids-pour-âge, taille-pour-âge et un périmètre crânien plus faibles entre 1 et 6 mois que les enfants recevant un allaitement mixte ou ceux recevant uniquement des préparations infantiles avec un gradient selon le degré d'exclusivité de l'allaitement (Kramer et al., 2004). Les associations étaient plus fortes entre 3 et 6 mois qu'entre 6 et 12 mois. De plus, les enfants allaités exclusivement pendant six mois avaient des gains de poids et de taille inférieurs entre 3 et 6 mois ( $\Delta=28$  g/mois [IC95%=12-44]) mais des gains de taille ( $\Delta=1,1$ mm/mois [IC95%=0,5-1,6]) et de périmètre crânien supérieurs entre 9 et 12 mois comparés aux enfants allaités exclusivement pendant trois mois uniquement (Kramer et al., 2003). En revanche, l'analyse en tant qu'essai contrôlé montre une association opposée aux précédents résultats pendant les six premiers mois qui rejoint ensuite les conclusions de l'analyse en tant que cohorte. Dans cette dernière analyse, il y a dans chaque groupe de randomisation des enfants

allaités exclusivement (à 3 mois de vie : 72% dans le groupe intervention et 60% dans le groupe contrôle), le contraste entre les deux groupes est donc faible.

Par ailleurs, une analyse spécifique a été menée afin d'explorer la causalité inverse. En effet l'alimentation infantile et la croissance sont deux processus qui évoluent simultanément au cours de la première année de vie. La dynamique de la croissance pourrait influencer les choix des parents sur le mode d'alimentation (poursuite de l'allaitement, début de la diversification). La question de la causalité inverse se pose de manière spécifique dans l'étude de l'allaitement en lien avec la croissance (Kramer, 2018). Dans l'étude PROBIT, les enfants les moins gros (z-score du poids-pour-âge <-1) à une visite avaient un risque plus élevé d'avoir une diminution de l'exclusivité de l'allaitement voire d'être sevrés à la visite suivante que les enfants plus gros et, ce, particulièrement entre 2 et 6 mois de vie (Kramer et al., 2011). Ainsi, l'allaitement semble maintenu préférentiellement pour les enfants en bonne santé et à la croissance satisfaisante (Kramer et al., 2011). Une maladie ou un ralentissement de la croissance pourrait entraîner l'interruption de l'allaitement et l'utilisation de préparations infantiles ou l'introduction d'aliments solides. Ces résultats soulèvent ainsi un phénomène de causalité inverse.

Grâce au suivi à long terme, des analyses sur la croissance plus tardive ont également été réalisées. Lors du suivi à 6,5 ans, aucune association significative n'a été retrouvée entre l'intervention et la taille, l'IMC, le tour de taille ou de hanche, la mesure des plis cutanés tricipital ou sous-scapulaire (Kramer et al., 2007). Lors du suivi à 11,5 ans, une association positive a été mise en évidence entre l'intervention et le risque de surpoids (OR=1,18 [1,01 ; 1,39]) (Martin et al., 2013). Dans l'approche observationnelle, la durée de l'allaitement exclusif était associée positivement à l'IMC, au surpoids, à l'obésité, aux indices de masses grasse et non grasse, au tour de hanche, au tour de tête et au tour de mi-bras à 11,5 ans (Martin et al., 2013). Lors du suivi à 16 ans, l'intervention était associée à un IMC ( $\beta_{IMC}=0,19$  [IC95%=0,04-0,34]) et un risque de surpoids (OR<sub>BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup></sub>=1,19 [IC95%=1,04-1,35]) plus élevés mais n'était pas associée au risque d'obésité (Martin et al., 2017). Dans l'approche observationnelle, la

durée de l'allaitement exclusif était associée positivement avec l'IMC et le risque de surpoids (Martin et al., 2017).

Une synthèse de l'ensemble des données de croissance recueillies de la naissance à 16 ans a été faite au travers de trajectoires de gain d'IMC, de poids et de taille. Pour ces analyses, une modélisation linéaire par splines avec 5 nœuds (3 mois, 12 mois, 2,8 ans, 8,5 ans, 14,5 ans) a été menée (Martin et al., 2017). Dans l'analyse en intention de traiter, les enfants du groupe intervention avaient un gain de z-score d'IMC significativement plus faible entre 3 et 12 mois puis plus élevé entre 2,8 et 8,5 ans puis il n'y avait différence jusqu'à 18,9 ans. Dans les analyses observationnelles, l'allaitement exclusif supérieur à 3 mois était associé positivement à l'IMC à 16 ans, et un risque plus élevé de surpoids/obésité (IMC  $\geq 25$  et IMC  $\geq 85^{\text{ème}}$  percentile).

Au total, les résultats de l'essai PROBIT suggèrent une croissance précoce plus faible chez les enfants allaités mais qui ne se maintient pas plus tard dans l'enfance avec une tendance inverse à l'adolescence. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque d'obésité suggéré dans les différentes revues systématiques donc celle publiée en 2015 (Horta et al., 2015b) n'est pas confirmé dans cet essai. Toutefois il convient de rappeler que les critères de jugement principal de cet essai portaient sur l'eczéma et les infections (gastro-intestinales et respiratoires) dans la première année de vie avec un design d'étude façonné pour répondre à cette question et non à celles concernant la croissance.

De manière homogène entre les différentes études, les enfants allaités ont une croissance plus lente dans les premiers mois de vie, avec une masse maigre plus faible.

Les revues systématiques et méta-analyses, portant majoritairement sur des données observationnelles, suggèrent un effet protecteur de l'allaitement sur le risque de surpoids ou d'obésité plus tard dans la vie, mais cet effet protecteur n'est pas retrouvé dans le seul essai randomisé sur cette thématique (essai PROBIT). Très récemment, l'United States Department of Agriculture (USDA) a conduit une nouvelle revue systématique et a considéré le niveau de preuve pour l'association entre l'allaitement et le risque de surpoids dès l'enfance comme modéré (Dewey

et al., 2021). Ils ont conclu que l'allaitement était associé à un risque plus élevé de surpoids à partir de 2 ans sans pouvoir conclure, du fait de preuves insuffisantes, sur la durée de l'allaitement.

A ce jour, les données de la littérature ne permettent pas d'apporter la certitude que l'allaitement aurait un impact majeur dans la survenue d'obésité car le niveau de preuve est modéré (Dewey et al., 2021), la taille d'effet serait faible (Horta et al., 2015b) et enfin la confusion résiduelle n'est pas toujours bien adressée dans les études observationnelles, principales contributrices de données sur cette question.

### III. Apport en protéines et croissance

Une des hypothèses principales pour expliquer l'association entre l'allaitement et la croissance porte sur la teneur en protéines des préparations infantiles (ESPGHAN Committee on Nutrition et al., 2009).

En effet, le lait maternel a une teneur plus faible en protéines que les préparations infantiles, majoritairement élaborées à partir de lait de vache.

#### 1. CHOP : un essai d'intervention sur la teneur en protéines des préparations infantiles

##### a. Présentation de l'essai

L'essai CHOP est un essai contrôlé randomisé multicentrique européen qui avait pour objectif de comparer l'effet de deux teneurs en protéines de préparations infantiles (pour nourrisson et de suite) pendant la première année de vie, chez des enfants nés à terme et en bonne santé (Koletzko et al., 2009). Il s'agit du plus large essai contrôlé randomisé dédié à cette question de recherche. Les participants étaient des nourrissons nés entre 2002 et 2004. Ils étaient recrutés dans les premiers jours de vie, avec une médiane d'âge lors de la randomisation à 14 jours de vie, dans l'un des 11 sites de l'étude répartis dans 5 pays européens (Belgique, Allemagne, Italie, Pologne et Espagne).

Les nourrissons participant à l'intervention devaient être exclusivement nourris avec des préparations infantiles à partir de 8 semaines de vie, mais pouvaient avoir reçu du lait maternel avant leur

recrutement. Les deux groupes d'enfants recevant des préparations infantiles différaient uniquement sur la teneur en protéines de la préparation infantile consommée. La préparation infantile considérée comme à faible teneur en protéines avait une teneur de 1,77 g de protéines /100 kcal et celle à teneur élevée de 2,90 g/100 kcal. La préparation infantile était fournie aux familles dès leur recrutement et jusqu'au début de la diversification alimentaire. Puis une préparation de suite était fournie aux familles mais jamais avant 4 mois révolus. La préparation de suite de faible teneur en protéines présentait une teneur en protéines de 2,20 g/100 kcal et celle de teneur élevée de 3,20 g/100 kcal.

Parallèlement, un groupe d'enfants allaités de manière exclusive jusqu'à 3 mois était également recruté comme groupe d'observation.

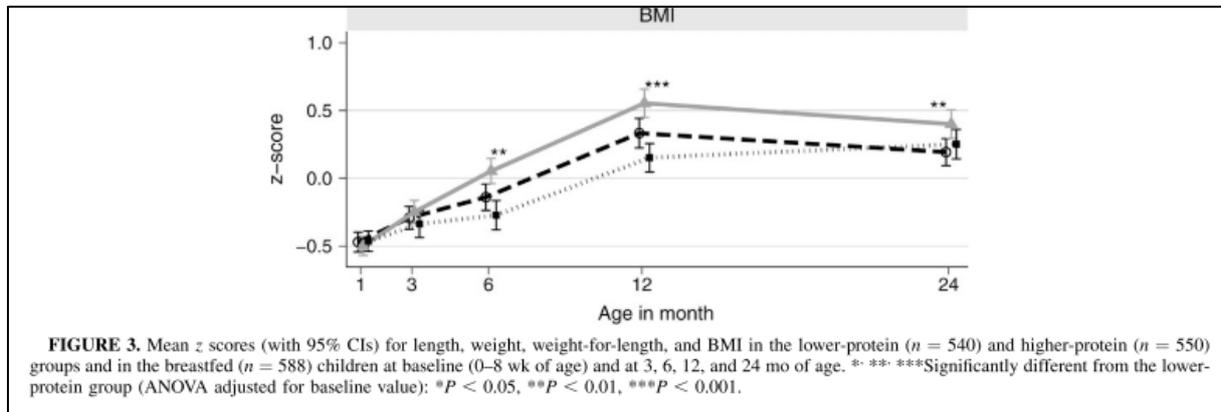
Au total, 1678 enfants ont été recrutés, 540 dans le groupe recevant des préparations à faible teneur en protéines, 550 dans le groupe recevant des préparations à teneur élevée en protéines et 588 dans le groupe des enfants exclusivement allaités.

L'apport énergétique dans les deux groupes d'intervention (teneur faible et teneur élevée) était identique à 3, 12 et 24 mois. À 6 mois, l'apport énergétique du groupe « teneur faible » était légèrement plus élevé que dans le groupe « teneur élevée ». L'apport en protéines était significativement différent entre les deux groupes du début à la fin de l'intervention (12 mois), avec un apport protéique plus élevé dans le groupe « teneur élevée », mais cette différence n'était plus visible après l'arrêt de l'intervention (Koletzko et al., 2009). Les mesures de poids et de taille, critère de jugement principal, ont été mesurées à chaque étape de suivi prévu jusqu'à 24 mois (Koletzko et al., 2009) puis des recueils additionnels de ces mesures ont été effectués jusqu'à 11 ans (Schwarzfischer et al., 2018).

### b. Résultats de l'essai CHOP concernant la croissance

Les enfants ayant reçu des préparations avec une teneur élevée en protéines avaient globalement une croissance plus importante, avec des z-scores du poids-pour-l'âge, du poids-pour-taille et de l'IMC plus

élevés (**Figure 1**) que les enfants du groupe « teneur faible » dès l'âge de 6 mois et jusqu'à 24 mois (Koletzko et al., 2009). En revanche, aucune différence concernant la taille n'a été observée. Les différences entre les deux groupes étaient plus grandes lors du suivi à 12 mois que lors des suivis à 6 mois ou 24 mois.



**Figure 1** Schéma emprunté à Koletzko et al., 2009.

Un suivi à plus long terme des enfants inclus a permis d'étudier la composition corporelle entre 1 et 6 ans (Totzauer et al., 2018). Le groupe des enfants recevant une préparation infantile avec une teneur élevée en protéines présentait entre 2 et 6 ans une somme des plis, un pourcentage de masse grasse et un indice de masse grasse plus élevés que le groupe « teneur faible ». De plus, l'indice de masse musculaire était également plus élevé dans le groupe « teneur élevée » comparativement au groupe des enfants allaités et au groupe « teneur faible » à tous les âges. Enfin, le risque d'excès de masse grasse, défini comme >99<sup>ème</sup> percentile des indices de masse grasse de référence du projet IDEFICS (Nagy et al., 2016), était deux fois plus important dans le groupe « teneur élevée » comparé au groupe « teneur faible » (OR=1,97 [1,09-3,58]) : 15,6% d'enfants avec un excès de masse grasse dans le groupe « teneur élevée » versus 8,6% dans le groupe « teneur faible ». Il n'y avait pas de différence significative dans le risque d'excès de masse grasse entre les enfants des groupes « allaités » et « teneur faible » (Totzauer et al., 2018).

Cet essai contrôlé randomisé international, qui est le plus grand en termes d'effectifs pour des enfants nés à terme, montre ainsi que la consommation de préparations infantiles avec des teneurs élevées

en protéines dans la première année de vie est associée à une croissance plus importante au moins jusqu'à 6 ans.

### 2. Évolution de la réglementation des préparations infantiles

La publication des résultats de l'essai CHOP a entraîné une modification de la réglementation européenne. Les préparations pour nourrissons sont définies comme un « aliment à usage nutritionnel particulier chez le nourrisson au cours des premiers mois de sa vie et satisfaisant par lui-même les besoins nutritionnels de ce dernier jusqu'à l'introduction de l'alimentation complémentaire appropriée ». Dans ce règlement, les teneurs minimales et maximales autorisées pour les différents nutriments sont définies. Une diminution significative de la teneur maximale en protéines est à noter entre le règlement de 2006 (mis en application en janvier 2008) (European Commission, 2006) et celui de 2015, mis en application en février 2020 (European Commission, 2015) : de 3 g/100 kcal à 2,5 g/100 kcal. Puis, en 2018, la teneur minimale en protéines a également été abaissée, passant de 1,8 g/100 kcal à 1,6 g/100 kcal (European Commission, 2018).

### 3. Etat de la littérature sur la teneur en protéines des préparations infantiles

Depuis la publication des résultats de l'essai CHOP, plusieurs revues systématiques se sont intéressées aux liens entre la teneur en protéines des préparations infantiles et la croissance précoce ou le risque de surpoids/obésité.

En 2016, une revue systématique a inclus 12 essais contrôlés randomisés (correspondant à 17 publications) portant sur des nourrissons nés à terme et en bonne santé (Patro-Golab et al., 2016). Dans ces essais, le recrutement des enfants avait lieu entre la naissance et 4 mois, en excluant les enfants allaités au moment du recrutement. La teneur en protéines des différentes préparations infantiles variait de manière importante entre les études : de 1,1 à 2,1 g/100 ml dans le groupe de faible teneur en protéines et de 1,5 à 3,2 g/100 ml dans le groupe teneur élevée en protéines. La plupart des études évaluaient la croissance à court terme exclusivement. Cette revue suggère que la teneur en protéines des préparations infantiles ne semble pas affecter de manière significative la

croissance staturale des nourrissons, à l'exception d'un effet transitoire observé à 3 mois avec une taille moyenne plus faible dans le groupe de faible teneur en protéines. La croissance pondérale ne différait pas selon la teneur en protéines des préparations infantiles durant les premiers mois de la vie, mais le poids était plus faible entre 6 et 12 mois chez les nourrissons nourris avec des préparations infantiles à faible teneur en protéines comparés à ceux nourris avec des préparations infantiles à teneur élevée en protéines. Enfin, la consommation de préparations infantiles ayant une faible teneur en protéines était associée à un IMC plus faible entre 12 mois et 6 ans. Seul l'essai CHOP a étudié la croissance après la première année de vie. Un des essais inclus, mené au Chili, suggère que la faible teneur en protéines d'une préparation infantile peut atténuer en partie le risque de croissance précoce accélérée (Inostroza et al., 2014). De plus, les enfants nourris avec une préparation infantile à faible teneur en protéines présentaient des taux plus faibles d'IGF1 à 6 mois mais pas à 12 mois comparés à ceux nourris avec des préparations aux teneurs en protéines plus élevées (Inostroza et al., 2014). Aucun des essais n'a pris en compte les autres sources d'apports en protéines, notamment après la diversification alimentaire (Patro-Golab et al., 2016).

Plus récemment, en 2018, une revue systématique a étudié l'influence de l'ensemble des pratiques liées à l'alimentation au biberon (type de préparations infantiles, type de biberon, nourrissage à la demande...) sur la croissance précoce accélérée (« *rapid weight gain* ») (Appleton et al., 2018). Une croissance précoce accélérée est communément définie comme un changement dans le z-score du poids pour l'âge supérieur à 0,67 dans les deux premières années de vie (Ong et al., 2000). Elle confirme le lien entre teneur en protéines et risque accru de croissance précoce accélérée, mais considère également d'autres paramètres comme le degré d'hydrolyse des protéines et la densité énergétique des préparations infantiles. Concernant le degré d'hydrolyse des protéines, bien que le niveau de preuve soit faible (échantillons de petite taille, sous-population particulière, absence de randomisation), il semble que la consommation de préparations infantiles à base de protéines hydrolysées soit associée à un risque plus faible de croissance précoce accélérée (Mennella et al., 2011; Roche et al., 1993; Rzehak et al., 2009). Les trois études qui se sont intéressées à la densité énergétique

retrouvent des résultats discordants dans les liens avec la croissance. Enfin, il semble que l'ajout de céréales infantiles dans le biberon à 6 mois soit associé à un IMC plus élevé à 12 et 18 mois (Almqvist-Tangen et al., 2013) tandis qu'une autre étude ne retrouve pas d'association entre l'ajout de céréales infantiles entre 4 et 12 mois et le poids-pour-taille aux mêmes âges (Cartagena et al., 2016).

Comparée à la consommation de préparations infantiles à teneur élevée en protéines, la consommation de préparations infantiles avec une faible teneur en protéines est associée à une croissance plus faible dans les deux premières années de vie. Les résultats provenant des différents essais contrôlés randomisés étant assez homogènes, le niveau de preuve peut être considéré comme élevé. Par ailleurs, ces différences de croissance selon la teneur en protéines semblent se poursuivre jusqu'à 6 ans.

Enfin, les essais randomisés comparent généralement deux niveaux de teneurs en protéines de préparations infantiles et ne permettent pas d'évaluer la variabilité réelle des teneurs en protéines des préparations infantiles disponibles sur le marché.

#### IV. Diversification alimentaire et croissance

Les données concernant les liens entre la diversification alimentaire et la croissance sont moins nombreuses que celles concernant l'allaitement.

##### 1. Age à la diversification et croissance

En 2013, une revue systématique n'a pas permis de mettre en évidence d'association franche entre l'âge à la diversification et l'IMC ou le pourcentage de masse grasse pendant l'enfance (Pearce et al., 2013). Parmi les 21 études incluses, 13 ne trouvaient aucune association entre l'âge au moment de la diversification alimentaire et l'IMC (entre 4 et 11 ans) et dans 3 autres les associations ne persistaient pas après ajustement sur les facteurs de confusion. Parmi les études restantes, 4 études trouvaient que les enfants diversifiés avant l'âge de 3 mois ou 4 mois avaient plus de risque d'être en surpoids ou

obèse comparés aux enfants ayant été diversifiés plus tardivement (entre 4 et 6 mois ou à partir de 6 mois).

En 2016, une méta-analyse, menée à partir de 13 études de cohortes regroupant 63 605 participants, a montré qu'une diversification débutée avant l'âge de 4 mois comparée à une diversification débutée entre 4 et 6 mois était associée à une augmentation de 18% du risque de surpoids et de 33% du risque d'obésité pendant l'enfance (Wang et al., 2016). En revanche, aucune association n'était retrouvée pour une diversification initiée après l'âge de 6 mois.

En 2018, dans la *Danish National Birth cohort*, incluant plus de 36 000 enfants, une diversification débutée avant l'âge de 4 mois comparée à une diversification débutée après ou à 4 mois était associée à un IMC et à un risque de surpoids plus élevés à 11 ans mais pas à 7 ans (Morgen et al., 2018). Par ailleurs, il ne semblait pas y avoir d'interaction entre l'âge à la diversification et la durée de l'allaitement dans les liens avec la croissance ou le risque de surpoids.

L'ensemble de ces données suggère une association entre une diversification débutée précocement et une croissance ultérieure plus importante mais cette association n'est pas systématiquement retrouvée, soulignant la nécessité de conduire d'autres études sur cette thématique.

La plupart des résultats sur la diversification proviennent d'études observationnelles dans lesquelles le début de la diversification peut être décidé par des facteurs eux-mêmes associés à la croissance. En effet, une croissance plus rapide entre la naissance et 3 mois est associée à un début de la diversification plus précoce (Vail et al., 2015). L'ensemble de ces résultats soulève donc la question du biais de causalité inverse comme dans le cas de la durée d'allaitement.

### 2. Apports nutritionnels pendant la diversification et croissance

Dans la cohorte ALSPAC, l'apport énergétique à 4 mois était associé positivement au gain de poids entre la naissance et 3 ans, ainsi qu'au poids et à l'IMC entre 1 et 5 ans, mais uniquement chez les

enfants non allaités ou partiellement allaités (Ong et al., 2006). Les enfants diversifiés plus tôt avaient des apports énergétiques plus importants à 4 mois.

En 2013, une revue systématique s'est intéressée aux liens entre les apports en nutriments pendant la période de diversification et l'IMC ou la composition corporelle entre 4 à 12 ans (Pearce & Langley-Evans, 2013). Au total 10 articles ont été inclus sur une période de 50 ans (1959-2009) avec des tailles d'échantillons variant entre 90 et 881 participants. Dans la seule étude incluse s'intéressant à l'effet des apports en glucides ou en lipides pendant la diversification alimentaire, aucune association n'a été retrouvée avec l'IMC ou l'adiposité dans l'enfance (Gunnarsdottir & Thorsdottir, 2003). En ce qui concerne l'apport en protéines, les résultats sont hétérogènes. Deux études ont mis en évidence que les enfants ayant les apports en protéines les plus élevés (en % de l'apport énergétique) entre 2 et 12 mois avaient un z-score de l'IMC à 6 et 7 ans plus élevés comparés aux enfants ayant les apports les plus faibles, sans pour autant mettre en évidence une association linéaire avec le niveau d'apport protéique (Gunnarsdottir & Thorsdottir, 2003; A. L. Gunther et al., 2007). Une autre étude ne retrouve aucune association entre l'apport en protéines à 9 mois et l'IMC ou le pourcentage de masse grasse à 10 ans (Hoppe et al., 2004). Enfin une étude a mis en évidence une association positive entre l'apport en protéines (en % de l'apport énergétique) à 12 mois (mais pas avant) et l'IMC 7 ans (A. Gunther et al., 2007).

Plus récemment, dans la *Danish Birth Cohort*, l'apport en protéines lactières à 18 mois était associé positivement à l'IMC à 7 ans mais n'était pas associé à l'IMC à 11 ans ni au risque de surpoids à 7 ou 11 ans (Morgen et al., 2018). Par ailleurs, l'apport en protéines provenant de la viande ou du poisson à 18 mois était associé positivement à l'IMC à 7 et 11 ans et au risque de surpoids à 7 ans mais pas à 11 ans (Morgen et al., 2018).

A ce jour, la littérature ne permet pas d'apporter suffisamment de preuve sur les liens entre la consommation de certains nutriments et la croissance future.

## V. Objectifs

La plupart des résultats portant sur l'allaitement et la diversification proviennent d'études observationnelles dans lesquelles il peut exister un biais de causalité inverse. En effet, l'allaitement peut être suspendu en raison de problème de croissance et le début de la diversification alimentaire peut être motivé par la croissance de l'enfant (trop faible ou au contraire trop rapide) (Kramer et al., 2011; Vail et al., 2015; C. M. Wright et al., 2004). Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées aux différentes dimensions de l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année de vie dans l'étude de leurs effets potentiels sur la croissance.

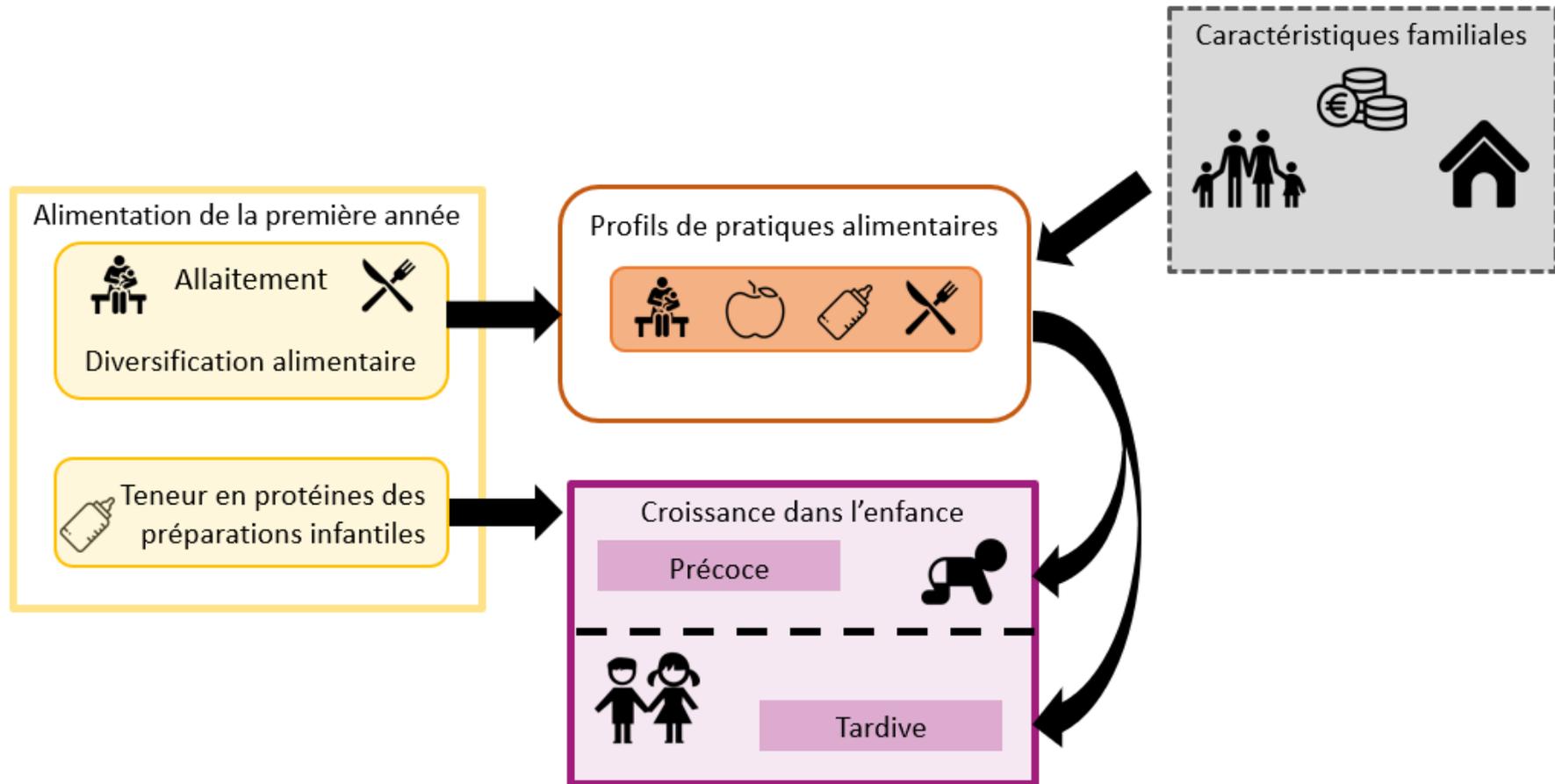
Dans ce contexte, l'objectif principal de ma thèse était de caractériser l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année de vie, dans sa complexité, pour étudier ses liens avec la croissance de l'enfant (**Figure 2**).

La première partie de ma thèse (chapitre III) a été consacrée à la caractérisation des pratiques d'alimentation infantile pour mettre en évidence les liens entre l'allaitement et les autres pratiques d'alimentation dans la première année de vie. Je me suis également intéressée aux caractéristiques familiales associées à ces pratiques.

Dans une deuxième partie (chapitres IV), je me suis intéressée aux liens entre l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année de vie et la croissance staturo-pondérale des enfants jusqu'à 5 ans et certains marqueurs de la dynamique de la croissance comme le pic et le rebond d'adiposité.

Une des hypothèses suggérées pour expliquer les résultats sur l'allaitement et la croissance repose sur l'effet des apports précoces en protéines. Dans une troisième partie (chapitre V), je me suis ainsi intéressée à l'influence de la teneur en protéines des préparations infantiles disponibles sur le marché sur la croissance jusqu'à 2 ans afin d'explorer ce mécanisme.

Figure 2 Objectifs de la thèse.



## Chapitre II. Matériel et méthodes

---

## I. Présentation des cohortes

### 1. Etude des Déterminants pré et postnatals précoces du développement et de la santé de l'Enfant (EDEN)

#### a. Objectif et recrutement

L'étude EDEN est une cohorte mère-enfant bicentrique dont l'objectif global est d'étudier les déterminants pré- et post-natals de la santé et du développement de l'enfant (Heude et al., 2016) (Heude et al., 2016). Plus précisément, l'objectif est d'examiner les relations et les interactions potentielles entre les expositions maternelles et l'état de santé pendant la grossesse, le développement du fœtus, l'état de santé du nourrisson à la naissance puis la santé et le développement de l'enfant (Heude et al., 2016).

Le recrutement s'est déroulé de février 2003 à juin 2005 dans la maternité du CHU Poitiers et de septembre 2003 à janvier 2006 dans la maternité du CHU de Nancy. Les critères d'exclusion étaient une grossesse multiple, un diabète préexistant à la grossesse, l'impossibilité de parler, comprendre ou lire le français ou un projet de déménagement hors de la région dans les 3 prochaines années. La participation à l'étude était proposée à toutes les femmes lors d'une de leurs visites prénatales avant la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Parmi les femmes invitées à participer 53% d'entre elles ont effectivement été incluses soit un total de 2002 femmes enceintes incluses.

#### b. Aspects éthiques et réglementaires

Cette étude a reçu l'approbation du Comité d'Ethique de Bicêtre le 12 décembre 2002 ainsi que celle de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Les consentements éclairés des mères ont été recueillis au moment de leur inclusion dans l'étude. Concernant les enfants, le consentement des parents a été recueilli à leur naissance pour le suivi

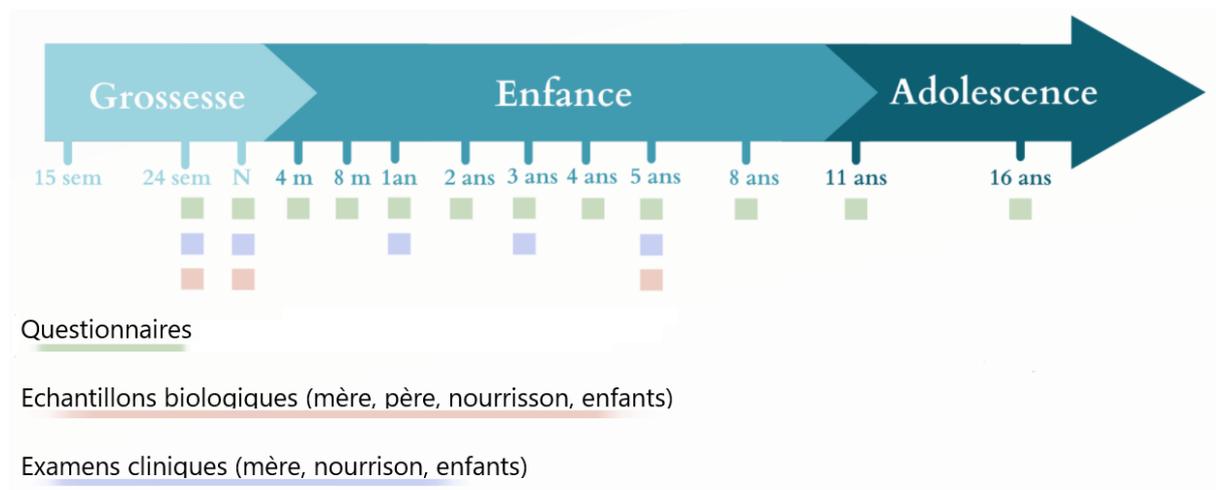
jusqu'à 5 ans. Lors du suivi à 5 ans, les parents ont été informés d'une possibilité de poursuivre l'étude au-delà de la durée initialement prévue et un nouveau consentement a été recueilli auprès des familles acceptant ce suivi supplémentaire.

c. Financement de l'étude

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-Sud, le Ministère de l'Enseignement supérieur, la Recherche et de l'Innovation, la Direction Générale de la Santé, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), l'Institut de Recherche en Santé Publique, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Santé publique France, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), la Société francophone du diabète, la Mutuelle générale de l'Éducation nationale, Nestlé France ainsi que par des subventions européennes ("Site de l'étude EDEN,").

d. Organisation du suivi

Les données étaient recueillies au moyen de questionnaires, d'examen cliniques, du dossier médical à la naissance et de prélèvements d'échantillons biologiques tout au long du suivi (**Figure 3**).



**Figure 3** Collecte des données dans la cohorte EDEN (schéma emprunté au site internet de la cohorte EDEN ("Site de l'étude EDEN,")).

L'extraction de données du dossier médical a permis de recueillir l'âge gestationnel à la naissance de l'enfant ainsi que son sexe.

Les questionnaires adressés à la mère mais aussi au père ont permis de recueillir des données concernant la situation sociodémographique des familles (niveau d'études des parents, revenus du foyer, âge), le mode de vie (tabagisme), et certaines caractéristiques de santé (par exemple le poids et la taille).

A chaque suivi, un questionnaire portait spécifiquement sur l'enfant, notamment son alimentation, mais aussi sa croissance.

Les mères ont eu trois examens cliniques (entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée, le jour de leur accouchement et entre le 5<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour après leur accouchement). Les enfants ont eu des examens cliniques permettant de mesurer leur poids et taille à la naissance, mais aussi à 1, 3 et 5-6 ans.

Enfin, différents prélèvements biologiques ont été réalisés tout au long du suivi et sont stockés dans une banque de données biologiques, mais ils ne sont pas utilisés dans le cadre de ma thèse.

## 2. Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE)

### a. Objectifs et recrutement

L'étude ELFE est la première étude scientifique d'envergure nationale consacrée au suivi des enfants de leur naissance à l'âge adulte. Son objectif général est d'étudier dans quelle mesure l'environnement au sens large affecte le développement, la santé et la socialisation de l'enfant de sa naissance à l'âge adulte (Charles et al., 2019).

Cette étude a débuté en 2011 sur l'ensemble du territoire métropolitain français, après une étude pilote débutée en 2007. Parmi les 544 maternités recensées en France métropolitaine, 349 maternités

ont été sélectionnées aléatoirement pour participer à l'étude. L'échantillonnage reposait sur la taille des maternités avec une surreprésentation volontaire des maternités de grande taille afin de limiter les coûts liés au recueil de données. Au final, 320 maternités ont accepté de participer à l'étude. Les inclusions des enfants ont eu lieu lors de 25 jours répartis en 4 vagues de l'année 2011 couvrant les quatre saisons.

Les critères d'inclusion des enfants étaient être issus d'une grossesse simple ou gémellaire, avec un âge gestationnel  $\geq 33$  semaines d'aménorrhée, d'une mère majeure, et l'absence de projet de déménagement en dehors de la France métropolitaine dans les 3 prochaines années.

### b. Aspects éthiques et réglementaires

Les mères participantes ont signé un consentement écrit pour leur propre participation et celle de leur enfant. Les pères ont signé le formulaire de consentement pour la participation de l'enfant lorsqu'ils étaient présents au moment de l'inclusion ou ont été informés de leur droit de s'y opposer. Les informations et le consentement étaient délivrés en français, arabe, turc et anglais, les langues les plus fréquentes chez les femmes donnant naissance en France.

Cette étude a reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes, du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé, de la CNIL, du Conseil National de l'Information Statistique.

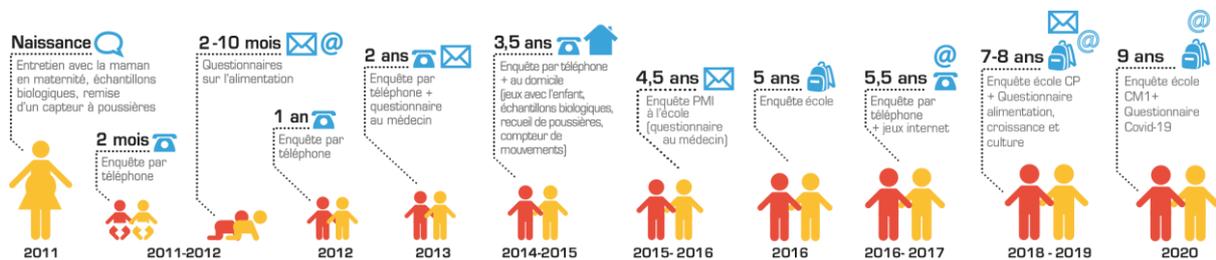
### c. Financement de l'étude

L'enquête Elfe est une réalisation conjointe de l'Institut national d'études démographiques (Ined), de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'Établissement français du sang (EFS), de Santé publique France, de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), de la Direction générale de la santé (DGS, Ministère en charge de la santé), de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR, Ministère en charge de l'environnement), de la Direction

de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees, Ministères en charge de la santé et des affaires sociales), du Département des études, de la prospective et des statistiques (DEPS, Ministère en charge de la Culture) et de la Caisse nationale des allocations familiales (Cnaf), avec le soutien du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et de l'Institut national de la jeunesse et de l'éducation populaire (INJEP). Dans le cadre de la plateforme RECONAI, elle bénéficie d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre du programme Investissements d'avenir (ANR-11-EQPX-0038, ANR-19-COHO-0001).

#### d. Organisation du suivi

Les données ont été recueillies au moyen d'entretien en face-à-face à la maternité, d'un relevé du dossier médical, d'auto-questionnaires, d'entretiens téléphoniques et de questionnaires destinés à des personnes extérieures à la famille (médecin traitant ou professeur des écoles) (**Figure 4**).



**Figure 4** Collecte des données dans la cohorte ELFE (schéma emprunté au site internet de la cohorte ELFE (ELFE)).

Les données sociodémographiques et familiales ont été recueillies au cours de l'entretien en face-à-face à la maternité et à chaque entretien téléphonique. Les données recueillies lors de l'enquête téléphonique à 2 mois étant plus complètes que celles recueillies en maternité, elles ont été utilisées en priorité. Parmi les variables recueillies, j'ai utilisé plus particulièrement l'âge maternel, son niveau de diplôme, le revenu mensuel du foyer, le statut de migration, la composition du foyer (famille monoparentale, nombre d'enfants), l'âge de l'enfant lors de la reprise du travail, le statut tabagique,

l'IMC pré-gestationnel, le nombre de séances de préparation à la naissance et à la parentalité effectuées, le type de praticien qui a été consulté après la sortie de la maternité.

Les données concernant le nouveau-né (sexe, âge gestationnel, poids de naissance) ont été extraites du dossier médical.

Les données alimentaires de la mère ont été recueillies par auto-questionnaire. Les données alimentaires de l'enfant proviennent des questionnaires mensuels administrés aux parents au cours de la première année.

## II. Données alimentaires

### 1. Modalités de recueil

#### a. EDEN

Les données alimentaires ont été recueillies à 4, 8 et 12 mois par auto-questionnaire. La mère déclarait si l'allaitement était en cours, dans le cas contraire la date d'arrêt définitif était renseignée. L'âge (en mois) de première introduction d'une préparation infantile, de céréales infantiles et d'aliments ou groupes d'aliments (viande, poisson, pomme de terre, œuf, fruits, laitages, etc.) était également rapporté. De plus, le nom et la marque des préparations infantiles (jusqu'à 5) consommées pendant la période considérée, ainsi que leur durée d'utilisation, étaient renseignés par les parents à chaque questionnaire. Ces données ont permis de calculer la durée de l'allaitement, l'âge d'introduction des préparations infantiles et l'âge d'introduction des différents groupes d'aliments.

A l'âge de 12 mois, un questionnaire additionnel a été introduit en cours de suivi et portait sur l'utilisation de différents types d'aliments (aliments préparés à la maison, aliments infantiles, aliments courant du commerce).

Des enregistrements alimentaires sur 3 jours (deux jours de semaine et un jour de week-end) (cf annexes) ont également été complétés par les parents lors des suivis à 4, 8 et 12 mois. Ces enregistrements ont été codés et saisis *a posteriori* par une diététicienne et ont permis une évaluation quantitative des apports alimentaires. Les données de consommations ont été croisées avec les bases de composition nutritionnelle du Syndicat Français des Aliments de l'Enfance (SFAE 2005) et du CIQUAL. Dans le cadre de ma thèse, elles ont été utilisées pour évaluer l'apport en protéines lié à la consommation des préparations infantiles et celui lié à la consommation d'aliments de diversification alimentaire.

### b. [ELFE](#)

Les données alimentaires ont été recueillies à la naissance, 2, 12 et 24 mois par des entretiens téléphoniques et de 3 à 10 mois à l'aide d'un court questionnaire internet ou papier (cf annexes).

Au cours des entretiens téléphonique à 2 mois et 1 an, il était demandé à la mère si elle allaitait au moment de l'entretien et dans le cas contraire la date d'arrêt définitif de celui-ci. Au cours des questionnaires mensuels, la pratique de l'allaitement était abordée par la question concernant le nombre de tétées par 24h lors d'une journée type (la date d'arrêt en tant que telle n'était pas demandée).

Dans le questionnaire à 2 mois, la marque et le nom de la préparation infantile utilisée au moment de l'entretien étaient renseignés. Cette information était également recueillie entre 3 et 10 mois (« la préparation infantile utilisée le plus longtemps dans le mois précédent ») tout comme le nombre de biberons par 24h et la quantité habituellement préparée pour un biberon. L'âge exact d'introduction de la première préparation infantile était demandé au questionnaire téléphonique à 2 mois par la suite cette information était demandée indirectement à travers le nom de la préparation infantile utilisée.

Les questions relatives à la diversification alimentaires portaient sur 29 aliments ou groupes d'aliments (haricots verts, petits pois, pain, blanc d'œuf, ...) et 9 « ingrédients ou catégories de produits » (sucre, sel, viande en petits morceaux, aliments pour bébé du commerce [aliments infantiles], produits issus de l'agriculture biologique). Chaque mois, les parents indiquaient la fréquence de consommation des groupes d'aliments (pas encore introduit, une seule fois, plusieurs fois, souvent, tous les jours ou presque) et des « ingrédients » (jamais, parfois, souvent, toujours ou presque, ne sait pas).

### 2. Allaitement

Dans chacune des cohortes, la durée totale de l'allaitement et la durée d'allaitement prédominant ont été calculées (Bonet et al., 2013; Wagner et al., 2019). Les données recueillies ne permettant pas d'utiliser la définition OMS de l'allaitement exclusif, nous avons considéré que l'allaitement prédominant était la période pendant laquelle le seul lait reçu par l'enfant était du lait maternel, indépendamment de son statut vis-à-vis de la diversification alimentaire. Dans ces deux cohortes, la durée de l'allaitement prédominant correspond donc généralement à l'âge d'introduction des préparations infantiles.

Lorsque l'information nécessaire pour calculer la durée de l'allaitement n'était que partiellement disponible pour un nourrisson (donnée manquante à un âge donné), la durée médiane de l'allaitement chez les nourrissons ayant le même profil alimentaire (par exemple, encore allaité au mois X, mais ne recevant que des préparations infantiles au mois Y) était imputée. Si aucune information n'était disponible concernant l'allaitement, aucune imputation n'a été effectuée.

Ces variables étaient considérées en continue et en catégories selon les analyses.

### 3. Préparations infantiles

A partir des noms et marques de préparations infantiles rapportées par les parents, la composition nutritionnelle des préparations utilisées dans chacune des cohortes a été retrouvée à partir de

différentes sources d'informations : le VIDAL, la base de composition nutritionnelle de la SFAE 2005 pour l'étude EDEN, des collectes en magasin et des demandes spécifiques auprès des industriels pour l'étude ELFE ou encore des sites de distribution lorsque les autres sources d'informations n'étaient pas disponibles. Les différentes préparations infantiles ont été classées selon leurs caractéristiques nutritionnelles (Betoko et al., 2014; de Lauzon-Guillain et al., 2018).

Dans le cadre de cette thèse, la teneur en protéines de chaque préparation infantile a été déterminée (g/100 kcal) à partir des données de composition nutritionnelle des préparations infantiles.

#### 4. Diversification alimentaire

L'OMS considère qu'un aliment est introduit lorsqu'il a été consommé au moins une fois (Michaelsen, 2003).

Dans l'étude EDEN, les parents renseignaient directement les âges d'introduction des viandes, poissons, fruits, légumes, pommes de terre, céréales infantiles (ou farines), laitages, desserts, fromages, biscuits, œufs, jaunes d'œufs, jus de fruits et lait de vache. Dans le questionnaire additionnel rempli par un sous-échantillon de la cohorte (le questionnaire ayant été introduit après le démarrage du suivi à 1 an), les fréquences d'utilisation de divers aliments faits maison, d'aliments préparés du commerce spécifiques bébés, d'aliments préparés du commerce ordinaires étaient renseignées.

Dans l'étude ELFE, un groupe d'aliments a été considéré introduit lorsqu'il avait été consommé au moins deux fois. Les groupes d'aliments considérés étaient les fruits et légumes, les viande/poisson/œufs, les jus de fruit et autres boissons sucrées, les desserts, produits céréaliers (pain, pâtes/riz/semoule), le lait de vache, les produits laitiers et les céréales infantiles. L'âge d'introduction des morceaux a également été calculé. Pour la fréquence de consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique et d'aliments préparés du commerce spécifiques bébé, une fréquence médiane

de consommation a été calculée entre le début de la diversification alimentaire de l'enfant et l'âge de 10 mois.

Pour le calcul de l'âge d'introduction des différents aliments et groupes d'aliments, les données manquantes sur ces variables ont été gérées de la manière suivante :

- Si pour un aliment donné, un individu a moins de 3 valeurs manquantes (non consécutives), alors les valeurs manquantes sont imputées par la valeur du mois précédent
- Dans les autres cas, l'imputation de la valeur manquante suit la règle appliquée aux variables d'allaitement, avec imputation de la médiane des âges d'introduction des sujets ayant le même profil (non introduit au mois X et introduit au moins Y).

### 5. Identification de profils de pratiques d'alimentation

La caractérisation de l'alimentation est complexe et la mise au point de méthodes pour cela est un thème de recherche actif (Cespedes & Hu, 2015). S'il est classique de s'intéresser aux effets de la consommation d'un ou plusieurs aliments ou nutriments, cette approche soulève des questions conceptuelles et méthodologiques. En effet, nous ne consommons pas des aliments ni des nutriments de manière isolée, mais des plats qui consistent en une grande variété d'aliments qui contiennent eux-mêmes de nombreux nutriments, capables d'interagir entre eux. Aussi, il a été proposé d'étudier l'alimentation de façon plus macroscopique à l'aide de typologies alimentaires en considérant la façon dont les aliments et les nutriments sont consommés ensemble (Cespedes & Hu, 2015). Par un raisonnement analogue, des typologies de pratiques alimentaires peuvent être identifiées pour rendre compte des différentes dimensions de l'alimentation précoce.

L'analyse en composantes principales (ACP) est une méthode statistique qui permet d'agréger plusieurs variables sur la base du degré de corrélation existant entre elles. Chaque composante principale peut être caractérisée par les variables initiales qui contribuent le plus à sa construction. Les

composantes principales (ou axes) obtenues sont indépendantes les unes des autres. Chaque participant obtient un score pour chaque composante, un score plus élevé indiquant une plus forte adhésion à la composante.

### a. EDEN

Dans un travail antérieur à ma thèse, cette méthode a été utilisée pour déterminer des profils de pratiques d'alimentation à partir des données de l'étude EDEN (Betoko et al., 2013). Cette analyse a retenu trois profils expliquant au global 33,4 % de la variance.

Le premier profil, nommé « Diversification tardive et utilisation d'aliments du commerce spécifiques bébés », était caractérisé par des coefficients positifs pour les âges d'introduction de tous les aliments, l'utilisation d'aliments du commerce spécifiques bébé (légumes, fruits et plats complets) ainsi que des coefficients négatifs pour le fait-maison et les aliments du commerce ordinaires (**Tableau 1**).

Le deuxième profil, nommé « Allaitement long, diversification tardive et utilisation d'aliments faits maison » était caractérisé par des coefficients positifs pour la durée de l'allaitement, l'âge d'introduction des principaux composants du repas, l'utilisation du fait-maison ainsi que des coefficients négatifs pour l'utilisation des aliments du commerce spécifiques bébés (**Tableau 1**).

Enfin, le troisième profil, nommé « Utilisation d'aliments ordinaires du commerce », était caractérisé par des coefficients positifs pour les produits ordinaires du commerce mais des coefficients négatifs pour les produits laitiers spécifiques bébé et les aliments fait-maison (**Tableau 1**).

**Tableau 1** Caractéristiques des trois profils retenus dans l'analyse en composante principale.

|  | <b>Profil 1</b><br>Diversification tardive et utilisation d'aliments du commerce spécifiques bébé | <b>Profil 2</b><br>Allaitement long diversification tardive et utilisation d'aliments faits maison | <b>Profil 3</b><br>Utilisation d'aliments ordinaires du commerce |
|--|---|--|--|
| % variance expliquée   | <b>15%</b>  | <b>13%</b>   | <b>6%</b>  |
|  | <b>Coefficients</b>   | <b>Coefficients</b>  | <b>Coefficients</b>  |
| <i>Allaitement dans la première année de vie</i>                 |   |  |  |
| Allaitement  | 0,20  | <b>0,48</b>  | 0,08   |
| Age d'introduction des préparations infantiles                   | 0,17  | <b>0,47</b>  | 0,11   |
| <i>Age d'introduction des aliments (mois)</i>                    |   |  |  |
| Viande   | <b>0,33</b>   | <b>0,51</b>  | 0,20   |
| Poisson  | <b>0,39</b>   | <b>0,47</b>  | 0,11   |
| Légumes  | <b>0,40</b>   | <b>0,50</b>  | 0,21   |
| Fruits   | <b>0,36</b>   | <b>0,43</b>  | 0,23   |
| Pommes de terre  | <b>0,41</b>   | <b>0,34</b>  | 0,26   |
| Farine   | <b>0,35</b>   | <b>0,38</b>  | 0,02   |
| Laitages   | <b>0,47</b>   | <b>0,47</b>  | 0,16   |
| Fromage  | <b>0,41</b>   | 0,12   | 0,07   |
| Entremets  | <b>0,49</b>   | <b>0,26</b>  | -0,12  |
| Biscuits   | <b>0,35</b>   | <b>0,42</b>  | 0,12   |
| Œuf  | 0,29  | 0,09   | 0,01   |
| Jaune d'œuf  | <b>0,39</b>   | -0,02  | 0,18   |
| Jus de fruits  | <b>0,40</b>   | <b>0,35</b>  | 0,14   |
| Lait de vache  | <b>0,49</b>   | 0,07   | -0,18  |
| <i>Utilisation d'aliments du commerce "spécifiques bébé" (%)</i> |   |  |  |
| Laitages   | 0,25  | <b>-0,34</b>   | <b>-0,42</b>   |
| Soupes   | 0,23  | <b>-0,52</b>   | 0,01   |
| Purées et légumes  | <b>0,53</b>   | <b>-0,56</b>   | 0,20   |
| Compotes de fruits   | <b>0,47</b>   | <b>-0,38</b>   | -0,23  |
| Jus de fruits  | -0,09   | <b>-0,34</b>   | -0,18  |
| Biscuits   | 0,15  | -0,18  | -0,26  |
| Céréales   | -0,12   | -0,27  | -0,13  |
| Plats complets à base de viande ou poisson                       | <b>0,46</b>   | <b>-0,65</b>   | 0,25   |
| <i>Utilisation d'aliments ordinaires du commerce (%)</i>         |   |  |  |
| Laitages   | <b>-0,41</b>  | 0,11   | <b>0,48</b>  |
| Soupes   | <b>-0,37</b>  | -0,06  | <b>0,40</b>  |
| Purées et légumes  | <b>-0,48</b>  | 0,09   | 0,25   |
| Compotes de fruits   | <b>-0,49</b>  | 0,00   | <b>0,50</b>  |
| Jus de fruits  | <b>-0,44</b>  | -0,09  | <b>0,31</b>  |
| Biscuits   | <b>-0,48</b>  | -0,11  | <b>0,41</b>  |
| Céréales   | <b>-0,32</b>  | -0,04  | 0,19   |
| Plats complets à base de viande ou poisson transformés           | <b>-0,45</b>  | 0,06   | 0,11   |
| <i>Utilisation d'aliments faits maison (%)</i>                   |   |  |  |
| Laitages   | <b>-0,45</b>  | 0,08   | -0,04  |
| Soupes   | <b>-0,44</b>  | <b>0,46</b>  | <b>-0,32</b>   |
| Purées et légumes  | <b>-0,43</b>  | <b>0,62</b>  | <b>-0,39</b>   |
| Compotes de fruits   | -0,24   | <b>0,52</b>  | -0,28  |
| Jus de fruits  | -0,22   | 0,15   | -0,15  |
| Biscuits   | <b>-0,40</b>  | 0,14   | 0,02   |
| Plats complets à base viande ou poisson frais                    | <b>-0,48</b>  | <b>0,52</b>  | <b>-0,39</b>   |

### b. ELFE

Dans l'étude ELFE, j'ai utilisé la même approche que dans l'étude EDEN (analyse en composantes principales) mais également une méthode complémentaire, la classification ascendante hiérarchique qui permet d'identifier des groupes d'individus partageant des pratiques d'alimentation communes. Elles seront présentées plus en détail dans le chapitre correspondant (Chapitre III).

## III. Données de croissance

### 1. Modalités de recueil

#### a. EDEN

Les données de croissance ont été mesurées au cours des examens cliniques menés à la naissance, 1, 3 et 5-6 ans selon des conditions standardisées. Lors de l'examen clinique à 1 an, les mères étaient pesées seules, puis en portant leur enfant légèrement vêtu, en utilisant une balance électronique (précision de 100 grammes) (Botton et al., 2014). Le poids de l'enfant a été obtenu en soustrayant les 2 valeurs. La longueur a été mesurée à l'aide d'un somatomètre avec une précision de 0,5 cm. Lors de l'examen clinique à 3 ans, le poids et la taille ont été mesurés directement respectivement à l'aide d'une balance électronique et d'un stadiomètre fixé au mur. La mesure était réalisée deux fois et la moyenne de ces deux mesures était conservée.

Ces données ont été complétées par un recueil des données de poids et de taille consignées dans le carnet de santé de l'enfant lors des consultations du suivi de routine de l'enfant (en dehors du cadre de la cohorte) et rapportées par les parents dans les questionnaires à 4, 8 et 12 mois, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5-6 ans et 8 ans (entre 2 et 4 mesures renseignées à chacun des suivis).

### b. [ELFE](#)

Les mesures anthropométriques réalisées à la naissance et avant la sortie de la maternité ont été collectées dans le dossier médical.

Ces données ont été complétées par un recueil des données de poids et de taille consignées dans le carnet de santé de l'enfant lors des consultations du suivi habituel de l'enfant (en dehors du cadre de la cohorte). Au cours de l'entretien téléphonique à 2 mois, les parents ont déclaré les mesures indiquées dans le carnet de santé de l'enfant pour la première et la deuxième consultation médicale après la naissance. Au cours de l'entretien téléphonique à 1 an, les parents ont déclaré, à partir du carnet de santé, les mesures réalisées au cours des consultations médicales du 4<sup>ème</sup> et du 9<sup>ème</sup> mois. Finalement, lors de l'entretien téléphonique à 2 ans, les parents ont déclaré les mesures prises entre 9 et 16 mois puis entre 17 et 24 mois. A 3,5 ans, les parents ont renseigné la dernière mesure de poids et de taille réalisée chez le médecin ainsi que les mesures réalisées au cours de l'examen du 24<sup>ème</sup> mois. A 5,5 ans, les parents ont renseigné la dernière mesure de poids et de taille réalisée chez le médecin ainsi que les mesures réalisées au cours de l'examen de la quatrième année. Enfin à 7,5 ans, les parents étaient invités à réaliser eux même les mesures de poids et taille de leur enfant en suivant un protocole défini.

### 2. [Modélisation des courbes individuelles de croissance](#)

Les données recueillies ont permis de modéliser la croissance pondérale, linéaire et de la corpulence postnatale jusqu'à 12 ans dans l'étude EDEN et jusqu'à 9-10 ans dans l'étude ELFE. Ce travail de modélisation a été réalisé par d'autres personnes de l'équipe.

Dans chacune des cohortes, un modèle non linéaire à effet mixte a été utilisé pour estimer les trajectoires de croissance individuelles. Parmi les différents modèles testés, le modèle de Jenss présentait le meilleur ajustement pour décrire la croissance des enfants inclus dans l'étude EDEN

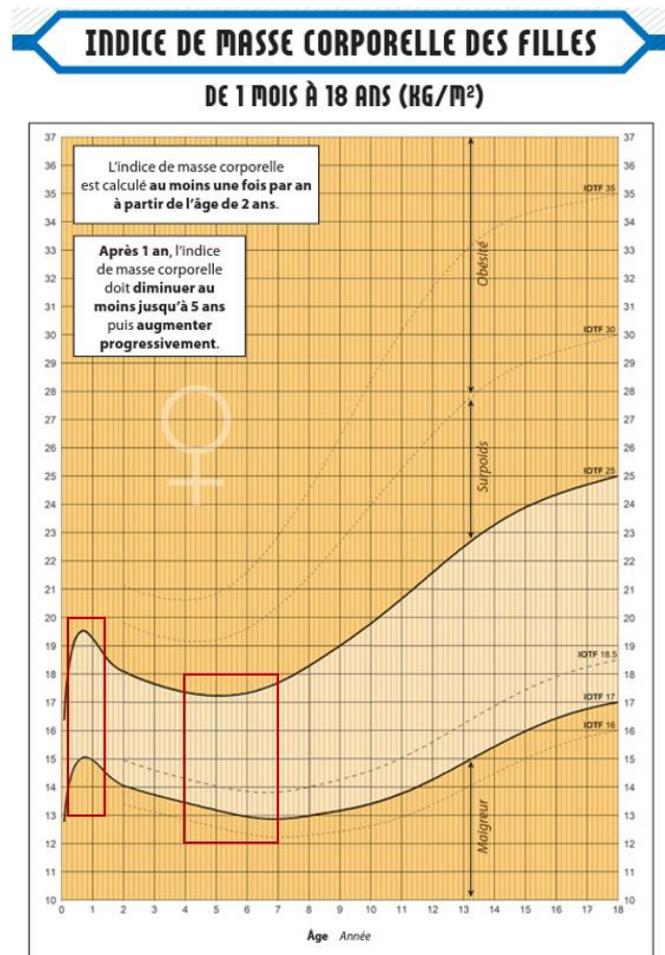
(Botton et al., 2014; Carles et al., 2016). Cette modélisation s'est faite séparément chez les filles et chez les garçons. Cette méthode permet de prendre en compte des mesures répétées et des données manquantes sans nécessiter que tous les individus aient des mesures aux mêmes âges. Ce modèle a permis d'obtenir une équation décrivant la croissance de chaque individu et fournissant les caractéristiques individuelles des courbes de croissance, permettant les prédictions de poids et de taille ainsi que les vitesses de croissance des mêmes paramètres à des âges donnés. La croissance du poids et celle de la taille ont été modélisées séparément et l'indice de masse corporelle a ensuite été calculé à partir des poids et taille prédits.

### 3. Z-scores des variables anthropométriques

Le z-score associé au poids de naissance puis aux variables anthropométriques étudiées aux différents âges a été également utilisé. Cette variable permet de situer un individu par rapport à une population de référence. Au début de la vie, le changement de z-score constitue un élément pertinent pour étudier la croissance. Pour le poids de naissance, le z-score était calculé selon les références françaises AUDIPOG (Mamelle et al., 1996). Pour les z-scores du poids, de la taille et de l'IMC aux différents âges étudiés, ils ont été calculés à partir des nouvelles courbes de référence française (Heude et al., 2019).

#### 4. Pic d'adiposité et rebond d'adiposité

Le pic d'adiposité (ou d'IMC) et le rebond d'adiposité sont des marqueurs de la dynamique de croissance de l'IMC et surviennent dans l'enfance. Ils sont matérialisés par des rectangles rouges sur la **Figure 5**. En effet la trajectoire de l'IMC pendant l'enfance est marquée par deux périodes clés : tout d'abord lorsque l'IMC augmente jusqu'à un maximum entre 6 et 12 mois (pic d'adiposité) (Johnson et al., 2013; Silverwood et al., 2009; Sovio et al., 2011) puis lorsque l'IMC augmente une seconde fois entre 4 et 6 ans après avoir atteint son minimum (rebond d'adiposité) (Rolland-Cachera et al., 1984).



**Figure 5** Courbe de l'IMC pour les filles de 1 mois à 18 ans du carnet de santé en vigueur en France modifiée.

Dans chacune des cohortes, l'identification du pic et du rebond d'adiposité a été réalisée dans le cadre de la thèse d'Aminata Cissé. Les courbes d'IMC ont été modélisées à partir d'un modèle statistique aux propriétés différentes de celui utilisé pour modéliser le poids et la taille décrit précédemment. En effet l'IMC présente une forme non linéaire notamment au cours de la première année. Ainsi les courbes d'IMC ont été modélisées grâce à un modèle cubique à effets mixtes avec effets aléatoires pour l'ordonnée à l'origine, la pente, les termes quadratiques et cubiques (Cissé et al., 2021) inspirées du modèle de Sovio (Sovio et al., 2011). De plus, cette modélisation de l'IMC a été réalisée séparément pour les filles et les garçons mais aussi

séparément pour estimer identifier le pic d'adiposité (AP) et le rebond d'adiposité (AR). Pour l'AP, les données du 3<sup>ème</sup> jour à 24 mois ont été utilisées, tandis que les données de 18 mois à l'âge maximum (10 ou 12 ans selon la cohorte) ont été utilisées pour estimer l'AR. Pour les deux estimations, le modèle permettait d'obtenir le logarithme de l'IMC. Après avoir obtenu les courbes individuelles de l'IMC, l'âge à AP et l'âge à l'AR (et les IMC correspondants) ont été estimés par les 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> dérivées des fonctions de la courbe : 1<sup>ère</sup> dérivée nulle et 2<sup>ème</sup> négative (ou nulle) pour l'AP et 1<sup>ère</sup> nulle et 2<sup>ème</sup> positive (ou nulle) pour l'AR.

Dans les analyses, les données issues de cette modélisation des courbes d'IMC ont été utilisées uniquement pour la caractérisation du pic et du rebond d'adiposité (âge et IMC) et les analyses en découlant. Toutes les autres analyses impliquant des mesures d'IMC proviennent des modèles de Jense décrits précédemment afin de préserver une homogénéité entre les valeurs de poids, de taille et d'IMC.

#### IV. Représentativité des données

##### 1. Population incluse

Comme la plupart des études de cohorte, les personnes avec un niveau socioéconomique plus élevé participent plus. Les études EDEN et ELFE sont concernées par ce biais de sélection. La comparaison avec les données des enquêtes nationales périnatales (ENP) des années les plus proches (2003 et 2010) permet de caractériser ce biais (Blondel & Kermarrec, 2011; Blondel et al., 2003; Charles et al., 2019; Heude et al., 2016). Un tableau récapitulatif présente les variables d'intérêt permettant cette comparaison. Les femmes incluses dans les études EDEN et ELFE avaient un niveau d'études supérieur à la moyenne nationale et étaient plus souvent primipares (**Tableau 2**). Dans l'étude ELFE, les femmes étaient plus âgées que la moyenne nationale tandis que dans l'étude EDEN elles présentaient plus souvent un surpoids ou une obésité.

**Tableau 2 Comparaison des caractéristiques des femmes incluses dans les études EDEN et ELFE avec les ENP de 2003 et 2010.**

|                           | <b>EDEN 2003-2006</b> | <i>ENP 2003</i> | <b>ELFE 2011</b> | <i>ENP 2010</i> |
|---------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Age maternel              |                       |                 |                  |                 |
| <25 ans                   | 15,7 % (299)          | 18,8 %          | 13,1 % (2383)    | 17,0 %          |
| 25-34 ans                 | 68,6 % (1302)         | 65,3 %          | 61,1 % (11080)   | 63,9 %          |
| ≥35 ans                   | 15,7 % (298)          | 15,9 %          | 25,8 % (4670)    | 19,2 %          |
| Niveau d'études           |                       |                 |                  |                 |
| > Baccalauréat            | 53,6 % (1010)         | 42,6 %          | 58,6 % (9617)    | 51,8 %          |
| IMC >25 kg/m <sup>2</sup> | 26,3 % (496)          | 22,9 %          | 27,5 % (4829)    | 27,2 %          |
| Primipare                 | 44,5 % (843)          | 43,7 %          | 44,7 % (8094)    | 43,4 %          |

## 2. Attrition

### a. EDEN

Dans l'étude EDEN, parmi les 2002 femmes incluses pendant la grossesse, 95 sont sorties de l'étude avant la naissance de l'enfant à naître. Ainsi, 1907 enfants sont nés en étant toujours inclus dans l'étude, parmi eux 1899 ont eu une donnée concernant leur poids de naissance. Au suivi à 5-6 ans, 66% de ces 1899 enfants étaient encore suivis. Les mères des enfants perdus de vue étaient plus jeunes et avaient moins souvent un diplôme universitaire en revanche il n'y avait pas de différence concernant leur IMC, le poids de naissance de leur enfant ou le taux de prématurité (Heude et al., 2016).

### b. ELFE

Dans la cohorte ELFE, sur les 18329 enfants recrutés à leur naissance 16015 étaient encore éligibles au suivi à 3,5 ans (pas d'abandon, de décès ou de déménagement). Les familles ont été considérées comme ayant abandonné lorsqu'elles avaient retiré leur consentement ou n'avaient pas pu être contacté durant les 3 vagues d'enquêtes précédentes. Les mères des enfants ayant abandonné l'étude à 3,5 ans étaient plus jeunes, plus souvent sans emploi, nées à l'étranger et mère célibataire, elles avaient moins souvent un diplôme universitaire que les mères des enfants encore éligibles (Charles et al., 2019). Il n'existait pas de différence concernant la parité ou le poids de naissance moyen. Parmi

ces 16015 enfants éligibles au suivi à 3,5 ans, 12032 ont effectivement participé à l'entretien téléphonique, soit 80% des personnes contactées.

Pour prendre en compte le biais de sélection et le biais d'attrition et pouvoir ainsi fournir des statistiques nationales, des pondérations ont été calculées. Ces pondérations reposent sur différentes variables afin de prendre en compte les différents types de non-réponse : la non-réponse liée à la maternité (non-participation complète de la maternité ou seulement quelques jours), liée au refus de la mère de participer à l'enquête. Ces pondérations prennent en compte de nombreuses variables comme par exemple la taille de la maternité, le statut juridique de la maternité, l'âge de la mère, son niveau d'études ou encore l'âge gestationnel de naissance. Elles sont calculées avec un calage sur les résultats de l'enquête nationale périnatale. Le poids de chaque nourrisson est alors redressé d'un coefficient d'ajustement égal à l'inverse de la probabilité de réponse (Siméon, 2019). Une pondération spécifique a été calculée pour le suivi initial à la maternité puis à 2 mois, 1 an et 2 ans. Une pondération a également été calculée pour le sous-échantillon ayant complété le questionnaire de suivi de l'alimentation entre 3 et 10 mois.

# Chapitre III. Caractérisation des pratiques d'alimentation précoce

---

## Valorisations scientifiques associées à ce chapitre

---

- Article publié :



*nutrients*



Article

### Characterization of Infant Feeding Practices and Related-Family Characteristics in the French Nationwide ELFE Birth Cohort

Aurore Camier <sup>1,\*</sup>, Claire Chabanet <sup>2</sup>, Camille Davaisse-Paturet <sup>1</sup>, Elea Ksiazek <sup>2</sup>, Sandrine Lioret <sup>1</sup>, Marie-Aline Charles <sup>1,3</sup>, Sophie Nicklaus <sup>2,†</sup> and Blandine de Lauzon-Guillain <sup>1,†</sup>

- Communication affichée :

- e-poster aux *Journées Francophones de Nutrition* en novembre 2020. « Caractérisation des pratiques alimentaires des nourrissons et caractéristiques familiales associées dans la cohorte nationale Elfe ». Camier, A., Chabanet, C., Davaisse-Paturet, C., Ksiazek, E., Lioret, S., Charles, M. A., Nicklaus, S., de Lauzon-Guillain, B.

### I. Introduction

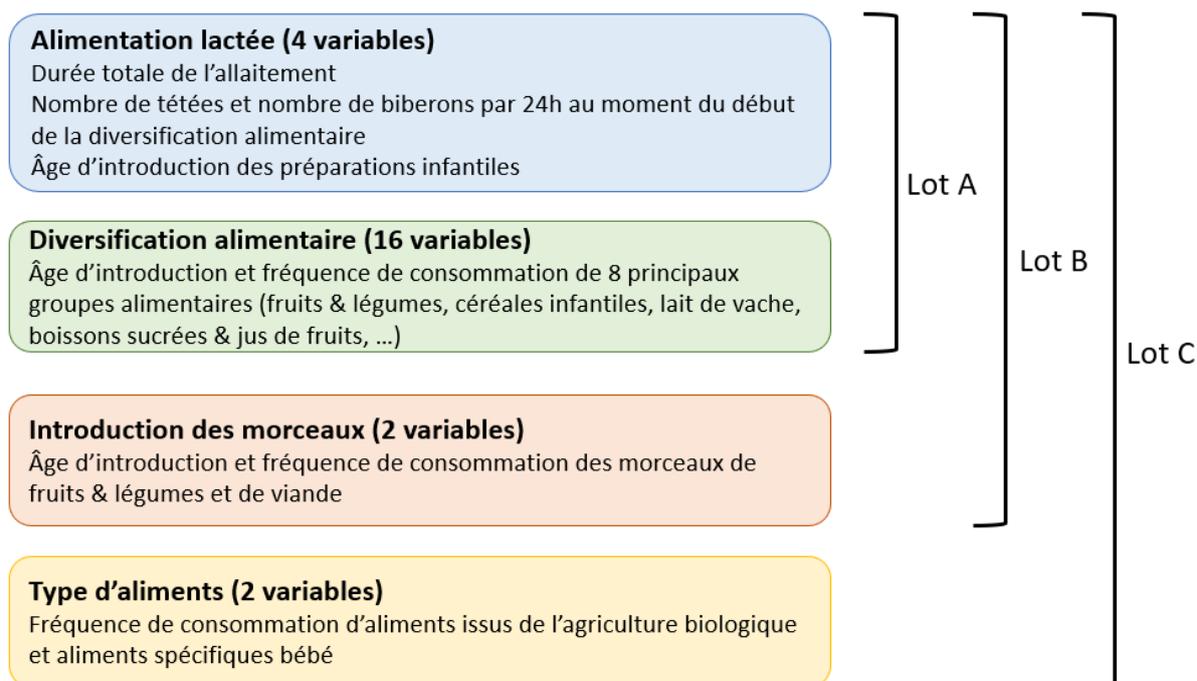
La première étape de cette thèse a été d'étudier les interrelations entre les différents composants de l'alimentation infantile. En effet, l'allaitement est fortement associé à d'autres pratiques comme le déroulement de la diversification alimentaire (Bournez et al., 2018; Scott et al., 2009). Pourtant, la plupart des études qui s'intéressent à l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année de vie ne prennent en compte qu'une seule dimension de cette alimentation, comme l'allaitement ou la diversification alimentaire, sans considérer le fait que ces pratiques puissent avoir des effets potentiellement synergiques ou antagonistes. Cela souligne l'intérêt de mieux caractériser l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année dans sa globalité, comme cela a été fait précédemment dans l'étude EDEN (Betoko et al., 2013), d'autant plus que les habitudes alimentaires acquises en début de vie semblent persister plus tard dans la vie (Jones et al., 2013; Lioret et al., 2015; Lioret et al., 2020; Luque et al., 2018; Mikkila et al., 2005). Ainsi, le premier objectif de ce chapitre est de caractériser les pratiques d'alimentation précoce de manière globale dans une cohorte plus récente, la cohorte ELFE, en s'appuyant sur un recueil détaillé de l'alimentation dans la première année.

Par ailleurs, de nombreuses études montrent que les caractéristiques familiales, notamment socioéconomiques, sont fortement associées aux pratiques d'allaitement (Betoko et al., 2013; Girard et al., 2016; Gutierrez-Camacho et al., 2019) mais aussi de diversification alimentaire (Bournez et al., 2018; Kronborg et al., 2014; Rebhan, Kohlhuber, Schwegler, Koletzko, et al., 2009; Schiess et al., 2010). Ainsi, pour mieux comprendre certaines inégalités sociales de santé et les prendre en compte dans l'étude de l'effet des pratiques d'alimentation précoce sur des événements de santé ultérieurs comme la croissance, il est important d'identifier les caractéristiques socioéconomiques et socioculturelles associés à ces pratiques d'alimentation. Cela constitue le 2<sup>ème</sup> objectif de ce chapitre de la thèse. Cette étape sera également valorisée lors de l'étude des liens entre les pratiques d'alimentation précoce et la croissance des enfants dans le chapitre IV.

### II. Résumé de l'article

Dans l'étude ELFE, 8922 nourrissons avaient des données exploitables pour répondre à ces objectifs. D'un point de vue méthodologie, nous avons choisi d'utiliser deux méthodes complémentaires pour caractériser l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année de vie : l'analyse en composantes principales (ACP) et la classification ascendante hiérarchique (CAH). La 1<sup>ère</sup> méthode permet d'identifier des profils de pratiques d'alimentation, indépendants entre eux par construction, et la 2<sup>ème</sup> méthode permet d'identifier des groupes distincts de sujets qui partagent des pratiques communes. Nous avons également choisi d'avoir une approche en plusieurs étapes en enrichissant progressivement les variables utilisées pour caractériser la diversification alimentaire (**Figure 6**). Lors de la 1<sup>ère</sup> étape, nous avons considéré uniquement les principaux groupes d'aliments (âge d'introduction et fréquence médiane de consommation après l'introduction ; lot A) car ce sont des variables communément retrouvées dans la littérature. Lors de la 2<sup>ème</sup> étape, nous avons également considéré l'introduction des morceaux (lot B), car cette étape de la diversification constitue une pratique alimentaire relativement peu étudiée alors qu'elle est associée aux habitudes alimentaires ultérieures (Coulthard et al., 2009; Demonteil et al., 2018) et fait partie intégrante de certains types de diversification alimentaire comme la diversification menée par l'enfant qui se développe actuellement (S. L. Cameron et al., 2012; C. J. Wright et al., 2011). Enfin, dans une dernière étape, le type d'aliments consommés (issus de l'agriculture biologique, aliments du commerce, lot C) a été également considéré, car ces caractéristiques peuvent être impliquées dans des questions de recherche émergentes mais sont encore très peu étudiées chez le nourrisson (Baudry et al., 2018; Fiolet et al., 2018; Lawrence & Baker, 2019; Srour et al., 2019).

**Figure 6 Différents lots de variables incluses dans les analyses.**



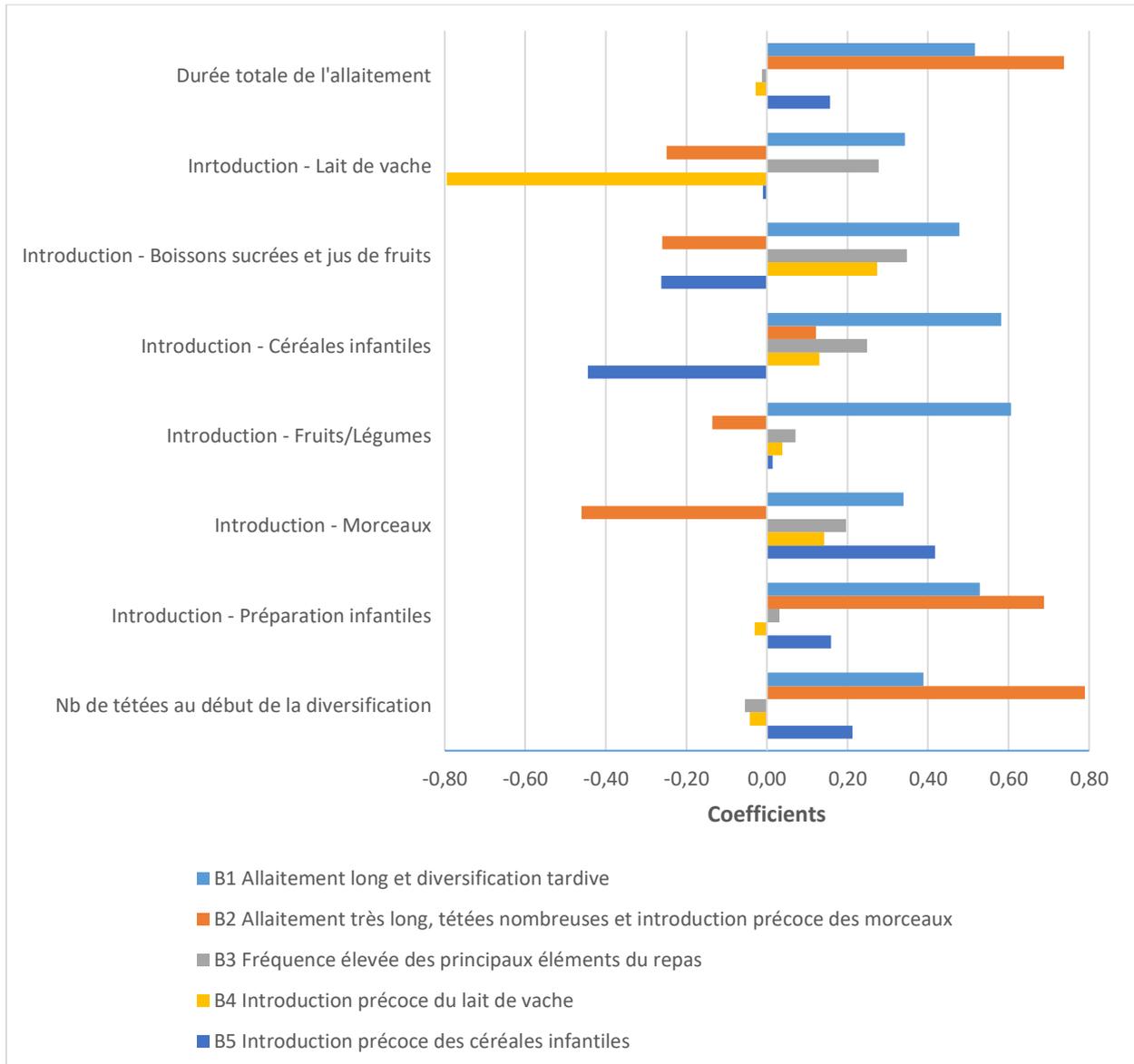
Les associations entre les caractéristiques familiales et ces différents profils de pratiques ou groupes d'individus ont été analysées en utilisant des modèles de régression linéaire (pour les profils identifiés par ACP) ou de régression logistique multinomiale (pour les groupes identifiés par CAH).

Nos analyses ont montré qu'au-delà de la durée de l'allaitement et de l'âge à la diversification alimentaire, il était important de considérer l'âge d'introduction de certains groupes alimentaires spécifiques tels que les boissons sucrées, le lait de vache ou les céréales infantiles, et l'introduction des morceaux, pour décrire les pratiques d'alimentation précoce. En effet, certains profils obtenus par ACP étaient principalement définis par l'âge d'introduction et la fréquence de consommation d'un groupe alimentaire comme le lait de vache (profil B4) ou les céréales infantiles (profil B5) (**Figure 7**). De même, certains groupes d'individus identifiés par CAH se différencient les uns des autres principalement par l'âge d'introduction des boissons sucrées & jus de fruits ou celui du lait de vache (groupes B4 et B5) (**Figure 8**). Par ailleurs, l'âge d'introduction des morceaux (lot B de variables) semble

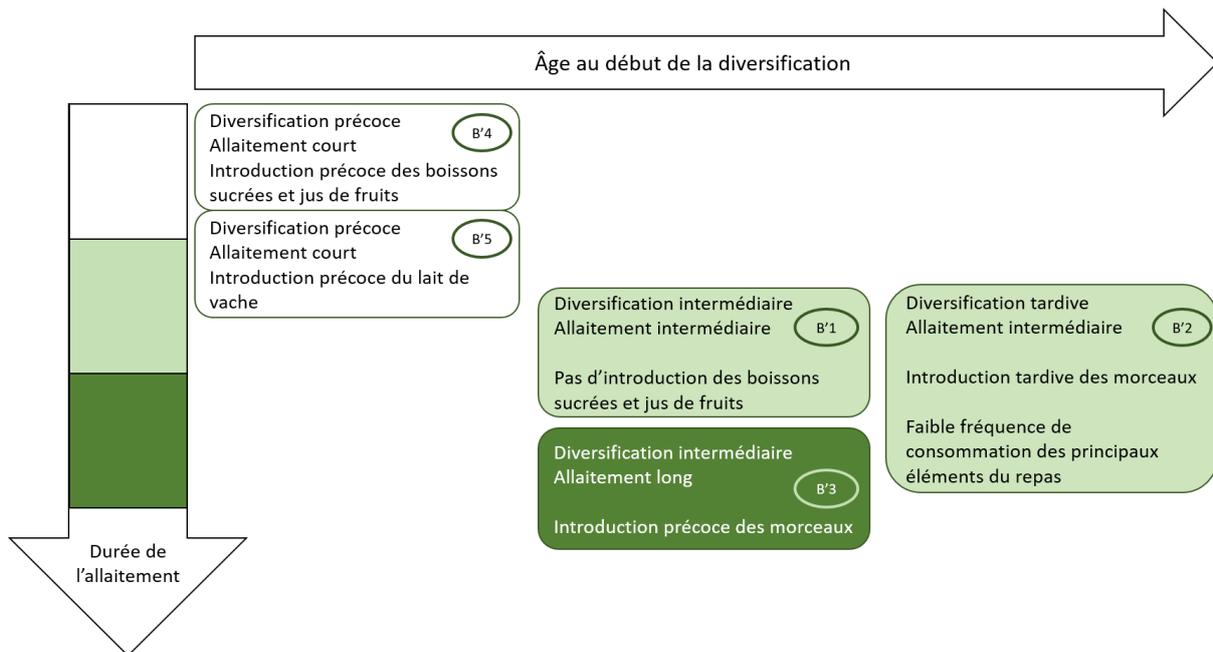
### Chapitre III. Caractérisation des pratiques d'alimentation précoce

également important pour caractériser les pratiques d'alimentation dans la 1<sup>ère</sup> année, à la fois dans l'analyse par ACP et dans celle par CAH (profil B2 et groupe B3). Elle met ainsi en évidence, que les nourrissons qui sont allaités longtemps, s'ils ont une diversification qui se situe à un âge intermédiaire voir parfois tardif, ont des morceaux qui sont introduits plus précocement que les autres enfants.

**Figure 7 Représentation graphique des coefficients obtenus par ACP d'une sélection de variables du lot B (associées avec un coefficient  $> |0,4|$  à au moins un des profils).**



**Figure 8 Représentation graphique des 5 groupes d'individus identifiés par CAH avec le lot B de variables.**



La comparaison des résultats de ces deux méthodes est synthétisée dans le **tableau 3** ci-dessous. La médiane, les premier et troisième quartiles de chaque composante principale au sein de chacun des cinq groupes d'individus identifiés par CAH y sont présentés. Ce tableau permet ainsi de rendre compte de l'adhérence moyenne des groupes d'individus aux profils d'ACP. A titre d'exemple, les individus du groupe B'3 « Allaitement long, diversification intermédiaire, morceaux précoces » ont une médiane élevée, donc une forte adhérence au profil B2 caractérisé par « Allaitement très long, tétées nombreuses et morceaux précoces ». De même les individus du groupe B'5 « Allaitement court, Diversification précoce, Lait de vache très précoce » sont à la fois faiblement adhérents au profil B1 (allaitement long et diversification tardive) et fortement adhérents au profil B4 (introduction précoce du lait de vache). Ce croisement permet de rendre compte de la superposition des deux variables.

**Tableau 3 Médianes et quartiles extrêmes des différentes composantes principales au sein de chaque groupe d'individus identifiés par CAH.**

|  | B1 Allaitement long et diversification tardive | B2 Allaitement très long, tétées nombreuses et morceaux précoces | B3 Fréquence élevée des principaux éléments du repas | B4 Introduction précoce du lait de vache | B5 Introduction précoce des céréales infantiles |
|--|--|--|--|--|---|
| B'1 Allaitement et diversification intermédiaires, Pas d'introduction boissons sucrées.  | -0,04[-0,4;0,34]                               | -0,45[-0,72;-0,17]   | 0,64[0,22;1,07]                                      | -0,11[-0,33;0,09]                        | -0,37[-0,98;0,21]                               |
| B'2 Allaitement intermédiaire, Diversification tardive, Morceaux tardifs, Faible fréquence de consommation des principaux éléments du repas. | 0,76[0,28;1,29]                                | -0,91[-1,25;-0,5]  | -0,56[-1,15;0,28]                                    | 0[-0,34;0,4]                             | -0,04[-0,84;0,96]                               |
| B'3 Allaitement long, Diversification intermédiaire, Morceaux précoces.  | 0,73[0,17;1,29]                                | 1,50[0,95;2,11]  | 0,13[-0,59;0,71]                                     | -0,22[-0,65;0,24]                        | 0,26[-0,32;0,93]                                |
| B'4 Allaitement court, Diversification précoce, Boissons sucrées très précoces.  | -0,78[-1,17;-0,37]                             | -0,12[-0,43;0,21]  | -0,16[-0,79;0,32]                                    | -0,94[-1,17;-0,7]                        | 0,43[-0,09;0,97]                                |
| B'5 Allaitement court, Diversification précoce, Lait de vache très précoce.  | -0,97[-1,55;-0,38]                             | 0,17[-0,2;0,57]  | -0,58[-1,24;0]                                       | 1,82[1,26;2,49]                          | -0,13[-0,74;0,46]                               |

Médiane [Q1 ;Q3].

### Chapitre III. Caractérisation des pratiques d'alimentation précoce

Un âge et un niveau d'études maternels plus élevés étaient associées, globalement, à des pratiques d'alimentation proches des recommandations actuelles : allaitement long et diversification dans la période recommandée. Ces résultats confirment les résultats de la littérature. A l'inverse, les individus provenant de foyers avec de faibles revenus ont à la fois plus souvent des pratiques caractérisées par un allaitement long (un score élevé sur le profil caractérisé par un allaitement très long (profil B2) ou appartenant groupes d'individus avec un allaitement long et une diversification intermédiaire (groupe B3')) et un allaitement court et une diversification précoce (groupes B4' ou B5'). Les familles migrantes ont plus souvent des pratiques caractérisées par un allaitement long (profil B2 et groupe B3'). Enfin les analyses supplémentaires avec des variables sur le rapport à la santé révèlent que les cours de préparation à la naissance et à la parentalité pourraient constituer un levier d'action puisqu'ils sont associés aux pratiques d'alimentation : les pratiques d'alimentation sont plus souvent proches des recommandations pour les femmes ayant suivi 7 séances ou plus comparées à celles n'en ayant pas suivi. La majorité des associations retrouvées entre d'une part les profils d'ACP et d'autre part les groupes identifiés par CAH étaient cohérentes entre elles.

L'analyse d'une pratique d'alimentation en particulier comme l'introduction précoce du lait de vache montre que qu'elle est moins fréquente lorsque c'est un pédiatre qui est consulté, que la femme a suivi des cours de préparations à la naissance et à la parentalité mais est plus fréquente s'il y a des enfants plus âgés dans le foyer. L'analyse par CAH montre que l'introduction précoce du lait vache se combine à une diversification précoce et un allaitement de courte durée, et confirme les associations avec les caractéristiques des mères. Notre analyse sur les groupes d'individus identifiés par CAH permet ainsi d'identifier les populations à cibler pour prévenir ces pratiques.

### III. Article publié

## Article

# Characterization of Infant Feeding Practices and Related-Family Characteristics in the French Nationwide ELFE Birth Cohort

Aurore Camier <sup>1,\*</sup>, Claire Chabanet <sup>2</sup>, Camille Davaisse-Paturet <sup>1</sup> , Elea Ksiazek <sup>2</sup>, Sandrine Lioret <sup>1</sup>, Marie-Aline Charles <sup>1,3</sup>, Sophie Nicklaus <sup>2,†</sup> and Blandine de Lauzon-Guillain <sup>1,†</sup> 

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

camille.davaisse-paturet@inserm.fr (C.D.-P.); sandrine.lioret@inserm.fr (S.L.); marie-aline.charles@inserm.fr (M.-A.C.); blandine.delauzon@inserm.fr (B.d.L.-G.)

<sup>2</sup> Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, AgroSup Dijon, CNRS, INRAE, Université Bourgogne Franche-Comté, F-21000 Dijon, France; claire.chabanet@inrae.fr (C.C.); elea.ksiazek@inserm.fr (E.K.); sophie.nicklaus@inrae.fr (S.N.)

<sup>3</sup> Unité mixte Inserm-Ined-EFS ELFE, Ined, F-75020 Paris, France

\* Correspondence: aurore.camier@inserm.fr; Tel.: +33-1-45-59-51-01

† These authors contributed equally to this work.

**Abstract:** Family characteristics such as education level or income are related to infant feeding practices. This study aimed to characterize infant feeding practices and investigate their associations with family characteristics. Analyses were performed with data from a French nationwide cohort, Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE). Feeding practices were characterized by two methods, a principal component analysis and a hierarchical ascendant classification ( $n = 8922$ ). This characterization was conducted in three steps: considering firstly only introduction of main food groups, then also food pieces and finally adding the type of complementary food. The associations between family characteristics and the infant feeding patterns or clusters were tested by linear or multinomial regressions ( $n = 7556$ ). Besides breastfeeding duration and age of first introduction of complementary foods, it appeared also important to consider specific food groups such as sweetened beverages and cow's milk, and the introduction of food pieces, to describe feeding practices. Recommended feeding practices (longer breastfeeding, complementary food in the right period) were related to higher maternal age and education level, so was migration status, the presence of older children, low income or the mothers' attendance to pre-birth preparation classes. The interrelations between feeding practices and family characteristics must be considered when examining the influence of feeding practices on child's health.

**Keywords:** infant feeding practices; family characteristics; cohort; infant feeding patterns



**Citation:** Camier, A.; Chabanet, C.; Davaisse-Paturet, C.; Ksiazek, E.; Lioret, S.; Charles, M.-A.; Nicklaus, S.; de Lauzon-Guillain, B. Characterization of Infant Feeding Practices and Related-Family Characteristics in the French Nationwide ELFE Birth Cohort. *Nutrients* **2021**, *13*, 33. <https://dx.doi.org/10.3390/nu13010033>

Received: 12 November 2020

Accepted: 21 December 2020

Published: 24 December 2020

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

The first months of life are a critical and sensitive period for later health status; during this time window, several exposures (including diet) represent opportunities to foster a healthy growth and development for children [1]. For example, the benefits of breastfeeding on infection and infant mortality prevention, and neurodevelopment, are well established [2]. However, the diet of non-breastfed infants is not often accounted for, limiting the interpretation of findings for some outcomes [2]. Therefore, a more comprehensive knowledge of early feeding practices is of great importance to identify predictors of later health status in the population.

Infant feeding is characterized by a first period of exclusive milk feeding, with exclusive breastfeeding recommended for the first 6 months or at least 4 months of life [3,4]. Then follows a complementary feeding (CF) period, during which other food groups are gradually introduced, complementing the continued provision of milk. Current recommendations state that the introduction of CF should neither start before 4 months of age

nor after 6 months of age [5]. Because of the temporal superimposition of milk and CF, some studies have found strong associations between breast feeding (BF) duration and age at CF introduction [6–8]. However, CF practices are defined by the timing and the content but also by the order of introduction of the different food groups, the introduction of food pieces, that have been related to food diversity later in life [9], and the type of food (organic or conventional, home-made or commercial). The associations between all aspects of feeding during this period have yet to be analyzed in detail. In fact, only few studies have considered the full diet before age 1 year (and none before age 6 months) [10].

Family characteristics are known to be associated with infant feeding practices. For example, in high-income countries, BF is associated with high socioeconomic position [11–13]: women with high education levels are more likely to initiate BF and breastfeed for longer than others [2,14,15]. CF practices also vary according to demographic factors and migration status: for instance, as compared with older non-immigrant parents, young mothers or migrant parents are more likely to initiate CF before the recommended age of 4 months [8]. Socioeconomic position refers to numerous characteristics and may be linked to a wide range of exposures and susceptibilities [16] which support the need to consider several variables. For example, for young adults, education level captures the long-term effects of both early life factors (resources of the family during childhood) and adult resources (via employment status or health literacy, which allows for being more receptive to health education messages) on health [16]. However, during the life course, household income captures access to health services and better-quality material resources such as food or housing.

In this context, this work aimed first to characterize infant feeding practices during the first year in a high-income country (France) by using two complementary methods (i.e., principal component analysis and hierarchical ascendant classification) and examining the complexity of diet in three steps: considering firstly only the introduction of the main food groups, then also the introduction of food pieces and finally the type of food (organic, or ready-prepared baby food). This work also aimed to investigate the associations between family characteristics and the identified infant feeding practices patterns or clusters.

## 2. Methods

### 2.1. Study Design and Setting

The ELFE study (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) is a multidisciplinary nationwide birth cohort including 18,329 children born in 2011 in a random sample of 349 maternity wards from mainland France [17]. The cohort aims at studying the determinants of child development, health and socialization from birth to adulthood. Inclusion began in April 2011 and took place during 25 selected recruitment days over four waves of four to eight days each that covered all four seasons. Inclusion criteria were as follows: singleton or twins born after 33 weeks of gestation, to mothers aged 18 years or older and not planning to move outside of metropolitan France in the next 3 years.

Participating mothers had to provide written consent for their own and their child's participation. When present at inclusion, fathers signed the consent form for the child's participation 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. Variables

#### 2.2.1. Infant Feeding Practices

Milk feeding practices were collected at 2, 12 and 24 months by phone interview and monthly from 3 to 10 months by an Internet-based or paper questionnaire. During each follow-up step, current feeding mode was recorded: human milk only, formula milk only, both human and formula milk, cow's milk or plant-based beverages (almond-based beverage, rice-based beverage, soya-based beverage, excluding infant formulas based on

rice or soya). At each phone interview, whenever the mother had stopped breastfeeding, the exact age of the child when breastfeeding had ended was asked along with the age of introduction of formula milk. From these data, any BF duration and age at infant formula introduction were calculated. The exact age when the mother stopped breastfeeding was used to calculate the duration of any breastfeeding; if it was missing, the age at the completion of the last questionnaire indicating current breastfeeding was considered. The detailed method used was previously described [18]. Any BF duration and age at infant formula introduction were considered as continuous variables. Details on milk feeding practices were collected monthly from 3 to 10 months post-partum, using an online or paper self-reported questionnaire. For the 3- to 10-month questionnaire, parents reported the usual number of bottle- and breastfeeds, as well as the usual average quantity of a bottle, when relevant, consumed during a typical day of the current month.

Infants' CF consumption was also collected with the 3- to 10-months questionnaire. This questionnaire consisted of 26 food items (fruit juices, other sweetened beverages, regular cow's milk, semi-skimmed or skimmed cow milk, infant cereals, potatoes, green beans, carrots, peas, artichokes, other vegetables, pasta/rice, bread, meat, fish, egg yolks, egg whites, cheese, yogurt, apples, bananas, strawberries, peaches, other fruits, biscuits, and other desserts). The frequency of their consumption during the last month was recorded on a 5-point scale: not yet introduced (0), introduced once (1), several times (2), often (3), and every day or almost every day (4). From these data, the age at introduction of 8 food groups (fruits and vegetables, potatoes, sweetened beverages and fruit juices, baby cereals, meat/fish/eggs, bread/pasta/rice, dairy products, cow's milk) was calculated, as previously described [8]. A food group was considered introduced if it was eaten at least twice by the infant. The age at introduction of food pieces (e.g., foods crushed by a fork or in pieces) was also calculated from the consumption of crushed vegetables or fruits (collected from the third month on) and pieces of meat (collected from the sixth month on).

For each food group and for food pieces, an indicator variable for the frequency of consumption over the first year of life was calculated using the median of frequencies declared each month (1 = introduced only once, 2 = several times, 3 = often, 4 = every day or almost every day, 5 = several times per day), starting from the month of introduction of the food group.

Each month, the parents reported the type of foods used during CF—organic foods and ready-prepared baby foods—by using a 4-point Likert scale (0 = never, 1 = sometimes, 2 = often, 3 = almost always). The choice of organic foods or commercial complementary foods for CF were summarized as the modal-reported frequency of their use between the age of introduction to complementary food and age 10 months.

### 2.2.2. Family Characteristics

Maternal and household data were collected by face-to-face interviews at the maternity ward and then by phone interview at the 2-month follow-up. Family characteristics collected during the maternity stay were used only when the 2-month values were missing.

Family characteristics included in the analyses were maternal age (<25, 25–29, 30–34, ≥35 years), maternal education level (up to lower secondary, upper secondary, intermediate, 3-year university degree, at least 5-year university degree), family income by monthly consumption unit (up to €750, €751–1111, €1112–1500, €1501–1944, €1945–2500, >€2500), maternal migration status (migrant, descendant of migrant, majority of population), single motherhood (yes/no), older children in the household (no older child, one older child, at least two older children), child's sex (female/male), and projected maternal return to work (not employed during pregnancy, <10 weeks, 10–13 weeks, 3–6 months, after 6 months). A second group of family characteristics considered as health-related variables were maternal smoking status during pregnancy (never smoker, smoker only before pregnancy, smoker only in early pregnancy, smoker throughout pregnancy), maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) (<18.5, 18.5–24.9, 25–29.9, ≥30 kg/m<sup>2</sup>), first physician

consulted for the child after hospital discharge (pediatrician, other child doctor, general practitioner, none/other), attendance at pre-birth preparation classes (none, <7, ≥7).

Infant characteristics used only for population selection were gestational age at birth (<37 or ≥37 weeks' gestation) and twin pregnancy (yes, no).

### 2.3. Sample Selection

From the 18,329 infants included in the ELFE study, children for whom parents withdrew consent were excluded from the study, as were preterm (<37 weeks' gestation) or twin babies because of specific dietary issues ( $n = 1317$ , including 57 consent withdrawal), which resulted in 17,012 eligible infants. We excluded infants with missing data on infant feeding practices ( $n = 8090$ ), which resulted in 8922 infants for characterization of infant feeding practices. We excluded infants with a least one missing data on family characteristics ( $n = 1366$ ), which resulted in 7556 infants for complete-case analysis of the association between family characteristics and infant feeding practices.

### 2.4. Statistical Methods

Comparisons between excluded and included subjects involved chi-square tests for categorical variables and Student  $t$  test for continuous variables. Analyses were conducted by using SAS v9.4 [19].

#### 2.4.1. Infant Feeding Practices Typologies

Infant feeding practices were summarized with two complementary approaches: principal component analysis (PCA) and hierarchical ascendant classification (HAC). They represent the two main approaches used in the literature in this topic [6,10,20,21]. The identification of infant feeding patterns by PCA describes correlations between feeding practices. The PCA method facilitates a more balanced individual classification because each subject has a score on each pattern. By construction, the different patterns are independent of each other, which facilitates the identification of a pattern-specific effect. In contrast, HAC classifies infants in clusters who received similar feeding practices. The HAC method allows for identifying mutually exclusive sub-groups and then an easier description of those sub-groups. Indeed, each cluster of infants may be described as any classical population description.

The number of dimensions identified from the standardized PCA was determined by using the distribution of eigen values and the interpretation of patterns. Variables with factor loading  $> |0.4|$  in absolute value were considered to contribute significantly to the pattern and were used to interpret the pattern. All subjects have a score on each dimension retained. This score can be interpreted as a subject's compliance with the pattern, with a high score indicating high adherence.

The HAC was conducted with the Ward's clustering method on Euclidean distances after standardization of the same sets of variables as those used for PCA analyses, and up to 10 clusters were considered. The number of clusters was guided by three criteria: cubic clustering criterion, pseudo F, and pseudo  $T^2$ . Clusters were named according to the distribution of the feeding practices most characteristic of each cluster. One single variable with as many classes as identified clusters was constructed indicating the cluster membership.

For each approach, three different sets of variables were used. First, the analysis focused on 20 variables usually collected in studies on infant diet (Set A variables): any BF duration, daily number of breastfeeds at the age of CF initiation, age at introduction of infant formula, daily number of bottles at the age of complementary food initiation, age at introduction and consumption frequency indicator after introduction for each of the eight food groups previously presented (fruits and vegetables, potatoes, sweetened beverages and fruit juices, baby cereals, meat/fish/eggs, bread and pasta, dairy products, cow's milk). In a second step, the two variables related to food pieces (age at introduction and consumption frequency indicator after introduction, relative to fruits and vegetables, and meat) were added (Set B variables). In a third set, characteristics related to the type of foods

used during CF (organic foods and commercial complementary foods) were considered (Set C variables), as in previous studies [6,22].

#### 2.4.2. Relations between Family Characteristics and Feeding Practices

Associations between family factors and infant feeding practices were tested by simultaneously considering family characteristics (maternal age, educational level, monthly family income, migration status, single motherhood, older children in the household, child's age at maternal return to work, child's sex) and variables related to study design (maternity size, wave of recruitment and region of residence). The reference category was the one with the largest number. In a second model, we also considered health-related variables (smoking status during pregnancy, pre-pregnancy BMI, attendance at pre-birth preparation classes, first physician consulted). For infant feeding patterns identified by PCA, we used separated adjusted linear regressions for each pattern. For clusters identified by HAC, we used adjusted multinomial regression.

Two sensitivity analyses were conducted. The first consisted of multiple imputation on family characteristics. The second used weighted data to correct for bias related to inclusion procedure, non-consent and attrition. Weighting also included calibration on margins from the state register's statistical data and the 2010 French National Perinatal study [23] for the variables age, region, marital status, migration status, level of education, and primiparity. This weighting was calculated for the subsample that completed the questionnaire on infant diet, at least once from 3 to 10 months [24].

### 3. Results

#### 3.1. Selected Population

Compared with non-included mothers ( $n = 8849$ ), those included ( $n = 8922$ ) were significantly older (mean: 31 vs. 30 years,  $p < 0.001$ ), less often smoked during pregnancy (12% vs. 21%,  $p < 0.001$ ), had higher education level (25% vs. 14% with at least a 5-year university degree,  $p < 0.001$ ), had lower pre-pregnancy BMI (23.3 vs. 23.7 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), had higher monthly family income (mean €1784 vs. €1436,  $p < 0.001$ ), and had lower number of older children in the household (16% vs. 22% with at least 2 older children,  $p < 0.001$ ) (data not shown).

For the associations with family characteristics, 1366 additional mothers were excluded because of missing data on studied characteristics. As compared with these excluded mothers, included mothers ( $n = 7556$ ) were significantly younger (mean 31 vs. 32 years,  $p = 0.02$ ), had higher education level (26% vs. 31% with upper secondary level,  $p < 0.001$ ), had higher family income (mean €1799 vs. €1675,  $p < 0.001$ ) and had lower number of older children in the household (47% vs. 37% with no older child in the household,  $p < 0.001$ ) (data not shown). The groups did not differ in pre-pregnancy BMI ( $p = 0.26$ ) or proportion of smokers during pregnancy (11.5% vs. 13.9%,  $p = 0.07$ ).

#### 3.2. Identification of Infant Feeding Practice Patterns by PCA

When only core variables (BF and age of introduction and frequency of consumption of main food groups; i.e., Set A variables) were considered, we identified six feeding patterns (Table 1), explaining 67% of the total variance. The first pattern was labeled "A1—later CF initiation and longer BF duration", the second "A2—longer BF and higher BF rate", the third "A3—frequent intake of main food groups" (fruits/vegetables, potatoes, meat/fish/eggs, dairy products), the fourth "A4—earlier cow's milk", the fifth "A5—earlier baby cereals" and the sixth "A6—earlier sweetened beverages and fruit juices".

When food pieces (Set B variables) were also considered, we identified five feeding patterns (Table 2), explaining 57% of the total variance. The patterns were similar to previous analyses except that the pattern characterized by earlier introduction of sweetened beverages and fruit juices was no longer observed. Indeed, the variables contributing to this sixth pattern were, in this analysis, related to baby cereals consumption. Moreover, we found a modification of the contribution of BF to Patterns 1 and 2, with a lower contribution

of BF to Pattern 1 and a higher contribution to Pattern 2, and an opposite contribution of food pieces (positively to Pattern 1 and negatively to Pattern 2). The three subsequent patterns were only marginally modified. The consumption of food pieces was positively related to Pattern 2 and negatively to Pattern 5. These patterns were then relabeled “B2—very long BF, higher breastfeed rate, earlier food pieces” for Pattern 2 and “B5—earlier baby cereals and later food pieces” for Pattern 5.

Finally, when organic and commercial complementary foods were also considered (Set C variables), we identified five feeding patterns (Table 3), explaining 53% of the total variance. Consumption of organic foods or commercial complementary foods was not related to any pattern. The patterns were only marginally modified as compared to previous analyses, and labels remained almost the same.

### 3.3. Clustering of Infants by Feeding Practices Using HAC

When only core variables were considered (Set A variables), we identified five clusters of infants based on feeding practices (Table 1). Two clusters were characterized by intermediate BF but distinguished by intermediate CF (Cluster A1',  $n = 1916$ ) or late CF (Cluster A2',  $n = 2726$ ). Intermediate CF refers to a CF started neither early (before 4 months) nor late (after 6 months) according to the current definitions and applicable guidelines. Two clusters were characterized by short BF and early CF but were distinguished by very early introduction of sweetened beverages and fruit juices (Cluster A3',  $n = 1587$ ) or cow's milk (Cluster A5',  $n = 1063$ ). The last cluster was characterized by long BF and intermediate CF (Cluster A4',  $n = 1630$ ).

When food pieces were also considered (Set B of variables), five clusters of infants were identified (Table 2). As previously described, two clusters were characterized by intermediate BF but distinguished by intermediate CF and no sweetened beverages and fruit juices (Cluster B1',  $n = 2891$ ) or late CF, late food pieces and infrequent main food groups (Cluster B2',  $n = 1703$ ). Similarly, two clusters were characterized by short BF and early CF but distinguished by very early introduction of sweetened beverages and fruit juices (Cluster B4',  $n = 1576$ ) or cow's milk (Cluster B5',  $n = 1019$ ). The last cluster was characterized by long BF, intermediate CF and early food pieces (Cluster B3',  $n = 1733$ ).

Finally, when organic and commercial complementary foods were additionally considered (Set C of variables), five clusters were identified (Table 3). Most clusters remained very similar to the previous clustering. The previous cluster “B4'. Short BF, early CF and very early sweetened beverages and fruit juices” was also related to frequent use of commercial complementary foods in this clustering and relabeled “C4'. Short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices, frequent commercial complementary foods”.

To summarize, when food pieces were also considered (Set B variables), 80% of infants were classified in similar clusters as those described for core variables (Set A variables). The main change occurred for the “core variable” cluster characterized by intermediate BF and late CF (Cluster A2'), with 41% reattributed to the Cluster “B1'—intermediate BF and intermediate CF no sweetened beverages and fruit juices” and 55% remaining in the Cluster “B2'—intermediate BF and late CF, late food pieces and infrequent main food groups”. Thus, considering food pieces allowed for better characterization of late CF. When organic and commercial complementary foods were also considered (Set C variables), the clusters only marginally changed, with 88% of infants remaining in similar clusters.

Feeding practice patterns appeared to be precisely characterized when both core variables and food pieces were considered. The Set C variables, with variables related to consumption of organic or commercial complementary foods, seems to contribute weakly to the description. We then considered only the Set B variables patterns or clusters to relate them to family characteristics.

Cluster labels were chosen according to the variable distribution in the cluster relatively to other clusters.

**Table 1.** Analysis of core variables (breast feeding (BF) and main food groups), Set A of variables ( $n = 8,922$ ).

|  | Principal Component Analysis (PCA) |           |           |           |           |           | Hierarchical Ascendant Classification (HAC) |            |             |            |             |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|------------|-------------|------------|-------------|
|  | Pattern 1                          | Pattern 2 | Pattern 3 | Pattern 4 | Pattern 5 | Pattern 6 | Cluster 1                                   | Cluster 2  | Cluster 3   | Cluster 4  | Cluster 5   |
| % variance explained (PCA) or % ( $n$ ) (HAC)            | 21%                                | 15%       | 10%       | 8%        | 7%        | 6%        | 21% (1916)                                  | 31% (2726) | 18% (1587)  | 18% (1630) | 12% (1063)  |
| Any BF duration (mo)                                     | 0.62                               | 0.66      | −0.06     | −0.06     | 0.11      | −0.03     | 1.4 [0;3.8]                                 | 1.9 [0;4]  | 0.7 [0;2.7] | 10 [7;14]  | 0.9 [0;3]   |
| Introduction * (mo)—<br>Infant formula                   | 0.62                               | 0.62      | −0.01     | −0.07     | 0.11      | −0.04     | 0.7 [0;2]                                   | 0.9 [0;2]  | 0.1 [0;1.1] | 6 [4;9]    | 0.2 [0;1.5] |
| Introduction (mo)—<br>Baby cereals                       | 0.59                               | 0.04      | 0.27      | 0.19      | −0.63     | 0.08      | 6 [5;8]                                     | 12 [7;12]  | 6 [5;7]     | 9 [7;12]   | 6 [5;8]     |
| Introduction (mo)—<br>Fruits/vegetables                  | 0.58                               | −0.23     | 0.10      | 0.07      | 0.22      | 0.32      | 6 [5;6]                                     | 6 [5;6]    | 5 [5;6]     | 6 [5;6]    | 5 [5;6]     |
| Introduction (mo)—Potatoes                               | 0.53                               | −0.30     | −0.14     | 0.04      | 0.18      | 0.29      | 6 [6;7]                                     | 7 [6;7]    | 6 [5;7]     | 6 [6;7]    | 6 [5;7]     |
| Introduction (mo)—<br>Meat/fish/eggs                     | 0.58                               | −0.27     | −0.15     | 0.09      | 0.20      | 0.24      | 7 [7;8]                                     | 8 [7;8]    | 7 [6;7]     | 7 [7;8]    | 7 [6;8]     |
| Introduction (mo)—<br>Dairy products                     | 0.58                               | −0.26     | 0.03      | 0.00      | 0.14      | 0.17      | 7 [6;8]                                     | 7 [7;9]    | 7 [6;7]     | 7 [6;8]    | 6 [6;7]     |
| Introduction (mo)—<br>Bread/pasta/rice                   | 0.43                               | −0.43     | 0.10      | 0.15      | 0.06      | 0.35      | 8 [7;9]                                     | 9 [8;12]   | 8 [7;9]     | 8 [7;9]    | 8 [7;9]     |
| Introduction (mo)— Sweetened<br>beverages & fruit juices | 0.44                               | −0.32     | 0.39      | 0.35      | 0.21      | −0.52     | 12 [12;12]                                  | 12 [12;12] | 7 [5;9]     | 12 [7;12]  | 10 [7;12]   |
| Introduction (mo)— Cow’s milk                            | 0.31                               | −0.31     | 0.34      | −0.76     | −0.04     | −0.10     | 12 [12;12]                                  | 12 [12;12] | 12 [12;12]  | 12 [12;12] | 9 [7;10]    |
| Number of breast feeds at CFI                            | 0.50                               | 0.74      | −0.11     | −0.09     | 0.11      | −0.06     | 0 [0;0]                                     | 0 [0;0]    | 0 [0;0]     | 5 [4;7]    | 0 [0;0]     |
| Number of bottle feeds at CFI                            | −0.54                              | −0.66     | −0.01     | 0.02      | −0.11     | 0.06      | 4 [4;4]                                     | 4 [4;4]    | 4 [4;5]     | 0 [0;1]    | 4 [4;4]     |
| Frequency * (0–4)—Baby cereals                           | −0.47                              | −0.05     | −0.14     | −0.17     | 0.79      | −0.02     | 4 [2;4]                                     | 0 [0;2]    | 4 [2;4]     | 2 [0;3]    | 3 [2;4]     |
| Frequency (0–5)—<br>Fruit/vegetables                     | −0.24                              | 0.21      | 0.63      | 0.06      | 0.12      | 0.27      | 5 [5;5]                                     | 5 [4;5]    | 5 [4;5]     | 5 [4;5]    | 5 [4;5]     |
| Frequency (0–4)—Potatoes                                 | −0.18                              | 0.25      | 0.59      | 0.10      | 0.11      | 0.21      | 3 [3;3]                                     | 3 [2;3]    | 3 [2;3]     | 3 [2;4]    | 3 [2;3]     |
| Frequency (0–4)—<br>Meat/fish/eggs                       | −0.28                              | 0.21      | 0.63      | 0.06      | 0.06      | 0.22      | 3 [3;4]                                     | 3 [2;4]    | 3 [3;4]     | 3 [3;4]    | 3 [3;4]     |
| Frequency (0–4)—<br>Dairy products                       | −0.35                              | 0.18      | 0.38      | 0.09      | 0.03      | 0.16      | 4 [3;4]                                     | 3 [2;4]    | 4 [3;4]     | 3 [2;4]    | 4 [3;4]     |

Table 1. Cont.

|  | Principal Component Analysis (PCA) |           |           |           |           | Hierarchical Ascendant Classification (HAC) |           |           |           |           |           |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|  | Pattern 1                          | Pattern 2 | Pattern 3 | Pattern 4 | Pattern 5 | Pattern 6                                   | Cluster 1 | Cluster 2 | Cluster 3 | Cluster 4 | Cluster 5 |
| Frequency (0–4)—Bread/pasta/rice                   | −0.29                              | 0.39      | 0.16      | −0.09     | 0.04      | −0.15                                       | 2 [2;3]   | 2 [0;3]   | 2 [2;3]   | 2 [2;3]   | 2 [2;3]   |
| Frequency (0–4)—Sweetened beverages & fruit juices | −0.39                              | 0.32      | −0.38     | −0.35     | −0.18     | 0.58  | 0 [0;0]   | 0 [0;0]   | 2 [2;2]   | 0 [0;2]   | 1 [0;2]   |
| Frequency (0–4)—Cow’s milk                         | −0.29                              | 0.29      | −0.33     | 0.78      | 0.06      | 0.12  | 0 [0;0]   | 0 [0;0]   | 0 [0;0]   | 0 [0;0]   | 2 [2;3]   |

Data are factor loading for the PCA and median [Q1–Q3] for the HAC. \* Introduction: introduced more than once. Frequency: median frequency after introduction. Pattern 1 was labelled “A1—later CF, long BF”; Pattern 2 “A2—longer BF and higher BF rate”; Pattern 3 “A3—frequent intake of main food groups”; Pattern 4 “A4—earlier cow’s milk”; Pattern 5 “A5—earlier baby cereals”; Pattern 6 “A6—earlier sweetened beverages and fruit juices”. Cluster 1 was labelled “A1’—intermediate BF, intermediate CF”; Cluster 2 “A2’—intermediate BF, late CF”, Cluster 3 “A3’—short BF, early CF, very early sweetened beverages”, Cluster 4 “A4’—long BF, intermediate CF” and Cluster 5 “A5’—short BF, early CF and very early cow’s milk”. BF, breastfeeding; CF, complementary feeding. CFI, complementary food introduction.

Table 2. Analysis of core variables (BF and main food groups) and food pieces, Set B of variables (n = 8922).

|   | Principal Component Analysis (PCA) |           |           |           |           | Hierarchical Ascendant Classification (HAC) |             |            |             |             |
|---|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|-------------|------------|-------------|-------------|
|   | Pattern 1                          | Pattern 2 | Pattern 3 | Pattern 4 | Pattern 5 | Cluster 1                                   | Cluster 2   | Cluster 3  | Cluster 4   | Cluster 5   |
| % variance explained (PCA) or % (n) (HAC) | 20%                                | 15%       | 9%        | 7%        | 6%        | 32% (2891)                                  | 19% (1703)  | 19% (1733) | 18% (1576)  | 11% (1019)  |
| Any BF duration (mo)                      | 0.52                               | 0.74      | −0.01     | −0.03     | 0.16      | 1.4 [0;3.8]                                 | 1.9 [0;4.8] | 9.8 [7;14] | 0.7 [0;2.7] | 0.7 [0;2.8] |
| Introduction * (mo)—Infant formula        | 0.53                               | 0.69      | 0.03      | −0.03     | 0.16      | 0.7 [0;2]                                   | 0.9 [0;3]   | 6 [4;8]    | 0.1 [0;1.1] | 0.1 [0;1.4] |
| Introduction (mo)—Baby cereals            | 0.58                               | 0.12      | 0.25      | 0.13      | −0.45     | 8 [6;12]                                    | 8 [6;12]    | 9 [7;12]   | 6 [5;7]     | 6 [5;8]     |
| Introduction (mo)—Fruit/Vegetables        | 0.61                               | −0.14     | 0.07      | 0.04      | 0.01      | 6 [5;6]                                     | 6 [5;7]     | 6 [5;6]    | 5 [5;6]     | 5 [4;6]     |
| Introduction (mo)—Potatoes                | 0.55                               | −0.19     | −0.18     | 0.01      | −0.02     | 6 [6;7]                                     | 7 [6;8]     | 6 [6;7]    | 6 [5;7]     | 6 [5;7]     |
| Introduction (mo)—Meat/fish/eggs          | 0.61                               | −0.16     | −0.18     | 0.08      | 0.06      | 7 [7;8]                                     | 8 [7;9]     | 7 [7;8]    | 7 [6;7]     | 7 [6;8]     |
| Introduction (mo)—Dairy products          | 0.61                               | −0.15     | −0.01     | −0.03     | −0.06     | 7 [6;8]                                     | 8 [7;9]     | 7 [6;8]    | 7 [6;7]     | 6 [6;7]     |

Table 2. Cont.

|   | Principal Component Analysis (PCA) |           |           |           |           | Hierarchical Ascendant Classification (HAC) |            |            |            |           |
|---|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|------------|------------|------------|-----------|
|   | Pattern 1                          | Pattern 2 | Pattern 3 | Pattern 4 | Pattern 5 | Cluster 1                                   | Cluster 2  | Cluster 3  | Cluster 4  | Cluster 5 |
| Introduction (mo)—<br>Bread/pasta/rice                  | 0.50                               | −0.39     | 0.08      | 0.17      | 0.29      | 8 [7;9]                                     | 10 [8;12]  | 8 [7;9]    | 8 [7;9]    | 8 [7;9]   |
| Introduction (mo)—Sweetened<br>beverages & fruit juices | 0.48                               | −0.26     | 0.35      | 0.27      | −0.26     | 12 [12;12]                                  | 12 [12;12] | 12 [7;12]  | 7 [5;9]    | 10 [6;12] |
| Introduction (mo)—Cow’s milk                            | 0.34                               | −0.25     | 0.28      | −0.80     | −0.01     | 12 [12;12]                                  | 12 [12;12] | 12 [12;12] | 12 [12;12] | 8 [7;10]  |
| Introduction (mo)—<br>Food pieces                       | 0.34                               | −0.46     | 0.20      | 0.14      | 0.42      | 9 [8;12]                                    | 10 [9;12]  | 8 [7;10]   | 9 [7;10]   | 8 [7;10]  |
| Number of breast feeds at CFI                           | 0.39                               | 0.79      | −0.05     | −0.04     | 0.21      | 0 [0;0]                                     | 0 [0;1]    | 5 [4;7]    | 0 [0;0]    | 0 [0;0]   |
| Number of bottle feeds at CFI                           | −0.46                              | −0.70     | −0.07     | −0.02     | −0.20     | 4 [4;4]                                     | 4 [3;4]    | 0 [0;1]    | 4 [4;5]    | 4 [4;4]   |
| Frequency * (0–4)—<br>Baby cereals                      | −0.45                              | −0.13     | −0.12     | −0.12     | 0.52      | 2 [0;4]                                     | 2 [0;4]    | 2 [0;3]    | 4 [2;4]    | 3 [2;4]   |
| Frequency (0–5)—<br>Fruits/vegetables                   | −0.24                              | 0.12      | 0.66      | 0.06      | 0.12      | 5 [5;5]                                     | 4 [3;5]    | 5 [4;5]    | 5 [4;5]    | 5 [4;5]   |
| Frequency (0–4)—Potatoes                                | −0.19                              | 0.17      | 0.63      | 0.10      | 0.14      | 3 [3;3]                                     | 2 [2;3]    | 3 [2;3]    | 3 [2;3]    | 3 [2;3]   |
| Frequency (0–4)—<br>Meat/fish/eggs                      | −0.29                              | 0.11      | 0.65      | 0.05      | 0.06      | 3 [3;4]                                     | 3 [2;4]    | 3 [3;4]    | 3 [3;4]    | 3 [3;4]   |
| Frequency (0–4)—<br>Dairy products                      | −0.36                              | 0.08      | 0.41      | 0.11      | 0.15      | 4 [3;4]                                     | 2 [2;4]    | 3 [2;4]    | 4 [3;4]    | 4 [3;4]   |
| Frequency (0–4)—<br>Bread/pasta/rice                    | −0.35                              | 0.36      | 0.17      | −0.14     | −0.31     | 2 [2;3]                                     | 2 [0;2]    | 2 [2;3]    | 2 [2;3]    | 2 [2;3]   |
| Frequency (0–4)—Sweetened<br>beverages & fruit juices   | −0.44                              | 0.26      | −0.34     | −0.28     | 0.27      | 0 [0;0]                                     | 0 [0;0]    | 0 [0;2]    | 2 [2;2]    | 1 [0;2]   |
| Frequency (0–4)—Cow’s milk                              | −0.32                              | 0.23      | −0.27     | 0.81      | 0.01      | 0 [0;0]                                     | 0 [0;0]    | 0 [0;0]    | 0 [0;0]    | 2 [2;4]   |
| Frequency (0–3)—Food pieces                             | −0.28                              | 0.42      | −0.09     | −0.14     | −0.46     | 1 [0;1]                                     | 1 [0;1]    | 1 [1;2]    | 1 [1;2]    | 1 [1;2]   |

Data are factor loadings for the PCA and median [Q1–Q3] for the HAC. \* Introduction: introduced more than once. Frequency: median frequency after introduction. Pattern 1 was labelled “B1—later CF, longer BF”; Pattern 2 “B2—very long BF, higher BF rate, earlier food pieces”; Pattern 3 “B3—frequent intake of main food groups”; Pattern 4 “B4—earlier cow’s milk”; Pattern 5 “B5—earlier baby cereals and later food pieces”. Cluster 1 was labelled “B1’—intermediate BF, intermediate CF, no sweetened beverages and fruit juices”; Cluster 2 “B2’—intermediate BF, late CF, late food pieces, infrequent main food groups”, Cluster 3 “B3’—long BF, intermediate CF, early food pieces”, Cluster 4 “B4’—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices” and Cluster 5 “B5’—short BF, early CF and very early cow’s milk”. BF, breastfeeding; CF, complementary feeding. CFI, complementary food introduction.

**Table 3.** Analysis of core variables (BF and main food groups), food pieces, organic and commercial complementary foods, Set C of variables ( $n = 8.922$ ).

|  | Principal Component Analysis (PCA) |           |           |           |           | Hierarchical Ascendant Classification (HAC) |            |            |             |             |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|------------|------------|-------------|-------------|
|  | Pattern 1                          | Pattern 2 | Pattern 3 | Pattern 4 | Pattern 5 | Cluster 1                                   | Cluster 2  | Cluster 3  | Cluster 4   | Cluster 5   |
| % variance explained (PCA) or % ( $n$ ) (HAC)          | 18%                                | 14%       | 9%        | 7%        | 6%        | 32% (2826)                                  | 19% (1728) | 19% (1715) | 18% (1610)  | 12% (1043)  |
| Any BF duration (mo)                                   | 0.54                               | 0.72      | −0.04     | −0.02     | 0.14      | 1.4 [0;3.8]                                 | 9.8 [7;14] | 1.4 [0;4]  | 0.7 [0;2.8] | 0.7 [0;2.8] |
| Introduction * (mo)—<br>Infant formula                 | 0.55                               | 0.66      | 0.00      | −0.03     | 0.14      | 0.7 [0;2]                                   | 6 [4;8]    | 0.7 [0;2]  | 0.2 [0;1.3] | 0.2 [0;1.4] |
| Introduction (mo)—<br>Baby cereals                     | 0.58                               | 0.10      | 0.23      | 0.14      | −0.39     | 8 [6;12]                                    | 9 [7;12]   | 8 [6;12]   | 6 [5;7]     | 6 [5;8]     |
| Introduction (mo)—<br>Fruits/vegetables                | 0.60                               | −0.15     | 0.07      | 0.03      | 0.01      | 6 [5;6]                                     | 6 [5;6]    | 6 [5;6]    | 5 [5;6]     | 5 [5;6]     |
| Introduction (mo)—Potatoes                             | 0.54                               | −0.21     | −0.18     | 0.00      | −0.02     | 6 [6;7]                                     | 6 [6;7]    | 7 [6;8]    | 6 [5;7]     | 6 [5;7]     |
| Introduction (mo)—<br>Meat/fish/eggs                   | 0.60                               | −0.18     | −0.17     | 0.07      | 0.06      | 7 [7;8]                                     | 7 [7;8]    | 8 [7;9]    | 7 [6;7]     | 7 [6;8]     |
| Introduction (mo)—<br>Dairy products                   | 0.60                               | −0.16     | 0.00      | −0.05     | −0.06     | 7 [6;8]                                     | 7 [6;8]    | 8 [7;10]   | 6 [6;7]     | 6 [6;7]     |
| Introduction (mo)—<br>Bread/pasta/rice                 | 0.49                               | −0.41     | 0.09      | 0.19      | 0.32      | 8 [7;9]                                     | 8 [7;9]    | 9 [8;12]   | 8 [7;9]     | 8 [7;9]     |
| Introduction (mo)—Sweetened<br>beverages & fruit juice | 0.47                               | −0.27     | 0.35      | 0.23      | −0.35     | 12 [12;12]                                  | 12 [8;12]  | 12 [12;12] | 7 [5;9]     | 10 [6;12]   |
| Introduction (mo)—Cow's milk                           | 0.33                               | −0.25     | 0.28      | −0.79     | 0.02      | 12 [12;12]                                  | 12 [12;12] | 12 [12;12] | 12 [12;12]  | 8 [7;10]    |
| Introduction (mo)—<br>Food pieces                      | 0.32                               | −0.47     | 0.20      | 0.15      | 0.40      | 9 [8;12]                                    | 9 [7;10]   | 10 [9;12]  | 9 [7;10]    | 8 [7;10]    |
| Number of breast feeds at CFI                          | 0.41                               | 0.77      | −0.08     | −0.03     | 0.20      | 0 [0;0]                                     | 5 [4;7]    | 0 [0;0]    | 0 [0;0]     | 0 [0;0]     |
| Number of bottle feeds at CFI                          | −0.48                              | −0.68     | −0.04     | −0.03     | −0.18     | 4 [4;4]                                     | 0 [0;1]    | 4 [4;4]    | 4 [4;5]     | 4 [4;4]     |
| Frequency * (0–4)—<br>Baby cereals                     | −0.45                              | −0.10     | −0.10     | −0.13     | 0.46      | 2 [0;4]                                     | 2 [0;3]    | 2 [0;4]    | 4 [2;4]     | 3 [2;4]     |
| Frequency (0–5)—<br>Fruit/vegetables                   | −0.23                              | 0.15      | 0.66      | 0.06      | 0.12      | 5 [5;5]                                     | 5 [4;5]    | 4 [3;5]    | 5 [4;5]     | 5 [4;5]     |
| Frequency (0–4)—Potatoes                               | −0.17                              | 0.19      | 0.63      | 0.12      | 0.15      | 3 [3;3]                                     | 3 [2;4]    | 2 [2;3]    | 3 [2;3]     | 3 [2;3]     |
| Frequency (0–4)—<br>Meat/fish/eggs                     | −0.27                              | 0.14      | 0.66      | 0.07      | 0.07      | 3 [3;4]                                     | 3 [3;4]    | 3 [2;3]    | 3 [3;4]     | 3 [3;4]     |

Table 3. Cont.

|  | Principal Component Analysis (PCA) |           |           |           |           | Hierarchical Ascendant Classification (HAC) |           |           |           |           |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
|  | Pattern 1                          | Pattern 2 | Pattern 3 | Pattern 4 | Pattern 5 | Cluster 1                                   | Cluster 2 | Cluster 3 | Cluster 4 | Cluster 5 |
| Frequency (0–4)—Dairy products                     | −0.35                              | 0.09      | 0.40      | 0.13      | 0.15      | 4 [3;4]                                     | 3 [2;4]   | 2 [2;4]   | 4 [3;4]   | 4 [3;4]   |
| Frequency (0–4)—Bread/pasta/rice                   | −0.34                              | 0.37      | 0.17      | −0.16     | −0.34     | 2 [2;3]                                     | 2 [2;3]   | 2 [0;2]   | 2 [2;3]   | 2 [2;3]   |
| Frequency (0–4)—Sweetened beverages & fruit juices | −0.43                              | 0.27      | −0.33     | −0.24     | 0.35      | 0 [0;0]                                     | 0 [0;2]   | 0 [0;0]   | 2 [2;2]   | 1 [0;2]   |
| Frequency (0–4)—Cow’s milk                         | −0.31                              | 0.24      | −0.27     | 0.80      | −0.02     | 0 [0;0]                                     | 0 [0;0]   | 0 [0;0]   | 0 [0;0]   | 2 [2;3]   |
| Frequency (0–3)—Food pieces                        | −0.27                              | 0.44      | −0.09     | −0.15     | −0.44     | 1 [0;1]                                     | 1 [1;2]   | 1 [0;1]   | 1 [1;2]   | 1 [1;2]   |
| Frequency (0–3)—Organic foods                      | 0.18                               | 0.29      | 0.16      | −0.06     | 0.00      | 1 [0;2]                                     | 1 [0;2]   | 0 [0;1]   | 1 [0;2]   | 0 [0;1]   |
| Frequency (0–3)—Commercial complementary foods     | −0.23                              | 0.00      | −0.03     | −0.16     | −0.16     | 1 [1;2]                                     | 1 [1;2]   | 1 [0;2]   | 2 [1;2]   | 1 [1;2]   |

Values are factor loadings for the PCA and median [Q1–Q3] for the HAC. \* Introduction: introduced more than once. Frequency: median frequency after introduction. Pattern 1 was labelled “C1—later CF, longer BF”; Pattern 2 “C2—very longer BF, higher BF rate, earlier food pieces”; Pattern 3 “C3—frequent intake of main food groups”; Pattern 4 “C4—earlier cow’s milk”; Pattern 5 “C5—frequent baby cereals, later food pieces”. Cluster 1 was Labelled “C1’—intermediate BF, intermediate CF”; Cluster 2 “C2’—long BF, intermediate CF”, Cluster 3 “C3’—intermediate BF, late CF”, Cluster 4 “C4’—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices, frequent commercial complementary foods” and Cluster 5 “C5’—short BF, early CF and very early cow’s milk”. CFI, complementary food introduction.

### 3.4. Associations of Feeding Patterns with Familial Characteristics: Multivariable Analysis

Maternal age was positively related to the “B1—later CF and longer BF” pattern, but the association with the “B2—very long BF, higher breastfeed rate and earlier food pieces” and “B3—frequent intake of main food groups” patterns was not monotonous (Table 4). Maternal education level was positively related to the “B1—later CF and longer BF”, “B2—very long BF, higher breastfeed rate and earlier food pieces” and “B3—frequent intake of main food groups” patterns. Family income was negatively related to the “B2—very long BF, higher breastfeed rate and earlier food pieces” pattern but positively to the “B3—frequent intake of main food groups” pattern. Having a migrant mother was positively related to the “B2—very long BF, higher breastfeed rate and earlier food pieces” pattern but negatively to the “B1—later CF and longer BF” and “B3—frequent intake of main food groups” and “B4—earlier cow’s milk” patterns. Single motherhood was negatively related to the “B3—frequent intake of main food groups” and “B4—earlier cow’s milk” patterns. Number of older children was negatively related to the “B3—frequent intake of main food groups” pattern and positively to the “B4—earlier cow’s milk” pattern. As compared with women without older children, those with only one older child were more likely to have high score on the “B1—later CF and longer BF” pattern and low score on the “B5—earlier baby cereals and later food pieces” pattern, whereas those with at least two other children were more likely to have a high score on the “B2—very long BF, higher breastfeed rate and earlier food pieces” pattern. Having a boy was negatively related to the “B1—later CF and longer BF” pattern and positively to the “B5—earlier baby cereals and later food pieces” pattern. Finally, maternal return to work at least 6 months after delivery was positively related to the “B1—later CF and longer BF”, “B2—very long BF, higher breastfeed rate and earlier food pieces” and “B5—earlier baby cereals and later food pieces” patterns.

The previous observations were similar when adding health-related variables in the models (data not shown). Health-related variables were less frequently related to infant feeding patterns than were family characteristics (Table 5). Maternal smoking during pregnancy was negatively related to the “B1—later CF and longer BF” pattern. Maternal overweight (or obesity) before pregnancy was negatively related to the “B1—later CF and longer BF” and “B3—frequent intake of main food groups” patterns. A visit to a pediatrician for the first consultation after hospital discharge was positively related to the “B3—frequent intake of main food groups” pattern. Frequent attendance at pre-birth preparation classes was related to an increased score on the “B1—later CF and longer BF”, “B2—very long BF, higher breastfeed rate, earlier food pieces” and “B3—frequent intake of main food groups” patterns.

Values are  $\beta$  [95% confidence interval (CI)] adjusted on familial characteristics (maternal age, maternal education level, family monthly income per consumption unit, migration status, single motherhood, older children in the household, child’s age at maternal return to work, child’s sex) and variables related to study design (region, recruitment wave and maternity size).

BMI, body mass index: regarding the association with clusters, associations between family or health-related variables and the cluster characterized by “B3’—long BF, intermediate CF and early food pieces” as compared with the Cluster “B1’—intermediate BF and intermediate CF” were consistent with those highlighted for Pattern B2 from PCA analysis, characterized by “B2—very long BF, higher breastfeed rate and earlier food pieces”: positive gradient for maternal education level, negative gradient for family income and more likely if the mother is a migrant, with at least 2 older children and a late return to work (or not concerned) (Tables 6 and 7).

Cluster “B4’—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices” and “B5’—short BF, early CF, very early cow’s milk”, both characterized by short BF and early CF, were in an identical way related to maternal age, maternal education level, pre-pregnancy BMI and child’s sex: related to younger mothers and a male infant, negative gradient for maternal education level, and positive gradient for pre-pregnancy BMI. These associations were in agreement with those highlighted for “B1—later CF and longer BF” but

in an opposite way. Clusters B4' and B5' were also related to low family income. Migrant or single mother status was related to Cluster B4' characterized by very early introduction to sweetened beverages and fruit juices. As observed for the "B4—early cow's milk" PCA pattern, having older children in the household but not single motherhood and maternal migration status was related to belonging to the "B5'—short BF, early CF, very early cow's milk" cluster.

All associations remained globally similar in the two sensitivity analyses (Supplementary Tables S1–S4) except in the weighted analysis, in which being a single mother was related to belonging to three clusters: "B2'—intermediate BF, late CF, late food pieces, infrequent of main food groups", "B4'—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices" and "B5'—short BF, early CF, very early cow's milk".

**Table 4.** Multivariable linear regression analysis explaining each pattern (identified by principal component analysis (PCA)) by family characteristics ( $n = 7.556$ ).

|  | <b>B1—Later CF,<br/>Longer BF</b> | <i>p</i><br><b>Value</b> | <b>B2—Very Long<br/>BF, Higher BF<br/>Rate, Earlier<br/>Food Pieces</b> | <i>p</i><br><b>Value</b> | <b>B3—Frequent<br/>Intake of Main<br/>Food Groups</b> | <i>p</i><br><b>Value</b> | <b>B4—Earlier<br/>Cow's Milk</b> | <i>p</i><br><b>Value</b> | <b>B5—Earlier Baby<br/>Cereals, Later<br/>Food Pieces</b> | <i>p</i><br><b>Value</b> |
|--|-----------------------------------|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| Maternal age (years)                     |                                   | <0.001                   |   | 0.02                     |   | <0.001                   |                                  | 0.63                     |   | 0.05                     |
| <25                                      | −0.6 [−0.7;−0.5]                  |                          | 0.1 [0.0;0.3]   |                          | −0.2 [−0.3;−0.1]                                      |                          | 0.0 [−0.1;0.1]                   |                          | 0.0 [−0.1;0.1]  |                          |
| 25–29                                    | −0.2 [−0.2;−0.1]                  |                          | 0.1 [0.0;0.1]   |                          | 0.0 [0.0;0.1]   |                          | 0.0 [−0.1;0.0]                   |                          | 0.1 [0.0;0.1]   |                          |
| 30–34                                    | 0 [Ref]                           |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]                          |                          | 0 [Ref]   |                          |
| ≥35                                      | 0.0 [0.0;0.1]                     |                          | 0 [0.0;0.1]   |                          | −0.1 [−0.2;−0.1]                                      |                          | 0.0 [−0.1;0.0]                   |                          | 0.0 [0.0;0.1]   |                          |
| Maternal education level                 |                                   | <0.001                   |   | <0.001                   |   | <0.001                   |                                  | 0.04                     |   | 0.88                     |
| Up to lower secondary                    | −0.4 [−0.6;−0.3]                  |                          | −0.3 [−0.4;−0.1]  |                          | −0.5 [−0.6;−0.3]                                      |                          | −0.1 [−0.3;0.1]                  |                          | 0.0 [−0.1;0.2]  |                          |
| Upper secondary                          | −0.5 [−0.6;−0.4]                  |                          | −0.3 [−0.3;−0.2]  |                          | −0.3 [−0.4;−0.2]                                      |                          | 0.0 [−0.1;0.1]                   |                          | 0.0 [−0.1;0.0]  |                          |
| Intermediate                             | −0.3 [−0.4;−0.2]                  |                          | −0.2 [−0.2;−0.1]  |                          | −0.1 [−0.2;0.0]                                       |                          | −0.1 [−0.1;0.0]                  |                          | 0.0 [−0.1;0.0]  |                          |
| 3-year university degree                 | −0.1 [−0.1;0.0]                   |                          | −0.1 [−0.1;0.0]   |                          | 0.0 [0.0;0.1]   |                          | 0.0 [0.0;0.1]                    |                          | 0.0 [−0.1;0.1]  |                          |
| At least 5-year university degree        | 0 [Ref]                           |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]                          |                          | 0 [Ref]   |                          |
| Family income (€/month/consumption unit) |                                   | 0.19                     |   | <0.001                   |   | <0.001                   |                                  | 0.34                     |   | 0.07                     |
| ≤750                                     | 0.0 [−0.2;0.1]                    |                          | 0.3 [0.2;0.4]   |                          | −0.4 [−0.6;−0.3]                                      |                          | 0.1 [−0.1;0.2]                   |                          | −0.1 [−0.2;0.0]   |                          |
| 751–1111                                 | 0.0 [−0.1;0.1]                    |                          | 0.2 [0.1;0.3]   |                          | −0.2 [−0.3;−0.2]                                      |                          | 0.0 [−0.1;0.1]                   |                          | 0.0 [0.0;0.1]   |                          |
| 1112–1500                                | 0.0 [0.0;0.1]                     |                          | 0.1 [0.0;0.1]   |                          | −0.1 [−0.1;0.0]                                       |                          | 0.0 [−0.1;0.0]                   |                          | 0.0 [−0.1;0.1]  |                          |
| 1501–1944                                | 0 [Ref]                           |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]                          |                          | 0 [Ref]   |                          |
| 1945–2500                                | 0.1 [0.0;0.1]                     |                          | −0.1 [−0.1;0.0]   |                          | 0.0 [−0.1;0.1]  |                          | 0.0 [0.0;0.1]                    |                          | 0.0 [−0.1;0.0]  |                          |
| >2500                                    | 0.0 [−0.1;0.1]                    |                          | −0.1 [−0.2;0.0]   |                          | 0.1 [0.0;0.1]   |                          | 0.1 [0.0;0.1]                    |                          | −0.1 [−0.2;0.0]   |                          |
| Migration status                         |                                   | 0.03                     |   | <0.001                   |   | <0.001                   |                                  | <0.001                   |   | 0.54                     |
| Migrant                                  | −0.1 [−0.2;0.0]                   |                          | 0.6 [0.5;0.6]   |                          | −0.2 [−0.3;−0.1]                                      |                          | −0.3 [−0.4;−0.2]                 |                          | 0.0 [−0.1;0.1]  |                          |
| Descendant of migrant                    | −0.1 [−0.2;0.0]                   |                          | 0.2 [0.1;0.2]   |                          | −0.1 [−0.1;0.0]                                       |                          | −0.1 [−0.2;0.0]                  |                          | 0.0 [−0.1;0.0]  |                          |
| Majority of population                   | 0 [Ref]                           |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]   |                          | 0 [Ref]                          |                          | 0 [Ref]   |                          |

Table 4. Cont.

|  | <b>B1—Later CF, Longer BF</b> | <i>p</i> Value | <b>B2—Very Long BF, Higher BF Rate, Earlier Food Pieces</b> | <i>p</i> Value    | <b>B3—Frequent Intake of Main Food Groups</b> | <i>p</i> Value | <b>B4—Earlier Cow’s Milk</b> | <i>p</i> Value | <b>B5—Earlier Baby Cereals, Later Food Pieces</b> | <i>p</i> Value |
|--|-------------------------------|----------------|---|-------------------|---|----------------|------------------------------|----------------|---|----------------|
| Single motherhood                      |                               | 0.07           |   | 0.50              |   | <0.001         |                              | 0.003          |   | 0.29           |
| No                                     | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                   | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |
| Yes                                    | −0.1 [−0.3;0.0]               |                | 0.1 [−0.1;0.2]  |                   | −0.3 [−0.5;−0.1]                              |                | −0.2 [−0.4;−0.1]             |                | −0.1 [−0.3;0.1]                                   |                |
| Older children in the household        |                               | <0.001         |   | <0.001            |   | <0.001         |                              | <0.001         |   | <0.001         |
| No older child                         | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                   | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |
| One older child                        | 0.1 [0.1;0.2]                 |                | 0.0 [−0.1;0.0]  |                   | −0.1 [−0.2;−0.1]                              |                | 0.1 [0.1;0.2]                |                | −0.1 [−0.2;−0.1]                                  |                |
| At least 2 older children              | 0.1 [0.0;0.1]                 |                | 0.2 [0.1;0.2]   |                   | −0.2 [−0.3;−0.1]                              |                | 0.2 [0.1;0.3]                |                | −0.1 [−0.2;0.0]                                   |                |
| Child’s sex                            |                               | <0.001         |   | 0.06              |   | 0.35           |                              | 0.15           |   | 0.008          |
| Boys                                   | −0.1 [−0.2;−0.1]              |                | 0 [0.0;0.1]   |                   | 0.0 [0.0;0.1]                                 |                | 0.0 [−0.1;0.0]               |                | 0.1 [0.0;0.1]                                     |                |
| Girls                                  | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                   | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |
| Child’s age at maternal return to work |                               | <0.001         |   | <10 <sup>−5</sup> |   | 0.01           |                              | 0.61           |   | <0.001         |
| Not concerned                          | 0.1 [0.1;0.2]                 |                | 0.5 [0.4;0.5]   |                   | −0.1 [−0.2;0.0]                               |                | 0.0 [−0.1;0.1]               |                | 0.1 [0.0;0.2]                                     |                |
| <10 weeks                              | 0.0 [−0.1;0.0]                |                | 0.0 [0.0;0.1]   |                   | 0.0 [−0.1;0.0]                                |                | 0.0 [−0.1;0.0]               |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                    |                |
| 10–13 weeks                            | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                   | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |
| 3 to <6 months                         | 0.1 [0.1;0.2]                 |                | 0.1 [0.1;0.2]   |                   | 0.0 [0.0;0.1]                                 |                | 0.0 [−0.1;0.0]               |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                    |                |
| After 6 months                         | 0.3 [0.2;0.3]                 |                | 0.5 [0.4;0.5]   |                   | 0.0 [−0.1;0.1]                                |                | 0.0 [−0.1;0.1]               |                | 0.2 [0.1;0.2]                                     |                |

Values are adjusted β [95% CI] also adjusted for variables related to study design (region, recruitment wave and maternity size). “B1—later CF, longer BF”; Pattern 2 “B2—very long BF, higher BF rate, earlier food pieces”; Pattern 3 “B3—frequent intake of main food groups”; Pattern 4 “B4—earlier cow’s milk”; Pattern 5 “B5—earlier baby cereals and later food pieces”. Cluster 1 was labelled “B1’—intermediate BF, intermediate CF, no sweetened beverages and fruit juices”; Cluster 2 “B2’—intermediate BF, late CF, late food pieces, infrequent main food groups”, Cluster 3 “B3’—long BF, intermediate CF, early food pieces”, Cluster 4 “B4’—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices” and Cluster 5 “B5’”. BF: breast feeding; CF: complementary feeding.

**Table 5.** Multivariable linear regression analysis explaining each pattern (identified by principal component analysis (PCA)) by family characteristics (not shown) and health-related variables ( $n = 7.556$ ).

|  | <b>B1—Later CF, Longer BF</b> | <i>p</i> Value | <b>B2—Very Long BF, Higher BF Rate, Earlier Food Pieces</b> | <i>p</i> Value | <b>B3—Frequent Intake of Main Food Groups</b> | <i>p</i> Value | <b>B4—Earlier Cow’s Milk</b> | <i>p</i> Value | <b>B5—Earlier Baby Cereals, Later Food Pieces</b> | <i>p</i> Value |
|--|-------------------------------|----------------|---|----------------|---|----------------|------------------------------|----------------|---|----------------|
| Smoking during pregnancy                     |                               | <0.001         |   | 0.05           |   | 0.30           |                              | 0.60           |   | 0.70           |
| Never smoker                                 | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |
| Smoker only before pregnancy                 | −0.1 [−0.1;0.0]               |                | 0.0 [−0.1;0.0]  |                | 0.0 [0.0;0.1]                                 |                | 0.0 [−0.1;0.0]               |                | 0.0 [−0.1;0.0]                                    |                |
| Smoker only in early pregnancy               | −0.1 [−0.2;0.0]               |                | 0.0 [−0.1;0.1]  |                | 0.1 [−0.1;0.2]                                |                | −0.1 [−0.2;0.1]              |                | −0.1 [−0.2;0.1]                                   |                |
| Smoker throughout pregnancy                  | −0.3 [−0.4;−0.2]              |                | −0.1 [−0.2;0.0]   |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                |                | 0.0 [−0.1;0.1]               |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                    |                |
| Pre-pregnancy BMI (kg/m2)                    |                               | <0.001         |   | 0.40           |   | 0.008          |                              | 0.30           |   | 0.60           |
| <18.5  | 0.1 [0.0;0.2]                 |                | 0.0 [−0.1;0.0]  |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                |                | 0.0 [0.0;0.1]                |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                    |                |
| 18.5–24.9                                    | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |
| 25–29.9                                      | −0.1 [−0.2;−0.1]              |                | 0.0 [−0.1;0.0]  |                | −0.1 [−0.2;0.0]                               |                | 0.1 [0.0;0.1]                |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                    |                |
| ≥30  | −0.2 [−0.3;−0.1]              |                | 0.0 [−0.1;0.0]  |                | −0.1 [−0.2;0.0]                               |                | 0.0 [−0.1;0.1]               |                | −0.1 [−0.1;0.0]                                   |                |
| Physician consulted after hospital discharge |                               | 0.80           |   | 0.20           |   | <0.001         |                              | 0.10           |   | 0.80           |
| Paediatrician                                | 0.0 [−0.1;0.0]                |                | 0.0 [−0.1;0.0]  |                | 0.1 [0.1;0.2]                                 |                | −0.1 [−0.1;0.0]              |                | 0.0 [0.0;0.1]                                     |                |
| Other child doctor                           | 0.0 [−0.1;0.1]                |                | 0.0 [0.0;0.1]   |                | 0.1 [0.0;0.1]                                 |                | 0.0 [−0.1;0.1]               |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                    |                |
| General practitioner                         | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |
| None/Other                                   | 0.0 [−0.1;0.1]                |                | 0.0 [−0.1;0.1]  |                | −0.1 [−0.2;0.0]                               |                | 0.0 [−0.1;0.1]               |                | 0.0 [−0.1;0.1]                                    |                |
| Attendance at pre-birth preparation sessions |                               | <0.001         |   | <0.001         |   | <0.001         |                              | 0.60           |   | 0.10           |
| None   | −0.2 [−0.3;−0.2]              |                | −0.2 [−0.2;−0.1]  |                | −0.1 [−0.2;−0.1]                              |                | 0.0 [−0.1;0.0]               |                | −0.1 [−0.1;0.0]                                   |                |
| <7   | −0.1 [−0.1;0.0]               |                | 0.0 [−0.1;0.0]  |                | 0.0 [−0.1;0.0]                                |                | 0.0 [−0.1;0.1]               |                | 0.0 [−0.1;0.0]                                    |                |
| ≥7   | 0 [Ref]                       |                | 0 [Ref]   |                | 0 [Ref]                                       |                | 0 [Ref]                      |                | 0 [Ref]   |                |

“B1—later CF, longer BF”; Pattern 2 “B2—very long BF, higher BF rate, earlier food pieces”; Pattern 3 “B3—frequent intake of main food groups”; Pattern 4 “B4—earlier cow’s milk”; Pattern 5 “B5—earlier baby cereals and later food pieces”. Cluster 1 was labelled “B1’—intermediate BF, intermediate CF, no sweetened beverages and fruit juices”; Cluster 2 “B2’—intermediate BF, late CF, late food pieces, infrequent main food groups”, Cluster 3 “B3’—long BF, intermediate CF, early food pieces”, Cluster 4 “B4’—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices” and Cluster 5 “B5’”. BF: breast feeding; CF: complementary feeding.

**Table 6.** Multivariable multinomial logistic regression analysis explaining clusters (identified by HAC) by family characteristics ( $n = 7.556$ ).

|   | <b>B2'—Intermediate BF, Late CF,<br/>Late Food Pieces, Infrequent<br/>of Main Food Groups</b> | <b>B3'—Long BF,<br/>Intermediate CF, Early<br/>Food Pieces</b> | <b>B4'—Short BF, Early CF,<br/>Very Early Sweetened<br/>Beverages &amp; Fruit Juices</b> | <b>B5'—Short BF, Early CF,<br/>Very Early Cow's Milk</b> | <i>p</i> Value |
|---|---|--|--|--|----------------|
| Maternal age (years)                        |   |  |  |  | <0.001         |
| <25   | 0.8 [0.5–1.1]   | 1.0 [0.7–1.5]  | 2.2 [1.6–2.9]  | 2.1 [1.5–3.0]  |                |
| 25–29                                       | 0.8 [0.7–1.0]   | 1.1 [1.0–1.4]  | 1.3 [1.1–1.5]  | 1.2 [1.0–1.5]  |                |
| 30–34                                       | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| ≥35   | 1.3 [1.1–1.6]   | 1.3 [1.1–1.5]  | 1.4 [1.1–1.7]  | 1.2 [0.9–1.4]  |                |
| Maternal education level                    |   |  |  |  | <0.001         |
| Up to lower secondary                       | 1.2 [0.7–2.1]   | 0.6 [0.3–1.0]  | 2.5 [1.5–4.2]  | 1.5 [0.8–2.9]  |                |
| Upper secondary                             | 1.2 [1.0–1.5]   | 0.5 [0.4–0.6]  | 2.1 [1.7–2.7]  | 2.0 [1.5–2.6]  |                |
| Intermediate                                | 1.0 [0.8–1.2]   | 0.7 [0.5–0.8]  | 1.7 [1.4–2.1]  | 1.3 [1.0–1.6]  |                |
| 3-year university degree                    | 0.8 [0.6–1.0]   | 0.8 [0.6–0.9]  | 0.9 [0.7–1.2]  | 1.0 [0.7–1.3]  |                |
| At least 5-year university degree           | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| Family income<br>(€/month/consumption unit) |   |  |  |  | <0.001         |
| ≤750  | 1.4 [0.9–2.2]   | 2.7 [1.7–4.1]  | 1.7 [1.1–2.6]  | 2.0 [1.3–3.3]  |                |
| 751–1111                                    | 1.1 [0.8–1.4]   | 1.8 [1.3–2.4]  | 1.1 [0.9–1.5]  | 1.6 [1.1–2.2]  |                |
| 1112–1500                                   | 1.0 [0.9–1.2]   | 1.3 [1.1–1.6]  | 1.0 [0.8–1.2]  | 1.1 [0.9–1.4]  |                |
| 1501–1944                                   | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| 1945–2500                                   | 1.0 [0.9–1.3]   | 0.9 [0.7–1.1]  | 0.8 [0.6–1.0]  | 0.8 [0.6–1.1]  |                |
| >2500                                       | 0.8 [0.6–1.0]   | 0.7 [0.6–1.0]  | 0.8 [0.6–1.0]  | 0.8 [0.6–1.1]  |                |
| Migration status                            |   |  |  |  | <0.001         |
| Migrant                                     | 1.0 [0.7–1.4]   | 2.7 [2–3.5]  | 1.8 [1.3–2.5]  | 0.9 [0.6–1.4]  |                |
| Descendant of migrant                       | 1.0 [0.8–1.3]   | 1.3 [1–1.6]  | 1.3 [1.0–1.6]  | 1.1 [0.8–1.5]  |                |
| Majority of population                      | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| Single motherhood                           |   |  |  |  | 0.12           |
| No  | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| Yes   | 1.0 [0.6–1.8]   | 1.1 [0.6–2.0]  | 1.8 [1.1–2.9]  | 1.3 [0.7–2.4]  |                |

Table 6. Cont.

|  | <b>B2'—Intermediate BF, Late CF, Late Food Pieces, Infrequent of Main Food Groups</b> | <b>B3'—Long BF, Intermediate CF, Early Food Pieces</b> | <b>B4'—Short BF, Early CF, Very Early Sweetened Beverages &amp; Fruit Juices</b> | <b>B5'—Short BF, Early CF, Very Early Cow's Milk</b> | <i>p</i> Value |
|--|---|--|--|--|----------------|
| Older children in the household        |   |  |  |  | <0.001         |
| No older child                         | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| One older child                        | 1.2 [1.0–1.4]   | 1.1 [0.9–1.3]  | 0.7 [0.6–0.8]  | 1.1 [0.9–1.3]  |                |
| At least 2 older children              | 1.1 [0.9–1.4]   | 1.6 [1.2–2.0]  | 0.8 [0.6–1.0]  | 1.9 [1.4–2.5]  |                |
| Child's sex                            |   |  |  |  | <0.001         |
| Boys                                   | 1.0 [0.9–1.1]   | 1.1 [0.9–1.2]  | 1.3 [1.1–1.5]  | 1.2 [1.0–1.4]  |                |
| Girls                                  | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| Child's age at maternal return to work |   |  |  |  | <0.001         |
| Not concerned                          | 1.2 [0.9–1.5]   | 3.9 [3.1–5.0]  | 1.3 [1.0–1.7]  | 1.4 [1.1–1.9]  |                |
| <10 weeks                              | 0.8 [0.7–1.0]   | 1.1 [0.8–1.4]  | 1.1 [0.9–1.4]  | 1.0 [0.8–1.3]  |                |
| 10–13 weeks                            | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| 3 to <6 months                         | 1.0 [0.9–1.3]   | 1.8 [1.5–2.3]  | 0.9 [0.7–1.1]  | 0.9 [0.7–1.1]  |                |
| After 6 months                         | 1.3 [1.0–1.5]   | 4.3 [3.5–5.4]  | 1.2 [0.9–1.4]  | 1.2 [0.9–1.6]  |                |

Reference group: B1'—intermediate BF and intermediate CF. Values are odds ratios (OR) [95% confidence intervals (CI)] adjusted on study design variables (region, recruitment wave and maternity size). Pattern 2 “B2—very long BF, higher BF rate, earlier food pieces”; Pattern 3 “B3—frequent intake of main food groups”; Pattern 4 “B4—earlier cow's milk”; Pattern 5 “B5—earlier baby cereals and later food pieces”. Cluster 1 was labelled “B1'—intermediate BF, intermediate CF, no sweetened beverages and fruit juices”; Cluster 2 “B2'—intermediate BF, late CF, late food pieces, infrequent main food groups”, Cluster 3 “B3'—long BF, intermediate CF, early food pieces”, Cluster 4 “B4'—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices” and Cluster 5 “B5'”. BF: breast feeding; CF: complementary feeding.

**Table 7.** Multivariable multinomial logistic regression analysis explaining clusters (identified by HAC) by family characteristics (not shown) and health-related variables ( $n = 7.556$ ).

|  | <b>B2'—Intermediate BF, Late CF, Late Food Pieces, Infrequent of Main Food Groups</b> | <b>B3'—Long BF, Intermediate CF, Early Food Pieces</b> | <b>B4'—Short BF, Early CF, Very Early Sweetened Beverages &amp; Fruit Juices</b> | <b>B5'—Short BF, Early CF, Very Early Cow Milk</b> | <i>p</i> Value |
|--|---|--|--|--|----------------|
| Smoking during pregnancy                     |   |  |  |  | <0.001         |
| Never smoker                                 | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| Smoker only before pregnancy                 | 0.8 [0.7–0.9]   | 0.8 [0.7–0.9]  | 1.0 [0.8–1.2]  | 0.9 [0.8–1.2]                                      |                |
| Smoker only in early pregnancy               | 0.7 [0.5–1.1]   | 0.9 [0.6–1.3]  | 0.9 [0.6–1.3]  | 1.0 [0.7–1.6]                                      |                |
| Smoker throughout pregnancy                  | 0.7 [0.6–0.9]   | 0.6 [0.4–0.7]  | 1.2 [0.9–1.5]  | 1.3 [1.0–1.7]                                      |                |
| Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )       |   |  |  |  | 0.002          |
| <18.5  | 1.2 [1.0–1.6]   | 1.1 [0.9–1.9]  | 0.9 [0.7–1.3]  | 1.2 [0.9–1.7]                                      |                |
| 18.5–24.9                                    | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| 25–29.9                                      | 1.2 [1.0–1.5]   | 1.0 [0.8–1.2]  | 1.2 [1.0–1.5]  | 1.5 [1.2–1.9]                                      |                |
| ≥30  | 1.0 [0.8–1.3]   | 0.8 [0.6–1.1]  | 1.2 [0.9–1.5]  | 1.3 [1.0–1.7]                                      |                |
| Physician consulted after hospital discharge |   |  |  |  | 0.002          |
| Paediatrician                                | 0.9 [0.7–1.0]   | 0.8 [0.7–1.0]  | 0.9 [0.7–1.0]  | 0.7 [0.6–0.8]                                      |                |
| Other child doctor                           | 0.9 [0.7–1.1]   | 1.1 [0.9–1.4]  | 0.9 [0.7–1.1]  | 0.8 [0.6–1.1]                                      |                |
| General practitioner                         | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |
| None/other                                   | 1.0 [0.7–1.4]   | 1.2 [0.9–1.7]  | 1.2 [0.8–1.5]  | 1.2 [0.8–1.7]                                      |                |
| Attendance at pre-birth preparation sessions |   |  |  |  | <0.001         |
| None   | 1.1 [0.9–1.3]   | 0.6 [0.5–0.7]  | 1.3 [1.1–1.6]  | 1.2 [1.0–1.6]                                      |                |
| <7   | 1.0 [0.9–1.2]   | 0.9 [0.7–1.0]  | 1.0 [0.9–1.2]  | 1.1 [0.9–1.3]                                      |                |
| ≥7   | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |                |

Reference group: B1'—intermediate BF and intermediate CF. Values are OR [95% CI] adjusted on familial characteristics (Maternal age, maternal education level, family monthly income per consumption unit, migration status, single motherhood, older children in the household, child's age at maternal return to work, child's sex) and variables related to study design (region, recruitment wave and maternity size). Pattern 2 "B2—very long BF, higher BF rate, earlier food pieces"; Pattern 3 "B3—frequent intake of main food groups"; Pattern 4 "B4—earlier cow's milk"; Pattern 5 "B5—earlier baby cereals and later food pieces". Cluster 1 was labelled "B1'—intermediate BF, intermediate CF, no sweetened beverages and fruit juices"; Cluster 2 "B2'—intermediate BF, late CF, late food pieces, infrequent main food groups", Cluster 3 "B3'—long BF, intermediate CF, early food pieces", Cluster 4 "B4'—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices" and Cluster 5 "B5'". BF: breast feeding; CF: complementary feeding.

#### 4. Discussion

To characterize infant feeding practices, our findings highlight that besides BF duration and age of introduction to the main food groups, the introduction of food pieces, sweetened beverages and fruit juices and cow's milk should be considered. We showed consistencies in feeding practice typologies regardless of the analysis method and variables included. Feeding practices not recommended by current guidelines (early introduction of cow's milk, sweetened beverages and fruit juices) were less frequent in with older maternal age, higher education level, and later return to work. However, these feeding practices were also less frequent in migrant families, families with older children and low income or when mothers had attended pre-birth preparation classes.

The consistency of results between the two different methods strengthens the validity of our findings. The HAC method allows for characterizing groups of infants with similar feeding practices and providing frequencies in the population of the different infant feeding practices. In addition, the interpretation of its results allows for examining whether non-adherence to the different guidelines are combined: children who are breastfed for a short duration (or not breastfed) appear to also be those with the earliest CF initiation and inappropriate food groups introduction such as early sweetened beverages and fruit juices or cow's milk. The association between longer BF and later CF initiation is widely described in other studies [8,25–28]. Hence, this method appears adequate to identify and precisely describe at-risk sub-groups of infants and investigate potential associations with these combinations of practices. However, distinguishing the specific effect of early cow's milk introduction (or very early sweetened beverage introduction for the other cluster) could be difficult in further association studies (e.g., health implications). The PCA method facilitates more powered analyses because each subject has a score on each pattern. Moreover, each infant has a score on each pattern and the different patterns are independent of each other. This characteristic of the PCA method could be attractive if, for example, the feeding practice characterizations were used as adjustment factors. In the present analyses with the PCA method, BF duration and CF introduction were the main parts of Patterns 1 and 2 but did not contribute to patterns "A4- earlier cow's milk" or "A6- earlier sweetened beverages and fruit juices". Consequently, the independent effect of these latter practices can be examined. Thus, the two approaches are complementary, depending on the objective of the analysis.

The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), a birth cohort recruiting pregnant women between 1991 and 1992, identified four dietary patterns at 6 and 15 months [22]. Nevertheless, because of the methodological differences between the studies, we cannot compare these dietary patterns to our feeding practices patterns or clusters. Moreover, at this time, recommendations about complementary feeding were different. The ALSPAC "biscuits, sweets and crisps" patterns at 6 and 15 months were similar to feeding practices identified in the ELFE study, especially those characterized by early sweetened beverages and fruit juices introduction (Pattern A6 and Clusters A3', B4', C4') because their patterns were associated with increased consumption of sugar added to bottles at 6 months and increased consumption of cola and other fizzy drinks at 15 months. Moreover, the ALSPAC "breastfeeding" pattern may be compared to feeding practices characterized by longer BF duration in the present study, despite the absence of information about age at introduction of complementary food in their pattern characterization.

Regarding the Etude des Déterminants du développement et de la santé de l'Enfant (EDEN) mother-child cohort [6], the methods used were closer to those used in this paper. Three infant feeding practice patterns were identified. The one characterized by longer BF, later complementary food initiation and home-made foods was very close and comparable to patterns or clusters characterized by long BF duration and late (or intermediate) complementary food introduction (Patterns A1, B1, C1 and Clusters A4', B3', C2') in our study. Unfortunately, data on food pieces, cow's milk or sweetened beverages and fruit juices introduction were not available in the EDEN mother-child cohort and those on home-made foods were not available in the ELFE study.

With data from the Infant Feeding Practices Study II (IFPS II) in the United States in 2005 [29], Rose et al. found five infant dietary patterns by using latent class analysis. Two BF and two formula-feeding classes were identified and differed in the variety of solid foods at 9 months (low or high variety fruits and vegetables). Those four classes are not very comparable to our results. It could be explained by different feeding practices at the country level, different methods used, or different periods studied (2005 versus 2011). However, the fifth class (characterized by increased likelihood of feeding with cow's milk and energy-dense items including sweet drinks, juices, sweet foods, French fries and a combination of both breastmilk and formula milk) shows similarities with some of our clusters such as "B4"—short BF, early CF, very early sweetened beverages and fruit juices" or "B5"—short BF, early CF and very early cow's milk" (and equivalent clusters in the other analyses). Indeed, the IFPS II fifth class combines unhealthy feeding practices: early consumption of cow's milk or sweetened drinks and short exclusive BF duration. In the ELFE study, early cow's milk introduction was combined with a global earlier introduction of complementary food. In line with this finding, in the Longitudinal Study of Child Development in Quebec, Canada [30], 82% of the children who received complementary food before 4 months also received cow's milk before 9 months.

Overall, the consideration of food pieces allowed for better distinguishing the pattern related to CF and the pattern related to BF. The food pieces introduction seems associated with other feeding practices such as age of introduction of any complementary food or home-made food for example [31]. Indeed, a French study showed strong associations between food texture exposure and other feeding practices such as introduction of complementary food (negative associations), food preparation type (negative associations with ready-prepared baby food) or BF (inconsistent associations) [32]. Moreover, in the ALSPAC study, authors found that a later introduction of lumpy foods (after 9 months) was associated with lower diversity in diet at seven years, along with more feeding problems compared to an earlier introduction of lumpy foods [9]. Considering the timing of food pieces introduction is therefore of great importance to better understand the influence of early feeding practices on later diet. Conversely, the consideration of organic and commercial complementary foods did not substantially change the feeding pattern characterization because of their homogenous distribution into clusters and patterns. To summarize, simultaneously considering BF variables (duration and number of breastfeeds), main food group variables (age of introduction and consumption frequency of fruits and vegetables, potatoes, sweetened beverages and fruit juices, baby cereals, meat/fish/eggs, bread and pasta, dairy products, cow's milk) and food pieces variables appears to represent the best compromise to characterize infant feeding practices in this study (the French context).

Studies in high-income countries reported that both early complementary food introduction (before age 4 months) and short BF duration were more frequent in socioeconomic less-advantaged families often characterized by low maternal age (<30 years old), low education level, and smoking and unemployment status [7,8,14,30,33–35]. In the present study, regardless of the method used to characterize feeding practices (PCA or HAC), the combination of short BF and early CF introduction was more frequent in families with low socioeconomic status: low maternal education level, young maternal age, and smoking during pregnancy. More widely, a systematic review highlighted positive associations between older maternal age or high maternal education level and "healthy" dietary patterns up to 2 years [10]. In this review, "healthy" patterns were defined in accordance with the World Health Organization international dietary recommendations for children's age and designated as "conscious health pattern or Mediterranean diet" or "breastfeeding or milk formula with fruits and vegetables" for example. In contrast, "unhealthy" referred to "Western-like pattern" or "high sugar, fat, and protein food pattern" for example. "Unhealthy" feeding practices were associated with low maternal age and low education level in several birth cohorts: in France (EDEN), with early introduction of fruit juices associated with lower maternal age [6]; in England (ALSPAC), with consumption of biscuits or sweetened beverages related to low maternal age and education level [22]; and in the United

States (IFPS II), with early consumption of cow's milk, sweet foods and drinks associated with low education level [29]. This observation is consistent with the present findings of early introduction of sweetened beverages and fruit juices or cow's milk.

For family income, findings are less consistent across the literature. Some studies did not highlight an association between early feeding practices and family income [6,29], but a recent systematic review reported a positive association between BF maintenance after 12 months and low family income [35]. In accordance with this review, long BF duration was related to low family income in the ELFE study. However, early introduction of sweetened beverages was more frequent in less advantaged households [10], which could probably explain the association we found between low family income and belonging to clusters characterized by short BF duration, early CF and very early introduction of sweetened beverages (Clusters A3', B4', C4').

Some family characteristics were less often studied in previous reports. A systematic review reported a positive association between being a migrant or foreigner and BF maintenance for 12 months or more [35], which is consistent with our results. In the ELFE study, migrant mothers frequently introduced earlier complementary food while maintaining long BF [8]. Moreover, multiparous women frequently initiated and maintained BF for a longer time [35] but also adopted some feeding practices not recommended by current guidelines [6,10,22], as we found for early cow's milk introduction. Maternal health-related characteristics were weakly associated with feeding practices, but the attendance at pre-birth preparation classes and consulting a pediatrician after hospital discharge were related to healthy feeding practices. These latter associations might be explained by advices given by health care providers but also might reflect a greater health consciousness of women who consulted these health care providers. The World Health Organization, through the Baby Friendly Hospital Initiative, recommends antenatal information [36] as one of the 10 steps to increase initiation and continuation of BF. Our study suggests that it could also help encourage healthy CF practices. Moreover, a recent meta-analysis identified "breastfeeding education" as one of the six factors (including mode of delivery, education level or infant-mother separation) positively associated with initiation and continuation of BF [15]: antenatal classes were related to increased rates of BF. Moreover, as in the ELFE study, women who did not attend pre-birth preparation classes were at increased risk of less optimal compliance with recommendations about the introduction of CF [33].

The ELFE cohort is a nationwide birth cohort (excluding very premature babies) established in 2011 in metropolitan France. The main strengths of the ELFE study include the large sample and the wide range of socio-demographic variables and profiles. Moreover, data collection from 2 to 10 months was prospective, which allowed for limiting the memory bias regarding infant feeding. Unfortunately, the prospective nature leads to difficulties comparing our results to other settings. As the use of water, water-based drinks and fruit juice was not collected before the 3-to-10-month questionnaire, we were not able to examine exclusive breastfeeding according to the WHO definition. Therefore, we used any breastfeeding duration and age at infant formula introduction to characterize milk feeding during infancy. In addition, the 3-to-10-month questionnaire was not validated, which may reduce the accuracy of the data collected. The patterns and clusters identified to characterize infant feeding practices were labelled to summarize information. Even if, efforts were made to base these labels on variables distribution or leading factors, we cannot exclude a part of subjectivity in labeling. Nevertheless, those two methods are widely used in nutritional epidemiology. The main analyses were conducted on the complete-case sample, but when missing data on family characteristics were addressed by a multiple imputation method, results remained consistent. Moreover, the sample considered for the present analysis was based on more socio-economically advantaged families than the initial ELFE sample, which limits the generalizability of our results. However, to overcome this issue, sensitivity analysis based on weighted data helped to deal with selection and attrition bias and produced similar findings, which suggests that these biases had limited impact on our results.

In this French nationwide birth cohort, the present study highlighted that besides breastfeeding duration and complementary food introduction, some other aspects of complementary feeding need to be considered to have a more comprehensive view of infant feeding practices: the introduction of specific food groups such as cow's milk and sweetened beverages, but also the introduction of food pieces which represents an important step of complementary feeding. PCA and HAC produced consistent findings and the choice of the method has to be driven by the need to distinguish groups of children with homogeneous practices (by HAC) or to examine the independent effect of some practices (by PCA). Our finding also confirmed that higher income and education level were associated with healthier feeding practices, but also highlighted the potential role of some factors in establishing healthy feeding practices such as the attendance at pre-birth preparation classes or the presence of older children in the household. These characteristics could be considered to develop intervention aimed at promoting healthy infant feeding practices. Finally, both the interrelations between the feeding practices and their strong associations with family characteristics must be considered when examining the effect of early feeding practices on a child's health and development.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/33/s1>, Table S1: sensitivity analysis with multiple imputations: multivariable linear regression analysis explaining each pattern (identified by PCA) by family characteristics. Table S2: sensitivity analysis with weighted data: multivariable linear regression analysis explaining each pattern (identified by PCA) by family characteristics. Table S3: sensitivity analysis with multiple imputations: multivariable multinomial logistic regression analysis explaining clusters (identified by HAC) by family characteristics all together. Table S4: sensitivity analysis with weighted data: multivariable multinomial logistic regression explaining clusters (identified by HAC) by family characteristics all together.

**Author Contributions:** A.C. conceptualized and designed the study, conducted part of the statistical analyses, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted. C.C. conceptualized and designed the study, contributed to the interpretation of the study, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. M.-A.C., B.d.L.-G. and S.N. designed the data collection instruments, supervised data collection and data management, conceptualized and designed the study, contributed to the interpretation of the study, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. C.D.-P., E.K., S.L. critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**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 receives a government grant managed by the National Research Agency under the "Investissements d'avenir" program (ANR-11-EQPX-0038). The study was funded by an ANR grant (InfaDiet project, grant no.: ANR-19-CE36-0008). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Institutional Review Board Statement:** 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.

**Informed Consent Statement:** Participating mothers had to provide written consent for their own and their child's participation. When present at inclusion, fathers signed the consent form for the child's participation or were informed about their rights to oppose it.

**Data Availability Statement:** Data from French Nationwide ELFE.

**Acknowledgments:** We thank the scientific coordinators (B Geay, H L eridon, C Bois, JL Lano e, X Thierry, C Zaros), IT and data managers, statisticians (M Cheminat, C Ricourt, A Candea, S de Visme), administrative and family communication staff, and study technicians (C Guevel, M Zoubiri, L G L Gravier, I, Milan, R Popa) of the ELFE coordination team as well as the families that gave their time for the study.

**Conflicts of Interest:** The authors had no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

## References

- Koletzko, B.; Brands, B.; Demmelmair, H.; Early Nutrition Programming Project. The early nutrition programming project (EARNEST): 5 y of successful multidisciplinary collaborative research. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *94*, 1749S–1753S. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Victora, C.G.; Bahl, R.; Barros, A.J.; Franca, G.V.; Horton, S.; Krusevec, 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](#)]
- Michaelsen, K.F.A.A. *Feeding and Nutrition of Infants and Young Children—Guidelines for the WHO European Region, with Emphasis on the Former SOVIET Countries*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
- Nutrition, E.C.O.; Agostoni, C.; Braegger, C.; Decsi, T.; Kolacek, S.; Koletzko, B.; Michaelsen, K.F.; Mihatsch, W.; Moreno, L.A.; Puntis, J.; et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2009**, *49*, 112–125. [[CrossRef](#)]
- Fewtrell, M.; Bronsky, J.; Campoy, C.; Domellof, M.; Embleton, N.; Fidler Mis, N.; Hojsak, I.; Hulst, J.M.; Indrio, F.; Lapillonne, A.; et al. Complementary feeding: A Position paper by the European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2017**, *64*, 119–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Betoko, A.; Charles, M.A.; Hankard, R.; Forhan, A.; Bonet, M.; Saurel-Cubizolles, M.J.; Heude, B.; De Lauzon-Guillain, B. Infant feeding patterns over the first year of life: Influence of family characteristics. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 631–637. [[CrossRef](#)]
- Scott, J.A.; Binns, C.W.; Graham, K.I.; Oddy, W.H. Predictors of the early introduction of solid foods in infants: Results of a cohort study. *BMC Pediatr.* **2009**, *9*, 60. [[CrossRef](#)]
- Bournez, M.; Ksiazek, E.; Wagner, S.; Kersuzan, C.; Tichit, C.; Gojard, S.; Thierry, X.; Charles, M.A.; Lioret, S.; De Lauzon-Guillain, B.; et al. Factors associated with the introduction of complementary feeding in the French ELFE cohort study. *Matern. Child Nutr.* **2018**, *14*, 12536. [[CrossRef](#)]
- Coulthard, H.; Harris, G.; Emmett, P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child’s food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern. Child Nutr.* **2009**, *5*, 75–85. [[CrossRef](#)]
- Gutierrez-Camacho, C.; Mendez-Sanchez, L.; Klunder-Klunder, M.; Clark, P.; Denova-Gutierrez, E. Association between sociodemographic factors and dietary patterns in children under 24 months of age: A systematic review. *Nutrients* **2019**, *11*, 2006. [[CrossRef](#)]
- Brion, M.J.; Lawlor, D.A.; Matijasevich, A.; Horta, B.; Anselmi, L.; Araujo, C.L.; Menezes, A.M.; Victora, C.G.; Smith, G.D. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int. J. Epidemiol.* **2011**, *40*, 670–680. [[CrossRef](#)]
- Fall, C.H.; Borja, J.B.; Osmond, C.; Richter, L.; Bhargava, S.K.; Martorell, R.; Stein, A.D.; Barros, F.C.; Victora, C.G. Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: Data from five cohorts in low- and middle-income countries. *Int. J. Epidemiol.* **2011**, *40*, 47–62. [[CrossRef](#)]
- Horta, B.L.; Loret de Mola, C.; Victora, C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* **2015**, *104*, 30–37. [[CrossRef](#)]
- Girard, L.C.; Cote, S.M.; De Lauzon-Guillain, B.; Dubois, L.; Falissard, B.; Forhan, A.; Doyle, O.; Bernard, J.Y.; Heude, B.; Saurel-Cubizolles, M.J.; et al. Factors associated with breastfeeding initiation: A comparison between France and French-speaking Canada. *PLoS ONE* **2016**, *11*, 0166946. [[CrossRef](#)]
- Cohen, S.S.; Alexander, D.D.; Krebs, N.F.; Young, B.E.; Cabana, M.D.; Erdmann, P.; Hays, N.P.; Bezold, C.P.; Levin-Sparenberg, E.; Turini, M.; et al. Factors associated with breastfeeding initiation and continuation: A meta-analysis. *J. Pediatr.* **2018**, *203*, 190–196.e21. [[CrossRef](#)]
- Galobardes, B.; Shaw, M.; Lawlor, D.A.; Lynch, J.W.; Davey Smith, G. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J. Epidemiol. Comm. Health* **2006**, *60*, 7–12. [[CrossRef](#)]
- Charles, M.A.; Thierry, X.; Lano e, J.L.; Bois, C.; Dufourg, M.N.; Popa, R.; Cheminat, M.; Zaros, C.; Geay, B. Cohort profile: The French national cohort of children ELFE: Birth to 5 years. *Int. J. Epidemiol.* **2019**, *49*, 368–369. [[CrossRef](#)]
- 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](#)]
- SAS Institute. *Base SAS 9.4 Procedures Guide: Statistical Procedures*; SAS Institute Inc.: Cary, NC, USA, 2013.
- Robinson, S.; Marriott, L.; Poole, J.; Crozier, S.; Borland, S.; Lawrence, W.; Law, C.; Godfrey, K.; Cooper, C.; Inskip, H.; et al. Dietary patterns in infancy: The importance of maternal and family influences on feeding practice. *Br. J. Nutr.* **2007**, *98*, 1029–1037. [[CrossRef](#)]

21. Lioret, S.; Campbell, K.J.; McNaughton, S.A.; Cameron, A.J.; Salmon, J.; Abbott, G.; Hesketh, K.D. Lifestyle patterns begin in early childhood, persist and are socioeconomically patterned, confirming the importance of early life interventions. *Nutrients* **2020**, *12*, 724. [[CrossRef](#)]
22. Smithers, L.G.; Brazionis, L.; Golley, R.K.; Mittinty, M.N.; Northstone, K.; Emmett, P.; McNaughton, S.A.; Campbell, K.J.; Lynch, J.W. Associations between dietary patterns at 6 and 15 months of age and sociodemographic factors. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2012**, *66*, 658–666. [[CrossRef](#)]
23. Blondel, B.; Coulm, B.; Bonnet, C.; Goffinet, F.; Le Ray, C.; National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French national perinatal surveys. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* **2017**, *46*, 701–713. [[CrossRef](#)]
24. Pilorin, T. *Pondération de L'enquête ELFE: Questionnaire Alimentation Entre 2 et 10 Mois, SICOMIAM*; ELFE: Paris, France, 2015.
25. Fewtrell, M.S.; Lucas, A.; Morgan, J.B. Factors associated with weaning in full term and preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* **2003**, *88*, F296–F301. [[CrossRef](#)]
26. Kronborg, H.; Foverskov, E.; Vaeth, M. Predictors for early introduction of solid food among Danish mothers and infants: An observational study. *BMC Pediatr.* **2014**, *14*, 243. [[CrossRef](#)]
27. Schiess, S.; Grote, V.; Scaglioni, S.; Luque, V.; Martin, F.; Stolarczyk, A.; Vecchi, F.; Koletzko, B.; European Childhood Obesity Project. Introduction of complementary feeding in 5 European countries. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2010**, *50*, 92–98. [[CrossRef](#)]
28. Vingraite, J.; Bartkeviciute, R.; Michaelsen, K.F. A cohort study of term infants from Vilnius, Lithuania: Feeding patterns. *Acta Paediatrica* **2004**, *93*, 1349–1355. [[CrossRef](#)]
29. Rose, C.M.; Savage, J.S.; Birch, L.L. Patterns of early dietary exposures have implications for maternal and child weight outcomes. *Obesity* **2016**, *24*, 430–438. [[CrossRef](#)]
30. Dubois, L.; Girard, M. Social inequalities in infant feeding during the first year of life. The longitudinal study of child development in Quebec (LSCDQ 1998–2002). *Public Health Nutr.* **2003**, *6*, 773–783. [[CrossRef](#)]
31. Brown, A.; Lee, M. A descriptive study investigating the use and nature of baby-led weaning in a UK sample of mothers. *Matern. Child Nutr.* **2011**, *7*, 34–47. [[CrossRef](#)]
32. Demonteil, L.; Ksiazek, E.; Marduel, A.; Dusoulier, M.; Weenen, H.; Tournier, C.; Nicklaus, S. Patterns and predictors of food texture introduction in French children aged 4–36 months. *Br. J. Nutr.* **2018**, *120*, 1065–1077. [[CrossRef](#)]
33. Boudet-Berquier, J.; Salanave, B.; De Launay, C.; Castetbon, K. Introduction of complementary foods with respect to French guidelines: Description and associated socio-economic factors in a nationwide birth cohort (Epifane survey). *Matern. Child Nutr.* **2017**, *13*, e12339. [[CrossRef](#)]
34. Kristiansen, A.L.; Lande, B.; Overby, N.C.; Andersen, L.F. Factors associated with exclusive breast-feeding and breast-feeding in Norway. *Public Health Nutr.* **2010**, *13*, 2087–2096. [[CrossRef](#)]
35. Santana, G.S.; Giugliani, E.R.J.; Vieira, T.O.; Vieira, G.O. Factors associated with breastfeeding maintenance for 12 months or more: A systematic review. *J. Pediatr.* **2018**, *94*, 104–122. [[CrossRef](#)]
36. World Health Organization. *Implementation Guidance: Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services—The Revised Baby-Friendly Hospital Initiative*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.

Supplementary Table 1. Sensitivity analysis with multiple imputations: multivariable linear regression analysis explaining each pattern (identified by PCA) by family characteristics (N=8.922).

|  | B1- late CF, long BF  | B2- very long BF, high BF rate, early unmixed foods | B3- frequent intake of main food groups | B4- early cow's milk  | B5- early baby cereals, late unmixed foods |
|--|-----------------------|---|---|-----------------------|--|
| Maternal age (years)                     |                       |   |   |                       |  |
| < 25                                     | -0.55 [-0.65 ; -0.46] | 0.19 [0.09 ; 0.28]                                  | -0.20 [-0.30 ; -0.11]                   | 0.02 [-0.08 ; 0.12]   | 0.00 [-0.10 ; 0.10]                        |
| 25–29                                    | -0.16 [-0.21 ; -0.11] | 0.05 [0.00 ; 0.10]                                  | -0.01 [-0.06 ; 0.04]                    | -0.02 [-0.07 ; 0.03]  | 0.06 [0.01 ; 0.11]                         |
| 30–34                                    | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| ≥ 35                                     | 0.06 [0.01 ; 0.11]    | 0.01 [-0.04 ; 0.06]                                 | -0.15 [-0.2 ; -0.09]                    | -0.05 [-0.11 ; 0.00]  | 0.00 [-0.05 ; 0.06]                        |
| Maternal education level                 |                       |   |   |                       |  |
| Up to lower secondary                    | -0.45 [-0.61 ; -0.29] | -0.29 [-0.44 ; -0.13]                               | -0.46 [-0.62 ; -0.31]                   | -0.04 [-0.21 ; 0.13]  | -0.01 [-0.16 ; 0.15]                       |
| Upper secondary                          | -0.49 [-0.55 ; -0.42] | -0.26 [-0.32 ; -0.19]                               | -0.31 [-0.37 ; -0.24]                   | -0.02 [-0.09 ; 0.05]  | -0.01 [-0.08 ; 0.06]                       |
| Intermediate                             | -0.28 [-0.34 ; -0.22] | -0.16 [-0.22 ; -0.10]                               | -0.13 [-0.19 ; -0.07]                   | -0.08 [-0.15 ; -0.02] | -0.01 [-0.08 ; 0.05]                       |
| 3-year university degree                 | -0.05 [-0.12 ; 0.01]  | -0.05 [-0.11 ; 0.01]                                | -0.01 [-0.07 ; 0.05]                    | 0.00 [-0.07 ; 0.06]   | 0.02 [-0.05 ; 0.08]                        |
| At least 5-year university degree        | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| Family income (€/month/consumption unit) |                       |   |   |                       |  |
| ≤750                                     | -0.08 [-0.20 ; 0.04]  | 0.30 [0.19 ; 0.42]                                  | -0.4 [-0.51 ; -0.28]                    | 0.07 [-0.05 ; 0.19]   | -0.09 [-0.21 ; 0.03]                       |
| 751–1111                                 | 0.00 [-0.08 ; 0.08]   | 0.16 [0.08 ; 0.24]                                  | -0.21 [-0.30 ; -0.13]                   | 0.00 [-0.09 ; 0.08]   | 0.03 [-0.05 ; 0.12]                        |
| 1112–1500                                | 0.01 [-0.05 ; 0.07]   | 0.08 [0.02 ; 0.13]                                  | -0.07 [-0.12 ; -0.01]                   | -0.03 [-0.09 ; 0.03]  | 0.00 [-0.06 ; 0.06]                        |
| 1501–1944                                | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| 1945–2500                                | 0.07 [0.01 ; 0.14]    | -0.05 [-0.11 ; 0.01]                                | -0.01 [-0.07 ; 0.06]                    | 0.02 [-0.05 ; 0.09]   | -0.04 [-0.10 ; 0.03]                       |
| >2500                                    | 0.00 [-0.08 ; 0.08]   | -0.11 [-0.18 ; -0.03]                               | 0.06 [-0.02 ; 0.13]                     | 0.04 [-0.04 ; 0.13]   | -0.11 [-0.19 ; -0.03]                      |
| Migration status                         |                       |   |   |                       |  |
| Migrant                                  | -0.07 [-0.16 ; 0.01]  | 0.58 [0.50 ; 0.66]                                  | -0.22 [-0.30 ; -0.13]                   | -0.27 [-0.36 ; -0.19] | 0.00 [-0.09 ; 0.09]                        |
| Descendant of migrant                    | -0.07 [-0.15 ; 0.00]  | 0.17 [0.10 ; 0.24]                                  | -0.08 [-0.16 ; -0.01]                   | -0.09 [-0.17 ; -0.02] | -0.04 [-0.11 ; 0.04]                       |
| Majority of population                   | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| Single motherhood                        |                       |   |   |                       |  |
| No                                       | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| Yes                                      | -0.17 [-0.31 ; -0.03] | 0.13 [-0.01 ; 0.28]                                 | -0.28 [-0.43 ; -0.14]                   | -0.21 [-0.36 ; -0.06] | -0.11 [-0.26 ; 0.04]                       |
| Older children in the household          |                       |   |   |                       |  |
| No older child                           | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| One older child                          | 0.11 [0.06 ; 0.15]    | -0.01 [-0.06 ; 0.04]                                | -0.11 [-0.16 ; -0.06]                   | 0.11 [0.06 ; 0.16]    | -0.11 [-0.16 ; -0.06]                      |
| At least 2 older children                | 0.08 [0.01 ; 0.15]    | 0.15 [0.08 ; 0.22]                                  | -0.20 [-0.27 ; -0.13]                   | 0.19 [0.12 ; 0.26]    | -0.08 [-0.15 ; -0.01]                      |
| Child's sex                              |                       |   |   |                       |  |
| Boys                                     | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| Girls                                    | 0.11 [0.08 ; 0.15]    | -0.05 [-0.09 ; -0.01]                               | -0.02 [-0.06 ; 0.02]                    | 0.01 [-0.03 ; 0.05]   | -0.04 [-0.08 ; 0.00]                       |
| Child's age at maternal return to work   |                       |   |   |                       |  |
| Not concerned                            | 0.11 [0.04 ; 0.19]    | 0.43 [0.35 ; 0.50]                                  | -0.15 [-0.22 ; -0.08]                   | -0.01 [-0.08 ; 0.07]  | 0.10 [0.02 ; 0.17]                         |
| <10 weeks                                | -0.03 [-0.10 ; 0.04]  | 0.05 [-0.02 ; 0.11]                                 | -0.04 [-0.10 ; 0.03]                    | -0.05 [-0.11 ; 0.02]  | -0.03 [-0.10 ; 0.04]                       |
| 10–13 weeks                              | 0 [Ref]               | 0 [Ref]   | 0 [Ref]                                 | 0 [Ref]               | 0 [Ref]                                    |
| 3 to <6 months                           | 0.11 [0.05 ; 0.17]    | 0.14 [0.08 ; 0.20]                                  | 0.02 [-0.04 ; 0.08]                     | -0.01 [-0.07 ; 0.06]  | 0.00 [-0.07 ; 0.07]                        |
| After 6 months                           | 0.22 [0.16 ; 0.29]    | 0.42 [0.36 ; 0.49]                                  | -0.01 [-0.07 ; 0.05]                    | 0.03 [-0.04 ; 0.10]   | 0.17 [0.11 ; 0.24]                         |

Values are adjusted  $\beta$  [95% CI] also adjusted for variables related to study design (region, recruitment wave and maternity size).

BF, breastfeeding; CF, complementary feeding

Supplementary Table 2. Sensitivity analysis with weighted data: multivariable linear regression analysis explaining each pattern (identified by PCA) by family characteristics (N=7.543).

|  | B1- late CF,<br>long BF | P value | B2- very long BF,<br>high BF rate, early<br>unmixed foods | P value | B3- frequent<br>intake of main<br>food groups | P value | B4- early<br>cow's milk | P value | B5- early baby<br>cereals, late<br>unmixed foods | P value |
|--|-------------------------|---------|---|---------|---|---------|-------------------------|---------|--|---------|
| Maternal age (years)                     |                         | <0.001  |   | 0.02    |   | <0.001  |                         | <0.001  |  | <0.001  |
| < 25                                     | -0.6 [-0.7;-0.5]        |         | 0.1 [0.0;0.2]   |         | -0.2 [-0.3;-0.1]                              |         | 0.2 [0.1;0.3]           |         | 0.0 [-0.1;0.0]                                   |         |
| 25–29                                    | -0.2 [-0.2;-0.1]        |         | 0.1 [0.0;0.1]   |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                |         | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | 0.1 [0.0;0.2]                                    |         |
| 30–34                                    | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| ≥ 35                                     | 0 [0.0;0.1]             |         | 0.0 [0.0;0.1]   |         | -0.1 [-0.2;0.0]                               |         | 0.0 [-0.1;0.0]          |         | 0.0 [0.0;0.1]                                    |         |
| Maternal education level                 |                         | <0.001  |   | <0.001  |   | <0.001  |                         | 0.001   |  | 0.55    |
| Up to lower secondary                    | -0.3 [-0.4;-0.2]        |         | -0.4 [-0.6;-0.3]  |         | -0.4 [-0.5;-0.2]                              |         | -0.2 [-0.3;0.0]         |         | 0.0 [-0.2;0.1]                                   |         |
| Upper secondary                          | -0.6 [-0.6;-0.5]        |         | -0.3 [-0.3;-0.2]  |         | -0.3 [-0.4;-0.2]                              |         | 0.0 [0.0;0.1]           |         | -0.1 [-0.1;0.0]                                  |         |
| Intermediate                             | -0.3 [-0.4;-0.2]        |         | -0.1 [-0.2;-0.1]  |         | -0.1 [-0.2;0.0]                               |         | -0.1 [-0.1;0.0]         |         | -0.1 [-0.1;0.0]                                  |         |
| 3-year university degree                 | -0.1 [-0.1;0.0]         |         | 0.0 [-0.1;0.0]  |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                |         | 0.0 [0.0;0.1]           |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                   |         |
| At least 5-year university degree        | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| Family income (€/month/consumption unit) |                         | 0.14    |   | <0.001  |   | <0.001  |                         | 0.45    |  | 0.002   |
| ≤750                                     | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | 0.3 [0.2;0.4]   |         | -0.4 [-0.6;-0.3]                              |         | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | -0.2 [-0.3;-0.1]                                 |         |
| 751–1111                                 | 0.1 [0.0;0.2]           |         | 0.2 [0.2;0.3]   |         | -0.3 [-0.3;-0.2]                              |         | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                   |         |
| 1112–1500                                | 0.0 [0.0;0.1]           |         | 0.1 [0.0;0.2]   |         | -0.1 [-0.1;0.0]                               |         | 0.0 [-0.1;0.0]          |         | -0.1 [-0.1;0.0]                                  |         |
| 1501–1944                                | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| 1945–2500                                | 0.1 [0.0;0.2]           |         | 0.0 [-0.1;0.0]  |         | 0.0 [-0.1;0.0]                                |         | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | -0.1 [-0.2;0.0]                                  |         |
| >2500                                    | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | -0.1 [-0.2;0.0]   |         | 0.1 [0.0;0.2]                                 |         | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | -0.1 [-0.2;0.0]                                  |         |
| Migration status                         |                         | 0.15    |   | <0.001  |   | <0.001  |                         | <0.001  |  | 0.80    |
| Migrant                                  | 0.0 [-0.1;0.0]          |         | 0.6 [0.5;0.7]   |         | -0.2 [-0.3;-0.1]                              |         | -0.3 [-0.4;-0.2]        |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                   |         |
| Descendant of migrant                    | -0.1 [-0.2;0.0]         |         | 0.2 [0.1;0.3]   |         | -0.1 [-0.2;0.0]                               |         | -0.1 [-0.2;0.0]         |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                   |         |
| Majority of population                   | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| Single motherhood                        |                         | 0.02    |   | 0.85    |   | 0.009   |                         | <0.001  |  | 0.04    |
| No                                       | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| Yes                                      | -0.2 [-0.3;0.0]         |         | 0.0 [-0.1;0.1]  |         | -0.2 [-0.3;0.0]                               |         | -0.3 [-0.4;-0.2]        |         | -0.1 [-0.3;0.0]                                  |         |
| Older children in the household          |                         | <0.001  |   | <0.001  |   | <0.001  |                         | <0.001  |  | <0.001  |
| No older child                           | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| One older child                          | 0.1 [0.1;0.2]           |         | 0.0 [-0.1;0.0]  |         | -0.2 [-0.2;-0.1]                              |         | 0.1 [0.1;0.2]           |         | -0.1 [-0.2;-0.1]                                 |         |
| At least 2 older children                | 0.1 [0.0;0.1]           |         | 0.2 [0.1;0.2]   |         | -0.2 [-0.3;-0.2]                              |         | 0.2 [0.2;0.3]           |         | -0.1 [-0.2;0.0]                                  |         |
| Child's sex                              |                         | <0.001  |   | <0.001  |   | 0.51    |                         | 0.33    |  | 0.05    |
| Boys                                     | -0.1 [-0.2;-0.1]        |         | 0.1 [0.0;0.1]   |         | 0.0 [0.0;0.1]                                 |         | 0.0 [-0.1;0.0]          |         | 0.0 [0.0;0.1]                                    |         |
| Girls                                    | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| Child's age at maternal return to work   |                         | <0.001  |   | <0.001  |   | <0.001  |                         | 0.45    |  | <0.001  |
| Not concerned                            | 0.0 [0.0;0.1]           |         | 0.4 [0.3;0.5]   |         | -0.2 [-0.2;-0.1]                              |         | 0.0 [-0.1;0.0]          |         | 0.1 [0.0;0.2]                                    |         |
| <10 weeks                                | -0.1 [-0.1;0.0]         |         | 0.1 [0.0;0.1]   |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                |         | -0.1 [-0.1;0.0]         |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                   |         |
| 10–13 weeks                              | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]   |         | 0 [Ref]                                       |         | 0 [Ref]                 |         | 0 [Ref]  |         |
| 3 to <6 months                           | 0.1 [0.0;0.2]           |         | 0.1 [0.0;0.2]   |         | 0.0 [0.0;0.1]                                 |         | 0.0 [-0.1;0.0]          |         | 0.0 [-0.1;0.1]                                   |         |
| After 6 months                           | 0.2 [0.1;0.3]           |         | 0.4 [0.3;0.4]   |         | 0.0 [-0.1;0.0]                                |         | 0.0 [-0.1;0.1]          |         | 0.1 [0.1;0.2]                                    |         |

Values are adjusted  $\beta$  [95% CI] also adjusted for variables related to study design (region, recruitment wave and maternity size).

Supplementary table 3. Sensitivity analysis with multiple imputations: multivariable multinomial logistic regression analysis explaining clusters (identified by HAC) by family characteristics all together (N=8.922).

|  | B2'- intermediate BF, late CF, late unmixed foods, infrequent of main food groups | B3'- long BF, intermediate CF, early unmixed foods | B4'- short BF, early CF, very early sweetened beverages & fruit juices | B5'- short BF, early CF, very early cow's milk |
|--|---|--|--|--|
| Maternal age (years)                     |   |  |  |  |
| < 25                                     | 0.83 [0.64 ; 1.08]  | 1.05 [0.82 ; 1.34]                                 | 1.56 [1.27 ; 1.92]   | 1.66 [1.31 ; 2.09]                             |
| 25–29                                    | 0.89 [0.79 ; 1.01]  | 1.00 [0.88 ; 1.13]                                 | 0.94 [0.84 ; 1.05]   | 0.94 [0.83 ; 1.08]                             |
| 30–34                                    | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |
| ≥ 35                                     | 1.34 [1.16 ; 1.54]  | 1.10 [0.96 ; 1.27]                                 | 0.97 [0.84 ; 1.11]   | 0.83 [0.7 ; 0.97]                              |
| Maternal education level                 |   |  |  |  |
| Up to lower secondary                    | 1.04 [0.69 ; 1.55]  | 0.71 [0.48 ; 1.05]                                 | 1.45 [1.01 ; 2.06]   | 1.22 [0.80 ; 1.85]                             |
| Upper secondary                          | 1.19 [1.02 ; 1.38]  | 0.77 [0.66 ; 0.90]                                 | 1.38 [1.20 ; 1.59]   | 1.43 [1.22 ; 1.69]                             |
| Intermediate                             | 1.02 [0.88 ; 1.19]  | 1.02 [0.88 ; 1.19]                                 | 1.15 [1.00 ; 1.33]   | 0.98 [0.82 ; 1.17]                             |
| 3-year university degree                 | 0.80 [0.69 ; 0.94]  | 1.22 [1.05 ; 1.42]                                 | 0.66 [0.57 ; 0.78]   | 0.72 [0.60 ; 0.87]                             |
| At least 5-year university degree        | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |
| Family income (€/month/consumption unit) |   |  |  |  |
| ≤750                                     | 1.32 [0.94 ; 1.86]  | 2.05 [1.51 ; 2.77]                                 | 1.54 [1.13 ; 2.10]   | 1.81 [1.30 ; 2.51]                             |
| 751–1111                                 | 1.03 [0.84 ; 1.27]  | 1.33 [1.09 ; 1.61]                                 | 1.08 [0.88 ; 1.32]   | 1.28 [1.03 ; 1.58]                             |
| 1112–1500                                | 1.02 [0.89 ; 1.17]  | 1.05 [0.92 ; 1.20]                                 | 0.99 [0.87 ; 1.13]   | 0.96 [0.83 ; 1.12]                             |
| 1501–1944                                |   |  |  |  |
| 1945–2500                                | 1.00 [0.86 ; 1.17]  | 0.75 [0.64 ; 0.88]                                 | 0.82 [0.69 ; 0.97]   | 0.76 [0.62 ; 0.93]                             |
| >2500                                    | 0.75 [0.62 ; 0.91]  | 0.59 [0.48 ; 0.71]                                 | 0.76 [0.62 ; 0.94]   | 0.68 [0.53 ; 0.88]                             |
| Migration status                         |   |  |  |  |
| 1 [Ref]                                  | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |
| Migrant                                  | 1.05 [0.84 ; 1.30]  | 1.90 [1.59 ; 2.28]                                 | 1.41 [1.16 ; 1.72]   | 1.04 [0.81 ; 1.34]                             |
| Descendant of migrant                    | 1.01 [0.85 ; 1.21]  | 0.84 [0.71 ; 0.98]                                 | 0.95 [0.81 ; 1.13]   | 1.05 [0.85 ; 1.29]                             |
| Majority of population                   |   |  |  |  |
| Single motherhood                        |   |  |  |  |
| No                                       | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |
| Yes                                      | 0.96 [0.74 ; 1.26]  | 1.15 [0.9 ; 1.46]                                  | 1.27 [1.01 ; 1.59]   | 1.20 [0.93 ; 1.56]                             |
| Older children in the household          |   |  |  |  |
| No older child                           | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |
| One older child                          | 1.04 [0.95 ; 1.14]  | 0.92 [0.84 ; 1.01]                                 | 0.85 [0.77 ; 0.94]   | 0.9 [0.81 ; 1.01]                              |
| At least 2 older children                | 1.10 [0.96 ; 1.25]  | 1.33 [1.18 ; 1.51]                                 | 1.04 [0.9 ; 1.20]  | 1.44 [1.24 ; 1.67]                             |
| Child's sex                              |   |  |  |  |
| Boys                                     | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |
| Girls                                    | 1.01 [0.95 ; 1.07]  | 0.95 [0.89 ; 1.01]                                 | 0.91 [0.86 ; 0.97]   | 0.89 [0.83 ; 0.96]                             |
| Child's age at maternal return to work   |   |  |  |  |
| Not concerned                            | 1.11 [0.93 ; 1.32]  | 1.83 [1.57 ; 2.13]                                 | 1.23 [1.05 ; 1.45]   | 1.36 [1.13 ; 1.63]                             |
| <10 weeks                                | 0.83 [0.72 ; 0.95]  | 0.57 [0.49 ; 0.67]                                 | 1.02 [0.89 ; 1.17]   | 0.85 [0.72 ; 1.01]                             |
| 10–13 weeks                              | 1 [Ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |
| 3 to <6 months                           | 0.97 [0.85 ; 1.1]   | 0.89 [0.78 ; 1.02]                                 | 0.79 [0.68 ; 0.93]   | 0.8 [0.67 ; 0.95]                              |
| After 6 months                           | 1.21 [1.05 ; 1.39]  | 2.01 [1.76 ; 2.29]                                 | 1.08 [0.93 ; 1.26]   | 1.2 [1.01 ; 1.42]                              |

Reference group: B1'- intermediate BF, intermediate CF, no sweetened beverages & fruit juices. Values are OR [95% confidence interval] adjusted on study design variables (region, recruitment wave and maternity size).

Supplementary table 4. Sensitivity analysis with weighted data: Multivariable multinomial logistic regression explaining clusters (identified by HAC) by family characteristics all together (N=7.543).

|  | B2'- intermediate BF, late CF, late unmixed foods, infrequent of main food groups | B3'- long BF, intermediate CF, early unmixed foods | B4'- short BF, early CF, very early sweetened beverages & fruit juices | B5'- short BF, early CF, very early cow's milk | P value |
|--|---|--|--|--|---------|
| Maternal age (years)                     |   |  |  |  | <0.001  |
| < 25                                     | 0.68 [0.65-0.71]  | 1.03 [0.98-1.07]                                   | 1.93 [1.86-2.00]   | 2.73 [2.62-2.84]                               |         |
| 25–29                                    | 0.85 [0.83-0.87]  | 1.14 [1.12-1.17]                                   | 1.31 [1.28-1.34]   | 1.32 [1.28-1.36]                               |         |
| 30–34                                    | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| ≥ 35                                     | 1.18 [1.15-1.21]  | 1.24 [1.21-1.27]                                   | 1.35 [1.32-1.39]   | 1.25 [1.21-1.29]                               |         |
| Maternal education level                 |   |  |  |  | <0.001  |
| Up to lower secondary                    | 1.43 [1.35-1.52]  | 0.43 [0.40-0.45]                                   | 2.17 [2.05-2.30]   | 0.90 [0.84-0.97]                               |         |
| Upper secondary                          | 1.29 [1.25-1.33]  | 0.55 [0.53-0.57]                                   | 2.37 [2.30-2.45]   | 2.25 [2.16-2.34]                               |         |
| Intermediate                             | 0.98 [0.95-1.00]  | 0.69 [0.67-0.71]                                   | 1.68 [1.63-1.73]   | 1.28 [1.23-1.34]                               |         |
| 3-year university degree                 | 0.82 [0.80-0.85]  | 0.85 [0.83-0.88]                                   | 0.99 [0.96-1.03]   | 1.05 [1.00-1.09]                               |         |
| At least 5-year university degree        | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| Family income (€/month/consumption unit) |   |  |  |  | <0.001  |
| ≤750                                     | 1.12 [1.06-1.18]  | 2.8 [2.67-2.94]                                    | 1.47 [1.41-1.55]   | 1.35 [1.28-1.43]                               |         |
| 751–1111                                 | 0.97 [0.94-1.01]  | 1.92 [1.85-1.99]                                   | 0.79 [0.77-0.82]   | 1.32 [1.27-1.37]                               |         |
| 1112–1500                                | 0.98 [0.96-1.01]  | 1.31 [1.27-1.34]                                   | 0.90 [0.88-0.92]   | 0.97 [0.94-1.00]                               |         |
| 1501–1944                                | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| 1945–2500                                | 1.03 [1.00-1.06]  | 0.97 [0.94-1.00]                                   | 0.80 [0.78-0.83]   | 0.81 [0.78-0.85]                               |         |
| >2500                                    | 0.72 [0.70-0.75]  | 0.72 [0.70-0.75]                                   | 0.80 [0.77-0.83]   | 0.64 [0.61-0.68]                               |         |
| Migration status                         |   |  |  |  | <0.001  |
| Migrant                                  | 1.16 [1.12-1.20]  | 2.92 [2.84-3.01]                                   | 1.52 [1.47-1.57]   | 1.00 [0.96-1.04]                               |         |
| Descendant of migrant                    | 1.14 [1.10-1.18]  | 1.50 [1.45-1.55]                                   | 1.50 [1.45-1.55]   | 1.25 [1.20-1.30]                               |         |
| Majority of population                   | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| Single motherhood                        |   |  |  |  | <0.001  |
| No                                       | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| Yes                                      | 0.96 [0.90-1.03]  | 0.88 [0.82-0.93]                                   | 1.88 [1.78-1.98]   | 1.18 [1.11-1.26]                               |         |
| Older children in the household          |   |  |  |  | <0.001  |
| No older child                           | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| One older child                          | 1.20 [1.17-1.22]  | 1.12 [1.09-1.14]                                   | 0.70 [0.68-0.72]   | 1.26 [1.23-1.29]                               |         |
| At least 2 older children                | 1.22 [1.18-1.26]  | 1.62 [1.57-1.67]                                   | 0.85 [0.82-0.88]   | 2.20 [2.12-2.28]                               |         |
| Child's sex                              |   |  |  |  | <0.001  |
| Boys                                     | 0.98 [0.96-0.99]  | 1.13 [1.10-1.15]                                   | 1.25 [1.23-1.28]   | 1.30 [1.27-1.32]                               |         |
| Girls                                    | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| Child's age at maternal return to work   |   |  |  |  | <0.001  |
| Not concerned                            | 1.22 [1.19-1.26]  | 3.31 [3.21-3.42]                                   | 1.47 [1.43-1.51]   | 1.72 [1.66-1.78]                               |         |
| <10 weeks                                | 0.77 [0.75-0.80]  | 1.00 [0.96-1.04]                                   | 1.01 [0.98-1.04]   | 0.93 [0.90-0.97]                               |         |
| 10–13 weeks                              | 1 [ref]   | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  | 1 [Ref]  |         |
| 3 to <6 months                           | 0.93 [0.90-0.95]  | 1.65 [1.59-1.70]                                   | 0.76 [0.74-0.79]   | 0.79 [0.76-0.82]                               |         |
| After 6 months                           | 1.21 [1.18-1.25]  | 3.31 [3.21-3.42]                                   | 1.16 [1.12-1.20]   | 1.28 [1.24-1.33]                               |         |

Reference group: B1'- intermediate BF, intermediate CF, no sweetened beverages & fruit juices. Values are OR [95% CI] adjusted on study design variables (region, recruitment wave and maternity size).

### IV. Conclusion

Les interrelations entre les pratiques alimentaires et les relations entre ces pratiques et les caractéristiques familiales doivent être prises en compte pour étudier l'influence des pratiques alimentaires sur la santé des enfants. Le large panel des caractéristiques familiales considérées a permis de mettre en évidence des associations plus nuancées que celles retrouvées usuellement dans la littérature. Ainsi, certains facteurs socioéconomiques considérés comme défavorables sont associés à des pratiques d'alimentation en accord avec les recommandations actuelles.

- Pour caractériser les pratiques d'alimentation précoce, il convient de considérer, en plus de la durée de l'allaitement et de l'âge au début de la diversification alimentaire, la consommation de certains groupes d'aliments particuliers comme le lait de vache, les boissons sucrées ou les céréales infantiles ou encore les morceaux.
- Les caractéristiques familiales et socioéconomiques sont associées aux pratiques d'alimentation précoce :
  - ➔ Un âge et un niveau d'études maternels élevés sont associés à des pratiques d'allaitement et de diversification plus en accord avec les recommandations
  - ➔ Une migration et un faible niveau de revenus sont associés à un allaitement plus long
  - ➔ La présence d'enfants plus âgés dans le foyer est associée à la fois à un allaitement plus long mais aussi à une introduction précoce du lait de vache

# Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

---

## Valorisations scientifiques associées à ce chapitre

---

- **Articles associés :**

- Infant feeding practices associated with adiposity peak and rebound in the EDEN mother–child cohort. Aurore Camier, Aminata H. Cissé, Sandrine Lioret, Jonathan Y. Bernard, Marie Aline Charles, Barbara Heude, Blandine de Lauzon-Guillain. *Article accepté dans l'International Journal of Obesity.*
- Infant feeding practices associated with anthropometry, adiposity peak and rebound in the ELFE birth cohort. *Article en 1<sup>er</sup> auteur en préparation.*

- **Communications orales :**

- Communication orale aux *Journées Francophones de Nutrition* en novembre 2019. « Pratiques d'alimentation dans la 1<sup>ère</sup> année et croissance précoce des enfants de la cohorte nationale ELFE. »
- Communication orale au congrès *Nutrition & Growth* en août 2020. « Infant feeding practices and early growth among children of the nationwide ELFE cohort. »
- Communication orale aux *Journées Francophones de Nutrition* en novembre 2021. « Pratiques alimentaires des nourrissons associées au pic et au rebond d'adiposité dans l'étude EDEN. »

- **Communication affichée :**

- Communication affichée aux journées de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO) en janvier 2020. « Pratiques d'alimentation dans la 1<sup>ère</sup> année et croissance précoce des enfants de la cohorte nationale ELFE. »

### I. Introduction du chapitre

Après avoir étudié les déterminants socioéconomiques et familiaux de l'alimentation précoce, prise en compte dans son ensemble et sa complexité, il s'agit d'en étudier les liens avec la croissance de l'enfant. En effet, comme cela a été détaillé précédemment, si de nombreuses publications existent sur le lien entre l'allaitement et la croissance, les travaux sur la diversification alimentaire sont moins nombreux et peu d'études ont porté sur l'ensemble des pratiques d'alimentation au cours de la première année de vie.

La croissance a été étudiée en considérant d'une part, des mesures anthropométriques communément étudiées dans la littérature comme le poids ou l'IMC et d'autre part, des marqueurs de la dynamique de croissance de l'IMC comme le pic ou le rebond d'adiposité décrits précédemment : le pic qui a lieu entre 6 et 12 mois (Johnson et al., 2013; Silverwood et al., 2009; Sovio et al., 2011) et le rebond d'adiposité qui a lieu entre 4 et 6 ans (Rolland-Cachera et al., 1984).

Parmi les marqueurs de croissance liés au risque d'obésité future, le pic d'adiposité est peu étudié. L'IMC et l'âge de ce pic d'adiposité semblent liés aux risques cardio-métaboliques futurs mais les résultats sont encore peu nombreux et hétérogènes bien que l'association entre un IMC élevé au pic et un risque cardio-métabolique plus important est retrouvée par plusieurs études (Hof et al., 2013; Jensen et al., 2015; Silverwood et al., 2009).

Plusieurs études ont montré qu'une survenue précoce du rebond d'adiposité était un prédicteur du risque d'obésité et de troubles cardio-métaboliques plus tard dans la vie (Gonzalez et al., 2014; Hughes et al., 2014; Ohlsson et al., 2012; Rolland-Cachera et al., 1984; Taylor et al., 2005; Whitaker et al., 1998; S. M. Williams & Goulding, 2009). De plus, la majorité des études montre que l'IMC au moment du rebond d'adiposité est associée positivement avec le risque d'obésité à l'âge adulte mais d'autres

études retrouvent une association inverse (Cole, 2004; Gasser et al., 1995; Rolland-Cachera et al., 2006; S. Williams et al., 1999).

L'influence des pratiques d'alimentation précoces sur ces indicateurs de la dynamique de croissance a encore été peu étudiée. Ainsi, nous proposons dans ce chapitre d'examiner le lien entre les pratiques d'alimentation précoce et la dynamique de la croissance. Les analyses qui avaient été réalisées dans l'étude EDEN dans le cadre de la thèse d'Aisha Betoko ont été poursuivies en considérant le pic et le rebond d'adiposité, puis l'ensemble de ces analyses ont été menées dans l'étude ELFE.

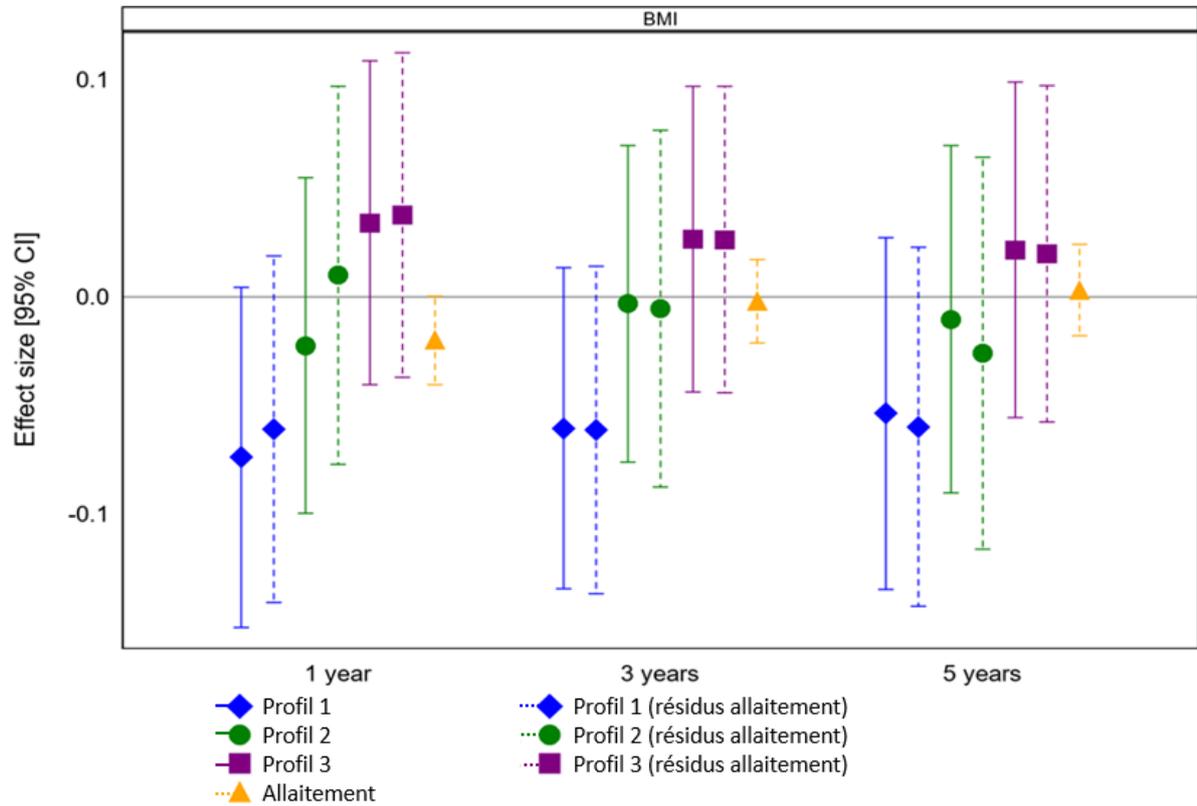
### II. Pratiques d'alimentation précoce et croissance dans l'étude EDEN

#### 1. Bilan des résultats sur les mesures anthropométriques entre 0 et 5-6 ans

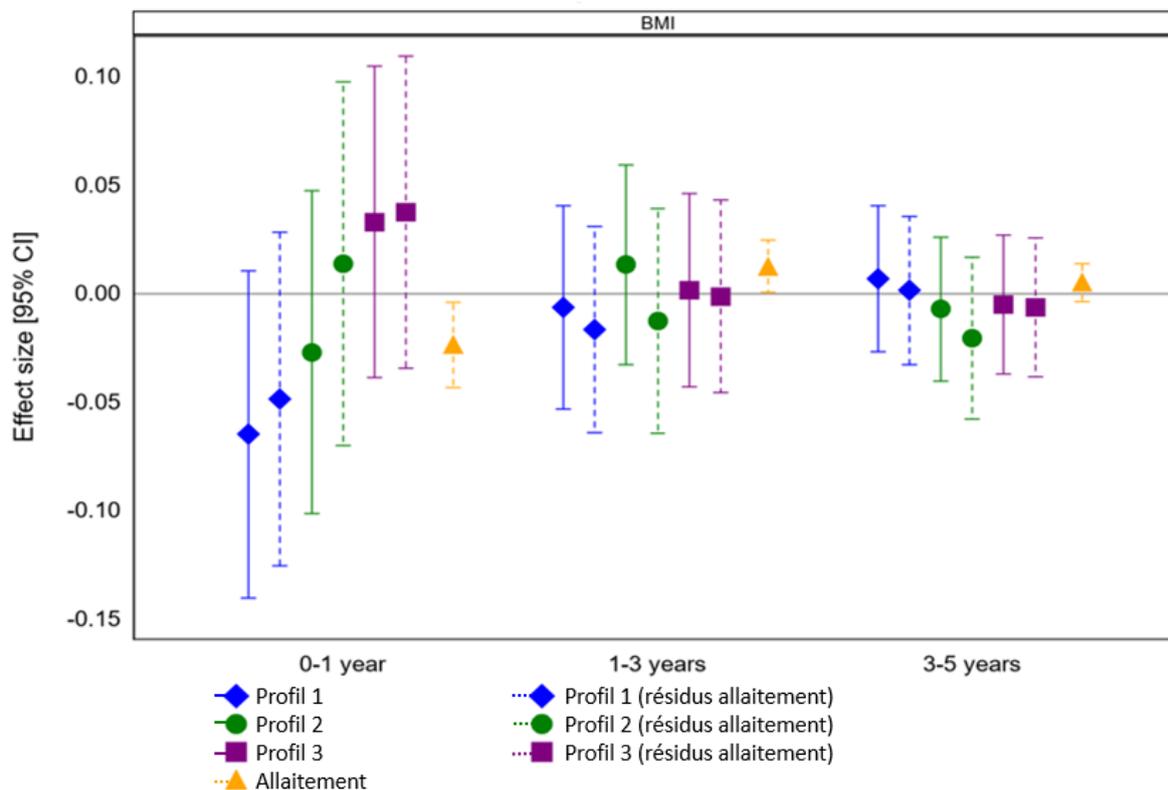
Les travaux menés dans le cadre de la thèse d'Aisha Betoko ont montré que les pratiques alimentaires des nourrissons étaient peu liées aux mesures anthropométriques (poids, taille et IMC) à 1, 3 et 5-6 ans (**Figure 9**) mais étaient liées à la dynamique de croissance de ces indicateurs (**Figure 10**) (Betoko et al., 2017). Les variables explicatives considérées étaient les profils alimentaires identifiés par ACP et décrits précédemment (Chapitre II. II. Données alimentaires). Ainsi, un score élevé au profil « Allaitement long, diversification tardive et utilisation d'aliments faits maison » (ou profil 2) était associé à une croissance du poids et de la taille plus faible durant la première année et plus élevée entre 1 et 5-6 ans sans être associé aux variations d'IMC sur ces deux périodes. Les associations entre ce profil et la croissance entre la naissance et 5-6 ans étaient principalement expliquées par la dimension « allaitement » du profil. Concernant le profil « Diversification tardive et utilisation d'aliments spécifiques bébé » (ou profil 1), un score élevé était associé à une croissance du poids plus rapide entre 1 et 3 ans, mais pas au cours de la première année ni entre 3 et 5-6 ans. Enfin, le profil « Utilisation d'aliments ordinaires du commerce » (ou profil 3) n'était pas associé à la croissance entre la naissance et 5-6 ans.

Figure 9 Associations entre les profils d'ACP ou la durée de l'allaitement et les IMC à 1, 3 et 5 ans.

(Schéma emprunté à (Betoko et al., 2017)).



**Figure 10 Associations entre les profils d'ACP et la durée de l'allaitement et la variations d'IMC sur les intervalles 0-1 an, 1-3ans et 3-5 ans. (Schéma emprunté à (Betoko et al., 2017))**



## 2. Etude du pic et du rebond d'adiposité

### a. Résumé de l'article

Les analyses ont été réalisées chez 1225 enfants de l'étude EDEN. Pour caractériser les pratiques d'alimentation précoce, nous avons utilisé, d'une part, la durée totale de l'allaitement et l'âge de la diversification alimentaire et, d'autre part, les profils de pratiques alimentaires identifiés préalablement par ACP (Betoko et al., 2013). La dynamique de la croissance a été évaluée à travers l'âge et l'IMC au pic d'adiposité puis l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité. Les associations entre les pratiques d'alimentation précoce et la croissance ont été étudiées avec des modèles de régression linéaire ajustés sur les principaux facteurs de confusion, dont la corpulence des deux parents. L'effet modérateur du sexe de l'enfant sur ces associations a été testé et les analyses ont été stratifiées.

## Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

Chez les filles, une durée d'allaitement plus longue était liée à la fois à un pic d'adiposité plus tardif ( $\beta$  [IC à 95 %] = 2 [1;4] jours par mois d'allaitement) et à un rebond d'adiposité plus tardif ( $\beta$  [IC à 95 %] = 18 [6;30] jours par mois d'allaitement). L'âge au début de la diversification n'était associé à aucun des quatre marqueurs étudiés. Les analyses par profils confirment ces résultats, le profil « Allaitement long, diversification tardive et utilisation d'aliments faits maison » était associé à un pic et un rebond d'adiposité plus tardifs (respectivement  $\beta$  [IC à 95 %] = 11 [5;17] et  $\beta$  [IC à 95 %] = 76 [23;129]) tandis que les autres profils n'étaient pas associés au pic et au rebond d'adiposité.

Chez les garçons, une diversification alimentaire plus tardive était liée à un rebond d'adiposité plus tardif ( $\beta$  [IC à 95 %] = 29 [5 ; 54] jours par mois de diversification alimentaire). L'analyse par profils confirment ces résultats avec une association semblable retrouvée entre le profil « Diversification tardive et utilisation d'aliments spécifiques bébé » et un rebond d'adiposité plus tardif. Par ailleurs, une durée d'allaitement plus longue était liée à un IMC plus faible au pic d'adiposité sans que les analyses par profils retrouvent cette même tendance.

Chez les filles comme chez les garçons, aucune association n'a été mise en évidence entre les pratiques d'alimentation précoce et l'IMC au rebond d'adiposité.

L'effet protecteur connu de l'allaitement se retrouve dans les associations positives avec l'âge au rebond d'adiposité, notamment chez les filles. Par ailleurs, les associations trouvées chez les garçons concernant l'âge de la diversification et la croissance, indépendamment de l'allaitement, sont des résultats novateurs qui peuvent apporter des pistes de réflexion pour des actions de santé publique.

b. [Article accepté](#)

1 **Infant feeding practices associated with adiposity peak and rebound in the EDEN**  
2 **mother–child cohort**

3 Aurore Camier<sup>1</sup>, Aminata H. Cissé<sup>1</sup>, Sandrine Lioret<sup>1</sup>, Jonathan Y. Bernard<sup>1,2</sup>, Marie Aline  
4 Charles<sup>1,3</sup>, Barbara Heude<sup>1</sup>, Blandine de Lauzon-Guillain<sup>1</sup>

5 <sup>1</sup>Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, F-75004 Paris, France (AC, AHC SL, JYB,  
6 MAC, BH, BLG)

7 <sup>2</sup>Singapore Institute for Clinical Sciences (SICS), Agency for Science, Technology and  
8 Research (A\*STAR), Singapore, Singapore (JYB)

9 <sup>3</sup>Unité mixte Inserm-Ined-EFS ELFE, Ined, F-75020 Paris, France (MAC)

10 **Corresponding author:**

11 Blandine de Lauzon-Guillain

12 INSERM, CRESS, Eq EAROH,  
13 Hopital Paul Brousse, Batiment Leriche  
14 16 avenue Paul Vaillant Couturier,  
15 94807 Villejuif Cedex,  
16 France  
17 [blandine.delauzon@inserm.fr](mailto:blandine.delauzon@inserm.fr)

18 **Funding**

19 The EDEN study is supported by the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), French  
20 Ministry of Research: Federative Research Institutes and Cohort Program, INSERM Human  
21 Nutrition National Research Program, and Diabetes National Research Program (by a  
22 collaboration with the French Association of Diabetic Patients [AFD]), French Ministry of  
23 Health, French Agency for Environment Security (AFSSET), French National Institute for  
24 Population Health Surveillance (InVS), Paris-Sud University, French National Institute for  
25 Health Education (INPES), Nestlé, Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN),  
26 French-speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolism (ALFEDIAM),

27 National Agency for Research (ANR non-thematic programme), and National Institute for  
28 Research in Public Health (IRESP: TGIR 2008 cohort in health programme).

29 The study was funded by an ANR grant (InfaDiet project, grant no.: ANR-19-CE36-0008).

30 This research benefited from the assistance of the funding partners of the IReSP within the  
31 framework of the 2016 General call for projects - Prevention topic (HEUDE-AAP16-PREV-  
32 24).

33 The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish,  
34 or preparation of the manuscript.

35 **Abstract (292/300 words)**

36 **Background/Objective**

37 High magnitude of adiposity peak and early adiposity rebound are early risk markers of later  
38 obesity. Infant diet represents one of the main modifiable determinants of early growth. This  
39 study aimed to investigate the association between infant feeding practices and age and  
40 magnitude of adiposity peak and rebound.

41 **Subjects/Methods**

42 Analyses were based on data from the French EDEN mother–child cohort. Data on  
43 breastfeeding and complementary feeding were collected at birth and 4, 8 and 12 months. From  
44 clinical examinations and measurements collected in the child’s health booklet up to 12 years,  
45 individual growth curves were modeled, and ages and magnitudes of adiposity peak and  
46 rebound were estimated. Associations between infant feeding practices and growth were  
47 investigated by multivariable linear regression in children after testing a child-sex interaction.

48 **Results**

49 In the studied population (n=1 225), adiposity peak occurred at a mean of  $9.9 \pm 2$  months and  
50 adiposity rebound at  $5.5 \pm 1.4$  years. Associations between infant feeding practices and  
51 adiposity peak or rebound were moderated by child sex. For girls, each additional month of  
52 breastfeeding was related to a 2-day increase in the age at adiposity peak ( $p<0.001$ ), and an 18-  
53 day increase in the age at adiposity peak ( $p=0.004$ ). Whereas for boys, each additional month  
54 for the age at complementary food introduction was associated with a 29-day increase in the  
55 age at adiposity rebound ( $p=0.02$ ). For boys, long breastfeeding duration was only related to  
56 reduced body mass index at adiposity peak.

57            **Conclusions**

58    Child sex has a moderating effect on the association between infant feeding practices and  
59    adiposity peak or rebound. The well-known association between breastfeeding duration and  
60    early growth seems stronger in girls than boys. The association found for complementary  
61    feeding in boys may give new insights into preventing obesity.

62    **Keywords:**

63    breastfeeding, infant feeding, early growth, BMI, adiposity rebound, obesity.

## 64 **Introduction**

65 Several systematic reviews suggest that some patterns of body mass index (BMI) during early  
66 life predict overweight and obesity later in life (1-3). During the first years of life, BMI varies  
67 according to a particular pattern: a rapid increase leading to a peak between age 6 and 12  
68 months, called adiposity peak (AP), then a decrease, most children reaching a nadir that  
69 precedes the adiposity rebound (AR) around age 5 to 6 years. After this rebound, BMI increases  
70 at a slower rate to reach adulthood BMI (4).

71 AP and AR are two milestones in the dynamics of early growth. The age at AR is considered a  
72 predictor of further obesity and cardiometabolic risk (2, 5-8). As compared with AR, long-term  
73 associations with AP are less known, but findings suggest that age and magnitude of AP predict  
74 later childhood BMI and body composition (9-12) and adulthood BMI (13). Higher magnitude  
75 and later age at AP are associated with less favorable anthropometric and cardiometabolic  
76 factors in childhood (9-12).

77 Infant feeding practices are considered the main modifiable determinants of growth. Indeed, a  
78 systematic review concluded that early introduction of complementary foods at or before age 4  
79 months increases the risk of childhood overweight (14). Systematic reviews and meta-analyses  
80 also highlighted long breastfeeding related to reduced risk of obesity later in life, with a  
81 moderate effect size (15, 16). Concerning earlier growth, a recent systematic review concluded  
82 that in high-income countries, long duration of exclusive breastfeeding was associated with  
83 reduced weight and length gain during infancy and earlier AP (17).

84 Some studies examined the effect of early diet on AR, but the evidence remains sparse. In the  
85 British ALSPAC cohort, dietary intake at age 18 months (energy, fat, protein and  
86 carbohydrates) was not related to age at AR (18). In the German DONALD study, high protein  
87 intake between 12 and 24 months was related to high BMI z-score at AR in girls but not boys,  
88 with no associations found with age at AR (19). More recently, in the Australian RAINE cohort,

89 children who stopped breastfeeding before age 4 months showed earlier AR and higher BMI at  
90 nadir than those who were breastfed longer (20).

91 In this context, this study aimed to investigate the association between the different dimensions  
92 of infant feeding and the dynamic of BMI trajectories in early childhood, examined by AP and  
93 AR.

## 94 **Subjects and methods**

### 95 Study population

96 The EDEN mother–child cohort (Étude des Déterminants pré et postnatals de la santé et du  
97 développement de l’ENfant) enrolled 2 002 pregnant women attending their prenatal visit  
98 before 24 weeks’ gestation at Nancy and Poitiers University Hospitals between 2003 and 2006  
99 (21). Exclusion criteria were multiple pregnancies, diabetes history, French illiteracy, and  
100 planning to move outside the region in the next 3 years.

101 Informed written consent was obtained from parents at enrollment, and consent for the child to  
102 be in the study was obtained from both parents after the child's birth. The study received  
103 approval from the ethics committee (CCPPRB) of Bicêtre hospital on December 12, 2002 and  
104 from the Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL), the French data privacy  
105 institution. Informed written consent and ethical approval concerned both data collection and  
106 data analysis in line with the overarching objectives of the cohort described in the cohort profile  
107 (21).

### 108 Infant feeding assessment

109 Data on infant feeding were collected at birth and age 4, 8 and 12 months. Any breastfeeding  
110 duration (in months), age at infant formula introduction (in months) and age at complementary  
111 food introduction (in months) were calculated as described (22, 23). In brief, infant feeding  
112 mode was extracted at discharge from medical records and collected in the 4, 8 and 12-month

113 questionnaires, wherein mothers reported, when relevant, the date of breastfeeding cessation,  
114 the age at infant formula introduction and the age at introduction of several food groups. Any  
115 breastfeeding duration corresponded to the period where the infant received breast milk,  
116 regardless of the other liquids or foods consumed. Age at complementary feeding was defined  
117 as the age at introduction of the first food or liquid other than breast or formula milk. At the  
118 time of the EDEN study, the French guidelines were to begin complementary feeding ideally  
119 from 6 months onwards and in any case not before 4 months (24).

120 Because of the temporal superimposition of milk and CF, some studies found strong  
121 associations between breastfeeding (BF) duration and age at CF introduction (23, 25, 26).  
122 However, CF practices are characterized by the timing but also by the order of introduction of  
123 the different food groups, and the type of food (home-made or commercial, specific baby  
124 foods). We further considered the full infant diet, using infant feeding patterns previously  
125 identified by principal component analysis (27) and labeled as follows: “Later dairy products  
126 introduction and use of ready-prepared baby foods” (pattern 1), “Long breastfeeding, later main  
127 meal food introduction and use of home-made foods” (pattern 2) and “Use of ready-prepared  
128 adult foods” (pattern 3). The second pattern represents higher adherence to the nutritional  
129 guidelines (24) and was associated with healthier dietary patterns in childhood (28).

### 130 Growth and adiposity indicators

131 Anthropometric data were collected from medical record and by interviews, face-to-face or self-  
132 administered questionnaires, and clinical examination. Child weight and height were collected  
133 during clinical examination at birth and age 1, 3 and 5 years and from the child’s health booklets  
134 at each follow-up (4, 8, 12 months, 2, 3, 4, 5, 8 and 9-12 years).

135 Individual growth curves for weight from birth to 12 years were obtained by using the adapted  
136 Jenss-Bayley growth curve model (29). Data from the first 3 days (including birthweight) were

137 not included in the model because of a specific dynamic in this period (weight loss). This growth  
138 modelling allows for predicting weight at any age included in the time period modelled (from  
139 day 4 to 12 years). Predicted weight at 2 months (in grams) was considered by using these  
140 individual growth curves.

141 The methods for growth modelling of age at AP and at AR were based on the publication of  
142 Sovio et al. (30). BMI [calculated as weight (kilograms) divided by height (meters) squared]  
143 curves were modelled separately for estimating AP and AR by using data from two different  
144 time periods (infancy and childhood) (31). Details on the method used for modelling individual  
145 growth curves are described in the supplemental material (Supplemental data 1). Therefore, AP  
146 and AR were derived separately for two age groups but also separately for boys and girls. Data  
147 for day 3 and 24 months were used to estimate AP, and data for 18 months and the maximum  
148 age were used to estimate AR. For both estimations, the mixed-effects cubic model with random  
149 effects for intercept, slope, quadratic and cubic terms best fit the data. The model was fitted for  
150 log-transformed BMI. After individual BMI curves were obtained, age at AP and age at AR  
151 (and the corresponding BMI) were estimated by first and second derivatives of curve functions:  
152 first derivative null and second negative (or null) for AP and first null and second positive (or  
153 null) for AR.

#### 154 Other variables

155 The baseline questionnaire administered during pregnancy or at birth in the medical record was  
156 used to collect data on maternal and family characteristics, including maternal education level  
157 (in years), smoking status during pregnancy (yes/no), gestational weight gain (in kg), monthly  
158 income (in euros), maternal and paternal BMI (in kg/m<sup>2</sup>). Child characteristics, including sex,  
159 preterm birth (yes/no) and birth weight (g), were also extracted from the medical record.  
160 Categories of birthweight-for-gestational-age z-scores (small for gestational age/adequate for

161 gestational age/large for gestational age) were defined according to the French Audipog  
162 reference curves (32).

### 163 Sample selection

164 Among the 1907 newborns included in the EDEN cohort, 326 children were excluded as no  
165 data on BMI were available after 18 months, 156 children as they had fewer than three BMI  
166 measurements between age 18 months and 13 years and 26 children as adiposity rebound or  
167 adiposity peak could not be estimated, leading to a sample of 1399 children.

168 For this analysis, we excluded infants with missing data on any breastfeeding duration or age  
169 at complementary food introduction (n=3), or potential confounding factors (parental BMI,  
170 gestational weight gain, maternal education level, family income or maternal smoking during  
171 pregnancy; n=171), which led to a complete-case sample of 1225 individuals (585 girls and 640  
172 boys) (**Figure 1**). Secondary analyses including patterns of infant feeding practices involved  
173 795 individuals (386 girls and 409 boys) because some data included in the infant feeding  
174 patterns (type of food consumed in infancy: home-made food, ready-prepared baby food, ready-  
175 prepared adult food) were collected for a subsample only.

### 176 Statistical methods

177 Comparisons between excluded and included participants involved chi-square test for  
178 categorical variables (education level, family income, maternal smoking, parity) and Student *t*  
179 test for continuous variables with normal distribution (age, birth weight).

180 The associations between infant feeding practices and both AP and AR were investigated by  
181 multivariable linear regression. We studied four different outcomes separately: age at AP, age  
182 at AR, BMI at AP and BMI at AR. The first model included breastfeeding duration and age at  
183 complementary food introduction simultaneously. The second model included the three  
184 previously identified infant feeding patterns (23). Both models accounted for potential

185 confounders identified from the literature and selected according to the directed acyclic graph  
186 method (33): child sex, maternal education level, smoking status during pregnancy, gestational  
187 weight gain, monthly income, maternal and paternal BMI, maternal age, preterm birth, birth-  
188 weight z-score categories and predicted weight at 2 months.

189 The interactions between sex and both breastfeeding duration and age at complementary  
190 feeding introduction were tested by introducing appropriate multiplicative interaction terms  
191 into the adjusted models. For the four outcomes, the interaction between breastfeeding duration  
192 and child sex was suggestive ( $p=0.06$  for age and BMI at AP,  $p=0.12$  for age at AR,  $p=0.13$  for  
193 BMI at AR). The interaction between age at complementary feeding introduction and child sex  
194 was significant for only age at AP ( $p=0.01$ ). Because of suggestions for such interactions, we  
195 stratified by child sex for all analyses.

196 Sensitivity analyses were conducted excluding infants with major congenital abnormality  
197 ( $n=62$ ), or preterm infant ( $n=60$ ) or small-for-gestational-age infants ( $n=116$ ). Results of these  
198 sensitivity analyses were reported as supplementary material (Supplementary Table 1).

199 We conducted the main analyses in the complete-case sample and sensitivity analyses by using  
200 the multiple imputation method to deal with missing data on infant feeding patterns and  
201 adjustment variables. We assumed that data were missing at random and generated five  
202 independent datasets with the fully conditional specification method, then calculated pooled  
203 effect estimates. In imputation models, we included all variables of interest after their ranking  
204 in ascending order of missing data. Categorical variables were imputed with a multinomial  
205 model, ordinal or binary variables with logistic regression, and continuous variables with linear  
206 regression. All participants with data for AR and age at AP were selected in this analysis ( $n=1$   
207  $399$ ). To generate significance testing of categorical variables, we used the median  $p$  rule as  
208 described by Eekhout et al. (34).

209 All analyses were conducted with SAS 9.4 (35). The significance level was set at 0.05.

## 210 **Results**

### 211 **Participants**

212 As compared with excluded mothers, included mothers were more educated, had higher  
213 monthly income, and less often smoked during pregnancy. Excluded mothers were more likely  
214 to be younger (<25 years) than included mothers (11% vs 24%, p-value<0.001). Included  
215 infants were more often second-born than their excluded counterparts, with no difference in  
216 birth weight categories (Table 1).

217 In the selected population (n=1 225), mean age at complementary food introduction was  $4.5 \pm$   
218  $1.6$  months and mean duration of any breastfeeding was  $3.4 \pm 3.7$  months. The AP occurred at  
219 a mean of  $9.9 \pm 2.0$  months of age and the mean BMI at AP was  $17.5 \pm 1.3$  kg/m<sup>2</sup>. The AR  
220 occurred at a mean of  $65.7 \pm 16.4$  months of age, corresponding to  $5.5 \pm 1.4$  years, and did not  
221 differ by sex; and the mean BMI at AR was  $15.3 \pm 1.1$  kg/m<sup>2</sup>.

### 222 **BMI at AP**

223 For boys, long breastfeeding duration was associated with reduced BMI at AP, but neither age  
224 at complementary food introduction nor infant feeding patterns was related to BMI at AP (Table  
225 2). Girls showed no association with any feeding practice and BMI at AP.

### 226 **Age at AR**

227 Breastfeeding duration was positively associated with age at AR for girls but not boys (Table  
228 3). Age at complementary food introduction was associated with age at AR for boys ( $\beta$ , 29;  
229 95% CI, 5 to 54) but not girls.

230 For girls, the only pattern associated with age at AR was long breastfeeding duration, late food  
231 introduction and home-made food, with greater adherence to this pattern associated with later

232 age at AR (Table 3). For boys, the only pattern associated with age at AR was late dairy  
233 introduction and use of ready-prepared baby foods, with greater adherence to this pattern  
234 associated with later age at AR (Table 3).

#### 235 Age at AP and BMI at AR

236 For girls, breastfeeding duration was associated with later age at AP: a 1-month increase in  
237 breastfeeding duration was associated with 2-day later AP occurrence. Boys showed no  
238 association between breastfeeding duration and age at AP. Age at complementary food  
239 introduction was not associated with age at AP for either sex (Table 3). Similarly, for girls, age  
240 at AP was associated with the pattern long breastfeeding duration, late food introduction and  
241 home-made food, with greater adherence to this pattern associated with later age at AP; no  
242 pattern was associated with age at AP for boys.

243 Infant feeding practices were not related to BMI at AR in girls or boys (Table 2).

244 For the four outcomes, analyses based on multiple imputation of missing data gave similar  
245 results (Table 2 and Table 3).

246 For the four outcomes, analyses conducted excluding infants with major congenital  
247 abnormality, or preterm infant or small-for-gestational-age infants gave similar results  
248 (Supplementary Table 1).

#### 249 **Discussion**

250 The associations between infant feeding practices and BMI at AP or age at AR were moderated  
251 by child sex. Longer breastfeeding duration for girls but older age at complementary food  
252 introduction for boys were related to later age at AR. For boys, long breastfeeding duration was  
253 related to reduced BMI at AP. The type of foods used during complementary feeding did not  
254 appear to be strongly related to adiposity peak or rebound.

255 To our knowledge, no previous study had investigated the association between age at  
256 complementary food introduction and age at AR. However, some studies explored associations  
257 between diet (especially protein intake) in toddlerhood and age at AR. In the French ELANCE  
258 study, children experiencing early AR ( $\leq 4$  years) had higher protein intake at age 2 years than  
259 children experiencing late AR (16.6% vs 14.9% of energy intake) (36). In the German  
260 DONALD cohort, protein intake between the age 12 and 24 months was not related to age at  
261 AR but was positively associated with BMI at AR for only girls (19). None of these studies  
262 investigated infancy, which limits comparisons with the association between later  
263 complementary food introduction and later AR we found.

264 Previous literature on the association between breastfeeding and AP highlighted inconsistent  
265 results. In our analysis, breastfeeding duration, considered directly or within a pattern including  
266 other related practices, was associated with later age at AP. A previous work showed that high  
267 score on the feeding pattern characterized by long breastfeeding duration was associated with  
268 less increase in weight and height between birth and age 1 year (27). In other settings, long  
269 breastfeeding duration was related to younger age at AP in the Danish SKOT and the  
270 Singaporean GUSTO cohort studies (11, 12). However, the US Project Viva cohort study did  
271 not find any association (37). In these studies, analyses were not stratified by child sex, which  
272 limits the comparison with our findings. In the British ALSPAC cohort, long exclusive  
273 breastfeeding duration was associated with older age at AP for boys and girls but only for  
274 children with high genetic susceptibility to obesity (38). Most of these studies did not find any  
275 association between breastfeeding duration and BMI at AP (11, 12, 37). In our analysis of  
276 French data, breastfeeding duration was associated with low BMI at AP for boys. This negative  
277 association agrees with previous results showing slow growth (low weight and length gain) in  
278 the first months of life among breastfed infants (17, 39-43).

279 Even if few studies have examined the association between breastfeeding duration and age at  
280 AR, their results are more consistent. In the Australian RAINE cohort study, AR was 10.6  
281 months later for children breastfed for > 4 months as compared with those who were breastfed  
282 for a shorter duration (20). Similarly, in the Project Viva cohort, AR was 3.4 months earlier for  
283 never-breastfed than ever-breastfed children (37). We found a similarly delayed age at AR  
284 among breastfed infants but only for girls. This finding may add a milestone in the pathway  
285 between breastfeeding in infancy and obesity in adulthood in that a protective effect of  
286 breastfeeding on obesity has been suggested in numerous studies summarized in a large meta-  
287 analysis (15), and early AR is considered an important marker for the risk of obesity (44).

288 In this analysis, we found a moderating effect by sex: later age at AR was associated with  
289 breastfeeding for girls but with delayed complementary food introduction for boys. Similar  
290 differential effects were highlighted in the ALSPAC cohort, finding breastfeeding duration  
291 positively associated with age at AR for only girls (38). Findings from animal studies suggest  
292 that these differences may be explained by differences in breast milk composition, such as  
293 higher protein content among males than females (45-48). This hypothesis has to be confirmed  
294 in humans, as evidence remains sparse and other factors could be involved (e.g., socioeconomic  
295 position and maternal BMI) (45). In the present study, it was not possible to test such hypothesis  
296 as data on breastmilk composition were not available. Furthermore, we tried to account the  
297 different confounding factors as best as possible but cannot exclude residual confounding.

298 This is the first study we know of that considered simultaneously the different dimensions of  
299 infant feeding practices in relation to these indicators or early growth. From analyses based on  
300 infant feeding patterns, the type of foods used during the CF period (home-made, commercial  
301 complementary foods or adult ready-prepared foods) did not appear to be strongly associated  
302 to adiposity peak or rebound compared to breastfeeding duration and age at CF introduction.  
303 Those associations with infant feeding practices are epidemiologically and clinically relevant

304 which is discussed as supplementary material (Supplementary Data 2). Data on breastfeeding  
305 duration and timing of complementary feeding were collected prospectively throughout the first  
306 year, which limits the recall bias. The EDEN mother–child cohort is a regional cohort and is  
307 not representative of the French general population, with an underrepresentation of  
308 disadvantaged families (21). This selection bias was increased with the attrition bias as  
309 disadvantaged families were also less likely to be included in the present analyses. To  
310 generalize our results, replication studies in more disadvantaged families are needed. Moreover,  
311 we cannot exclude residual confounding even if several socioeconomic indicators were  
312 collected and used as potential confounding factors. Further analyses are also needed by weight  
313 for gestational age, especially among infants born small for gestational age, to investigate the  
314 “developmental mismatch” hypothesis. Under this hypothesis, low prenatal growth associated  
315 with a normal postnatal nutritional environment may increase later cardiometabolic risk  
316 because this postnatal environment is richer in nutrients than the infant’s metabolism has been  
317 accustomed to and becomes maladaptive (49-52). Our sample size didn’t allow us to investigate  
318 those associations among small for gestational age, but analyses conducted on the subsample  
319 of adequate for gestational age babies were similar to our main results (data not shown). Finally,  
320 reverse causation in this subject cannot be excluded. Indeed, breastfeeding and complementary  
321 food introduction are suspected to affect growth, but growing evidence also suggests the  
322 opposite: early growth as a potential determinant of early breastfeeding cessation or early  
323 introduction to complementary foods (53-56). In our analyses, we tried to integrate this  
324 hypothesis by adjusting for weight at 2 months, although analyses without this adjustment gave  
325 similar results (data not shown).

326 In the EDEN mother–child cohort, our findings highlight the moderating effect of child sex on  
327 the potential influence of infant feeding practices on AP and AR. Although associations  
328 between breastfeeding duration and early growth are well demonstrated, the associations

329 appeared stronger in girls than boys. Moreover, among boys, we highlighted the potential effect  
330 of age at complementary food introduction on AR. These findings need to be confirmed in other  
331 studies but bring new evidence that infant feeding practices are relevant modifiable factors in  
332 obesity prevention.

333 **Acknowledgements**

334 Members of the EDEN Mother–Child Cohort Study Group I. AnnesiMaesano, J.Y. Bernard, J.  
335 Botton, M.A. Charles, P. Dargent-Molina, B. de Lauzon-Guillain, P. Ducimetière, M. de  
336 Agostini, B. Foliguet, A. Forhan, X. Fritel, A. Germa, V. Goua, R. Hankard, B. Heude, M.  
337 Kaminski, B. Larroque†, N. Lelong, J. Lepeule, G. Magnin, L. Marchand, C. Nabet, F Pierre,  
338 R. Slama, M.J. Saurel-Cubizolles, M. Schweitzer and O. Thiebaugeorges.

339 **Competing interests**

340 The authors declare no competing financial interest.

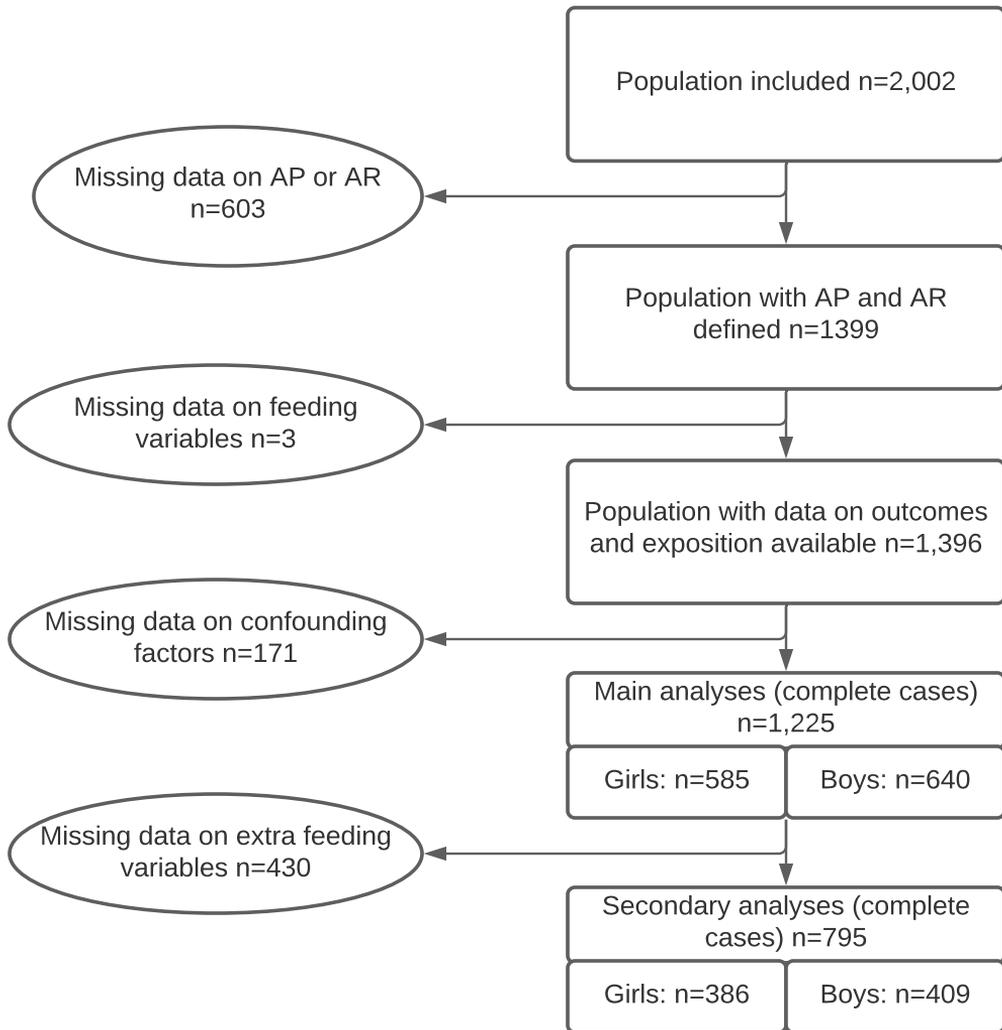
341 **References**

- 342 1. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast:  
343 systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005;331(7522):929.
- 344 2. Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obes*  
345 *Rev*. 2012;13(4):347-67.
- 346 3. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, et al. Early-life  
347 determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews. *Obes Rev*.  
348 2010;11(10):695-708.
- 349 4. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guillaud-Bataille M, Patois E.  
350 Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*.  
351 1984;39(1):129-35.
- 352 5. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity  
353 rebound. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(2):335-41.
- 354 6. Rolland-Cachera MF, Cole TJ. Does the age at adiposity rebound reflect a critical  
355 period? *Pediatr Obes*. 2018.
- 356 7. Taylor RW, Grant AM, Goulding A, Williams SM. Early adiposity rebound: review of  
357 papers linking this to subsequent obesity in children and adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab*  
358 *Care*. 2005;8(6):607-12.
- 359 8. Gonzalez L, Corvalan C, Pereira A, Kain J, Garmendia ML, Uauy R. Early adiposity  
360 rebound is associated with metabolic risk in 7-year-old children. *Int J Obes (Lond)*.  
361 2014;38(10):1299-304.
- 362 9. Hof MH, Vrijkotte TG, de Hoog ML, van Eijsden M, Zwinderman AH. Association  
363 between infancy BMI peak and body composition and blood pressure at age 5-6 years. *PLoS*  
364 *One*. 2013;8(12):e80517.
- 365 10. Silverwood RJ, De Stavola BL, Cole TJ, Leon DA. BMI peak in infancy as a predictor  
366 for later BMI in the Uppsala Family Study. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(8):929-37.
- 367 11. Aris IM, Bernard JY, Chen LW, Tint MT, Pang WW, Lim WY, et al. Infant body mass  
368 index peak and early childhood cardio-metabolic risk markers in a multi-ethnic Asian birth  
369 cohort. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):513-25.
- 370 12. Jensen SM, Ritz C, Ejlerskov KT, Molgaard C, Michaelsen KF. Infant BMI peak,  
371 breastfeeding, and body composition at age 3 y. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(2):319-25.
- 372 13. Sovio U, Kaakinen M, Tzoulaki I, Das S, Ruokonen A, Pouta A, et al. How do changes  
373 in body mass index in infancy and childhood associate with cardiometabolic profile in  
374 adulthood? Findings from the Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Int J Obes (Lond)*.  
375 2014;38(1):53-9.
- 376 14. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary  
377 feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*.  
378 2013;37(10):1295-306.
- 379 15. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on  
380 cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and  
381 meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):30-7.
- 382 16. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kolodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, et  
383 al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their  
384 effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of  
385 systematic reviews. *Obes Rev*. 2016;17(12):1245-57.
- 386 17. Patro-Golab B, Zalewski BM, Polaczek A, Szajewska H. Duration of Breastfeeding and  
387 Early Growth: A Systematic Review of Current Evidence. *Breastfeed Med*. 2019;14(4):218-29.
- 388 18. Dorosty AR, Emmett PM, Cowin S, Reilly JJ. Factors associated with early adiposity  
389 rebound. *ALSPAC Study Team. Pediatrics*. 2000;105(5):1115-8.
- 390 19. Gunther AL, Buyken AE, Kroke A. The influence of habitual protein intake in early  
391 childhood on BMI and age at adiposity rebound: results from the DONALD Study. *Int J Obes*  
392 *(Lond)*. 2006;30(7):1072-9.

- 393 20. Chivers P, Hands B, Parker H, Bulsara M, Beilin LJ, Kendall GE, et al. Body mass  
394 index, adiposity rebound and early feeding in a longitudinal cohort (Raine Study). *Int J Obes*  
395 (Lond). 2010;34(7):1169-76.
- 396 21. Heude B, Forhan A, Slama R, Douhaud L, Bedel S, Saurel-Cubizolles MJ, et al. Cohort  
397 Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of  
398 child health and development. *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):353-63.
- 399 22. Bonet M, Marchand L, Kaminski M, Fohran A, Betoko A, Charles MA, et al.  
400 Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French  
401 'EDEN mother-child' cohort. *Matern Child Health J*. 2013;17(4):714-22.
- 402 23. Betoko A, Charles MA, Hankard R, Forhan A, Bonet M, Saurel-Cubizolles MJ, et al.  
403 Infant feeding patterns over the first year of life: influence of family characteristics. *Eur J Clin*  
404 *Nutr*. 2013;67(6):631-7.
- 405 24. [Le guide nutrition de la naissance à trois ans]. Agence française de sécurité sanitaire  
406 des aliments,; 2005.
- 407 25. Scott JA, Binns CW, Graham KI, Oddy WH. Predictors of the early introduction of solid  
408 foods in infants: results of a cohort study. *BMC Pediatr*. 2009;9:60.
- 409 26. Bournez M, Ksiazek E, Wagner S, Kersuzan C, Tichit C, Gojard S, et al. Factors  
410 associated with the introduction of complementary feeding in the French ELFE cohort study.  
411 *Matern Child Nutr*. 2018;14(2):e12536.
- 412 27. Betoko A, Lioret S, Heude B, Hankard R, Carles S, Forhan A, et al. Influence of infant  
413 feeding patterns over the first year of life on growth from birth to 5 years. *Pediatr Obes*. 2017;12  
414 *Suppl 1*:94-101.
- 415 28. Lioret S, Betoko A, Forhan A, Charles MA, Heude B, de Lauzon-Guillain B, et al. Dietary  
416 patterns track from infancy to preschool age: cross-sectional and longitudinal perspectives. *J*  
417 *Nutr*. 2015;145(4):775-82.
- 418 29. Botton J, Scherdel P, Regnault N, Heude B, Charles MA, Group EM-CCS. Postnatal  
419 weight and height growth modeling and prediction of body mass index as a function of time for  
420 the study of growth determinants. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(2-3):156-66.
- 421 30. Sovio U, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, Lawrence R, Briollais L, Palmer CN, et  
422 al. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index  
423 from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and  
424 development. *PLoS Genet*. 2011;7(2):e1001307.
- 425 31. Cissé AH, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, Forhan A, Ong KK, Charles MA, et al.  
426 Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity  
427 rebound in children of the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2021.
- 428 32. Mamelie N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I.  
429 Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996;25(1):61-70.
- 430 33. Ferguson KD, McCann M, Katikireddi SV, Thomson H, Green MJ, Smith DJ, et al.  
431 Evidence synthesis for constructing directed acyclic graphs (ESC-DAGs): a novel and  
432 systematic method for building directed acyclic graphs. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):322-9.
- 433 34. Eekhout I, van de Wiel MA, Heymans MW. Methods for significance testing of  
434 categorical covariates in logistic regression models after multiple imputation: power and  
435 applicability analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):129.
- 436 35. Institute S. SAS 9.4 Output delivery system: User's guide: SAS Institute; 2014.
- 437 36. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on  
438 adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of  
439 age. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(8):573-8.
- 440 37. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li LJ, Kleinman K, Coull BA, Gold DR, et al. Pre-, Perinatal,  
441 and Parental Predictors of Body Mass Index Trajectory Milestones. *J Pediatr*. 2018;201:69-77  
442 e8.
- 443 38. Wu Y, Lye S, Dennis CL, Briollais L. Exclusive breastfeeding can attenuate body-mass-  
444 index increase among genetically susceptible children: A longitudinal study from the ALSPAC  
445 cohort. *PLoS Genet*. 2020;16(6):e1008790.

- 446 39. Durmus B, van Rossem L, Duijts L, Arends LR, Raat H, Moll HA, et al. Breast-feeding  
447 and growth in children until the age of 3 years: the Generation R Study. *Br J Nutr.*  
448 2011;105(11):1704-11.
- 449 40. de Hoog ML, van Eijsden M, Stronks K, Gemke RJ, Vrijkotte TG. The role of infant  
450 feeding practices in the explanation for ethnic differences in infant growth: the Amsterdam Born  
451 Children and their Development study. *Br J Nutr.* 2011;106(10):1592-601.
- 452 41. Oddy WH, Mori TA, Huang RC, Marsh JA, Pennell CE, Chivers PT, et al. Early infant  
453 feeding and adiposity risk: from infancy to adulthood. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(3-4):262-70.
- 454 42. Rogers SL, Blissett J. Breastfeeding duration and its relation to weight gain, eating  
455 behaviours and positive maternal feeding practices in infancy. *Appetite.* 2017;108:399-406.
- 456 43. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, Krebs NF, Michaelsen KF, Persson LA, et al.  
457 Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US,  
458 Canadian, and European data sets. World Health Organization Working Group on Infant  
459 Growth. *Pediatrics.* 1995;96(3 Pt 1):495-503.
- 460 44. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound:  
461 causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond).* 2006;30 Suppl  
462 4:S11-7.
- 463 45. Galante L, Milan AM, Reynolds CM, Cameron-Smith D, Vickers MH, Pundir S. Sex-  
464 Specific Human Milk Composition: The Role of Infant Sex in Determining Early Life Nutrition.  
465 *Nutrients.* 2018;10(9).
- 466 46. Quesnel L, MacKay A, Forsyth D, Nicholas K, Festa-Bianchet M. Size, season and  
467 offspring sex affect milk composition and juvenile survival in wild kangaroos. *Journal of*  
468 *Zoology.* 2017;302(4):252-62.
- 469 47. Robert KA, Braun S. Milk composition during lactation suggests a mechanism for male  
470 biased allocation of maternal resources in the tammar wallaby (*Macropus eugenii*). *PLoS One.*  
471 2012;7(11):e51099.
- 472 48. Landete-Castillejos T, García A, López-Serrano FR, Gallego L. Maternal quality and  
473 differences in milk production and composition for male and female Iberian red deer calves  
474 (*Cervus elaphus hispanicus*). *Behavioral Ecology and Sociobiology.* 2005;57(3):267-74.
- 475 49. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an  
476 evolutionary-developmental perspective. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S62-71.
- 477 50. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. Evolutionary and developmental mismatches are  
478 consequences of adaptive developmental plasticity in humans and have implications for later  
479 disease risk. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019;374(1770):20180109.
- 480 51. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic  
481 mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease.  
482 *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):5R-10R.
- 483 52. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its  
484 impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int*  
485 *J Obes (Lond).* 2006;30 Suppl 4:S23-35.
- 486 53. Kramer MS, Moodie EE, Dahhou M, Platt RW. Breastfeeding and infant size: evidence  
487 of reverse causality. *Am J Epidemiol.* 2011;173(9):978-83.
- 488 54. Vail B, Prentice P, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL, Ong KK. Age at Weaning and  
489 Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. *J Pediatr.* 2015;167(2):317-24 e1.
- 490 55. Wright CM, Parkinson KN, Drewett RF. Why are babies weaned early? Data from a  
491 prospective population based cohort study. *Arch Dis Child.* 2004;89(9):813-6.
- 492 56. Eriksen KG, Johnson W, Sonko B, Prentice AM, Darboe MK, Moore SE. Following the  
493 World Health Organization's Recommendation of Exclusive Breastfeeding to 6 Months of Age  
494 Does Not Impact the Growth of Rural Gambian Infants. *J Nutr.* 2017;147(2):248-55.

496 **Figure 1.** Flow chart. AP, adiposity peak; AR, adiposity rebound



**Table 1.** Maternal and child characteristics for included and excluded children.

|                                     | Excluded<br>n=777 | Included<br>n=1,225 | p-value |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------|---------|
| <b>Maternal characteristics</b>     |                   |                     |         |
| Monthly income, euros               |                   |                     | <0.001  |
| ≤1500                               | 30.5 (210)        | 9.6 (117)           |         |
| 1501-2300                           | 30.7 (211)        | 29.1 (357)          |         |
| 2301-3000                           | 20.6 (142)        | 29.3 (359)          |         |
| ≥3001                               | 18.2 (125)        | 32.0 (392)          |         |
| Education level                     |                   |                     | <0.001  |
| ≤9 years                            | 14.3 (98)         | 3.8 (46)            |         |
| 11 years                            | 28.3 (194)        | 17.2 (211)          |         |
| 12 years                            | 17.5 (120)        | 18.0 (220)          |         |
| 14 years                            | 18.4 (126)        | 23.5 (288)          |         |
| ≥17 years                           | 21.5 (147)        | 37.6 (460)          |         |
| Smoker during pregnancy             | 37.9 (236)        | 20.2 (248)          | <0.001  |
| <b>Child characteristics</b>        |                   |                     |         |
| First-born                          | 60.0 (408)        | 52.9 (647)          | 0.003   |
| Weight for gestational age at birth |                   |                     | 0.33    |
| Small for gestational age           | 9.8 (66)          | 9.5 (116)           |         |
| Adequate for gestational age        | 84.3 (568)        | 82.8 (1014)         |         |
| Large for gestational age           | 5.9 (40)          | 7.8 (95)            |         |

Values are % (n).

**Table 2.** Associations between infant feeding practices and body-mass indexes at adiposity peak (AP) or at adiposity rebound (AR) for boys and girls from the EDEN mother–child cohort study.

|  | BMI at AP (kg/ m <sup>2</sup> ) |                              | BMI at AR (kg/m <sup>2</sup> ) |                      |
|--|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------|
|  | Girls<br>β [95% CI]             | Boys<br>β [95% CI]           | Girls<br>β [95% CI]            | Boys<br>β [95% CI]   |
| <b>Model 1</b>   |                                 |                              |                                |                      |
| Unadjusted   |                                 |                              |                                |                      |
| N  | n=585                           | n=640                        | n=585                          | n=640                |
| Breastfeeding duration (months)  | -0.03 [-0.06 ; 0.00]            | <b>-0.06 [-0.09 ; -0.03]</b> | -0.01 [-0.03 ; 0.02]           | -0.02 [-0.05 ; 0.00] |
| Age at complementary food introduction (months)                        | -0.02 [-0.10 ; 0.06]            | 0.03 [-0.04 ; 0.09]          | -0.06 [-0.12 ; 0.01]           | -0.02 [-0.07 ; 0.04] |
| Adjusted *   |                                 |                              |                                |                      |
| N  | n=585                           | n=640                        | n=585                          | n=640                |
| Breastfeeding duration (months)  | 0.00 [-0.03 ; 0.02]             | <b>-0.06 [-0.08 ; -0.04]</b> | 0.00 [-0.02 ; 0.03]            | -0.02 [-0.04 ; 0.00] |
| Age at complementary food introduction (months)                        | -0.01 [-0.08 ; 0.06]            | 0.03 [-0.02 ; 0.09]          | -0.03 [-0.09 ; 0.03]           | -0.01 [-0.06 ; 0.04] |
| Model using multiple imputation of missing data*                       |                                 |                              |                                |                      |
| N  | n=664                           | n=735                        | n=664                          | n=735                |
| Breastfeeding duration (months)  | -0.01 [-0.04 ; 0.01]            | <b>-0.06 [-0.08 ; -0.04]</b> | 0.01 [-0.02 ; 0.03]            | -0.02 [-0.04 ; 0.00] |
| Age at complementary food introduction (months)                        | 0.00 [-0.06 ; 0.07]             | 0.03 [-0.03 ; 0.08]          | -0.02 [-0.07 ; 0.04]           | -0.01 [-0.06 ; 0.04] |
| <b>Model 2</b>   |                                 |                              |                                |                      |
| Unadjusted   |                                 |                              |                                |                      |
| N  | n=386                           | n=409                        | n=386                          | n=409                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   | -0.11 [-0.25 ; 0.03]            | -0.10 [-0.20 ; 0.00]         | -0.05 [-0.17 ; 0.06]           | -0.10 [-0.20 ; 0.00] |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) | -0.07 [-0.20 ; 0.06]            | 0.00 [-0.20 ; 0.10]          | -0.06 [-0.17 ; 0.04]           | -0.10 [-0.20 ; 0.00] |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              | -0.02 [-0.16 ; 0.13]            | 0.10 [-0.10 ; 0.20]          | -0.01 [-0.13 ; 0.11]           | 0.00 [-0.10 ; 0.10]  |
| Adjusted model*  |                                 |                              |                                |                      |
| N  | n=386                           | n=409                        | n=386                          | n=409                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   | -0.04 [-0.17 ; 0.08]            | -0.04 [-0.16 ; 0.07]         | -0.03 [-0.14 ; 0.08]           | -0.06 [-0.16 ; 0.04] |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) | -0.05 [-0.17 ; 0.07]            | -0.07 [-0.19 ; 0.04]         | -0.04 [-0.15 ; 0.06]           | -0.09 [-0.19 ; 0.01] |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              | -0.05 [-0.17 ; 0.07]            | 0.08 [-0.03 ; 0.18]          | -0.04 [-0.15 ; 0.06]           | -0.01 [-0.11 ; 0.08] |
| Model using multiple imputation of missing data*                       |                                 |                              |                                |                      |
| N  | n=664                           | n=735                        | n=664                          | n=735                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   | -0.01 [-0.12 ; 0.09]            | 0.00 [-0.11 ; 0.10]          | -0.03 [-0.12 ; 0.06]           | -0.03 [-0.14 ; 0.08] |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) | -0.04 [-0.13 ; 0.06]            | -0.06 [-0.15 ; 0.03]         | -0.02 [-0.10 ; 0.06]           | -0.06 [-0.14 ; 0.02] |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              | 0.00 [-0.09 ; 0.10]             | 0.04 [-0.05 ; 0.13]          | -0.01 [-0.12 ; 0.09]           | 0.02 [-0.07 ; 0.11]  |

\*Adjusted for maternal education level, smoking status during pregnancy, gestational weight gain, monthly income, maternal and paternal BMI, maternal age, sex, preterm birth, birth weight category, weight at 2 months and center. AP: adiposity peak; AR: adiposity rebound. Bolded results are statistically significant (p<0.05).

**Table 3.** Associations between infant feeding practices and ages at AP or at AR for boys and girls from the EDEN mother–child cohort study.

|  | Age at AP (days)    |                    | Age at AR (days)     |                      |
|--|---------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
|  | Girls<br>β [95% CI] | Boys<br>β [95% CI] | Girls<br>β [95% CI]  | Boys<br>β [95% CI]   |
| <b>Model 1</b>   |                     |                    |                      |                      |
| Unadjusted   |                     |                    |                      |                      |
| N  | n=585               | n=640              | n=585                | n=640                |
| Breastfeeding duration (months)  | <b>3 [2 ; 5]</b>    | 1 [0 ; 2]          | <b>17 [5 ; 29]</b>   | -5 [-16 ; 6]         |
| Age at complementary food introduction (months)                        | 1 [-2 ; 5]          | 1 [-2 ; 4]         | 19 [-10 ; 48]        | <b>36 [11 ; 61]</b>  |
| Adjusted *   |                     |                    |                      |                      |
| N  | n=585               | n=640              | n=585                | n=640                |
| Breastfeeding duration (months)  | <b>2 [1 ; 4]</b>    | 1 [0 ; 2]          | <b>18 [6 ; 30]</b>   | -10 [-21 ; 1]        |
| Age at complementary food introduction (months)                        | 0 [-3 ; 4]          | 0 [-3 ; 3]         | 15 [-15 ; 45]        | <b>29 [5 ; 54]</b>   |
| Model using multiple imputations of missing data*                      |                     |                    |                      |                      |
| N  | n=664               | n=735              | n=664                | n=735                |
| Breastfeeding duration (months)  | <b>2 [1 ; 4]</b>    | 1 [0 ; 2]          | <b>14 [3 ; 25]</b>   | <b>-10 [-20 ; 0]</b> |
| Age at complementary food introduction (months)                        | 1 [-3 ; 4]          | 0 [-3 ; 3]         | 14 [-14 ; 42]        | <b>36 [14 ; 59]</b>  |
| <b>Model 2</b>   |                     |                    |                      |                      |
| Unadjusted   |                     |                    |                      |                      |
| N  | n=386               | n=409              | n=386                | n=409                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   | <b>8 [1 ; 15]</b>   | 1 [-4 ; 7]         | -21 [-75 ; 33]       | <b>68 [20 ; 115]</b> |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) | <b>13 [7 ; 20]</b>  | 0 [-5 ; 6]         | <b>76 [25 ; 126]</b> | 18 [-30 ; 66]        |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              | 3 [-4 ; 10]         | 4 [-1 ; 10]        | -41 [-96 ; 14]       | 21 [-25 ; 67]        |
| Adjusted *   |                     |                    |                      |                      |
| N  | n=386               | n=409              | n=386                | n=409                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby foods (per SD)  | 4 [-2 ; 11]         | 0 [-6 ; 6]         | -28 [-84 ; 28]       | <b>50 [1 ; 98]</b>   |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) | <b>11 [5 ; 17]</b>  | 0 [-5 ; 6]         | <b>76 [23 ; 129]</b> | -12 [-61 ; 37]       |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              | 5 [-1 ; 11]         | <b>5 [0 ; 11]</b>  | -44 [-98 ; 10]       | 27 [-18 ; 72]        |
| Model using multiple imputations of missing data*                      |                     |                    |                      |                      |
| N  | n=664               | n=735              | n=664                | n=735                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   | 2 [-5 ; 9]          | -1 [-6 ; 4]        | -13 [-67 ; 40]       | 37 [-1 ; 75]         |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) | <b>7 [2 ; 12]</b>   | 1 [-3 ; 6]         | <b>50 [8 ; 92]</b>   | -5 [-48 ; 39]        |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              | 3 [-2 ; 8]          | 3 [-1 ; 7]         | -20 [-70 ; 29]       | 14 [-24 ; 51]        |

\*Adjusted for maternal education level, smoking status during pregnancy, gestational weight gain, monthly income, maternal and paternal BMI, maternal age, sex, preterm birth, birth weight category, weight at 2 months and recruitment center. AP: adiposity peak; AR: adiposity rebound. Bolded results are statistically significant (p<0.05).

## Supplementary data 1.

Anthropometric measurements collected longitudinally were used to calculate BMI at each age of weight and height measurement. The only inclusion criterion was to have more than 2 measurements per individual. Modeling was based on the Sovio et al. approach, where a polynomial function of degree 3 with a random slope and intercept was applied. To this model, we added random effects for the quadratic and cubic terms for age with unstructured covariance matrix, all coefficients have random effect. The comparison of the two models (ours and Sovio et al.) showed a statistically significant difference ( $p < .0001$ ), suggesting a better fit of individual predicted curves with our model.

The following equation describes the general model applied for the  $i^{\text{th}}$  individual at the  $t^{\text{th}}$  time point, regardless of the period considered <sup>1</sup>.

$$\log(BMI_{it}) = \beta_0 + \sum_{j=1}^3 \beta_j Age_{it}^j + b_{0i} + \sum_{j=1}^3 b_{ji} Age_{it}^j + \varepsilon_{it}$$

Where:

- $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$  are the parameters for the fixed effects,
- $b_{0i}, b_{1i}, b_{2i}, b_{3i}$  are the parameter estimates for the random effects on the polynomial coefficients, for each individual,
- $\varepsilon_{it}$  are the error terms assumed to be normally distributed and independent.

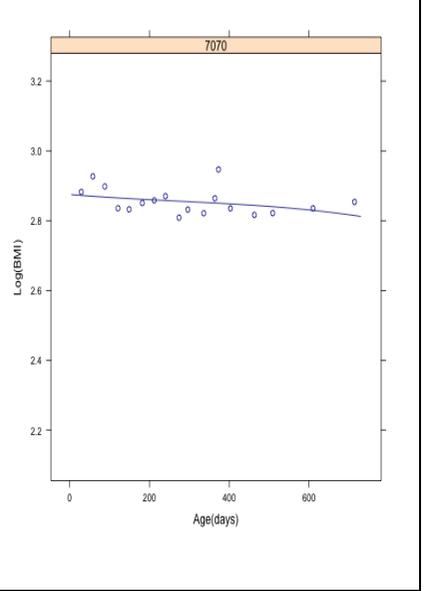
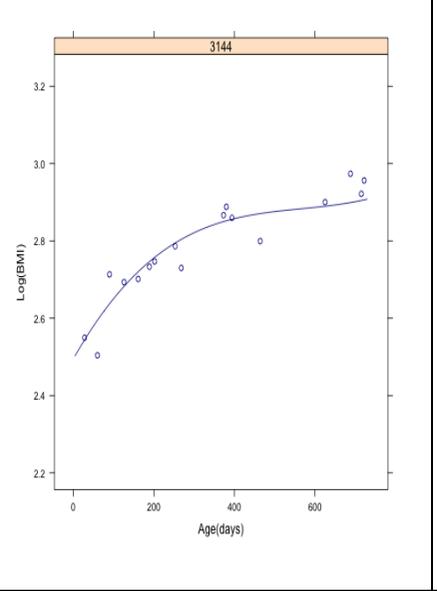
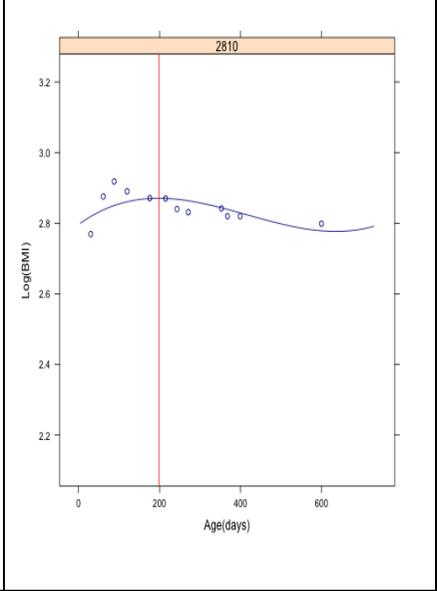
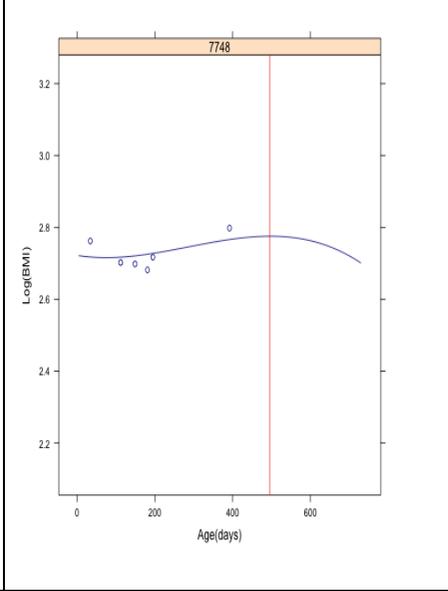
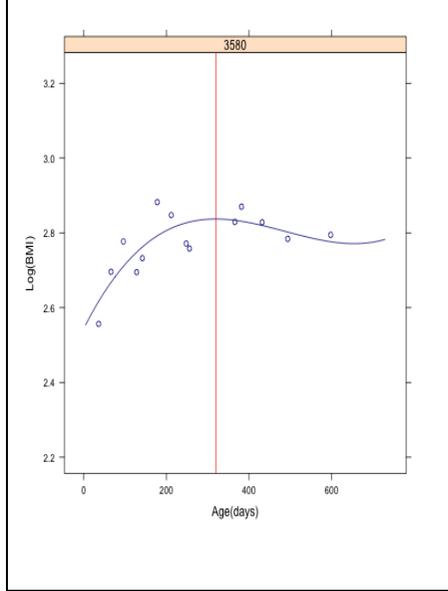
We used measurements between 3 days and 2 years for the determination of the peak to avoid modeling the neonatal weight loss that occurs shortly after birth; and the period of 18 months onwards for the determination of adiposity rebound to avoid a possible first, and then very early rebound of adiposity.

In the table on the next page, you will find graphical examples of BMI modeling for a few randomly selected participants:

---

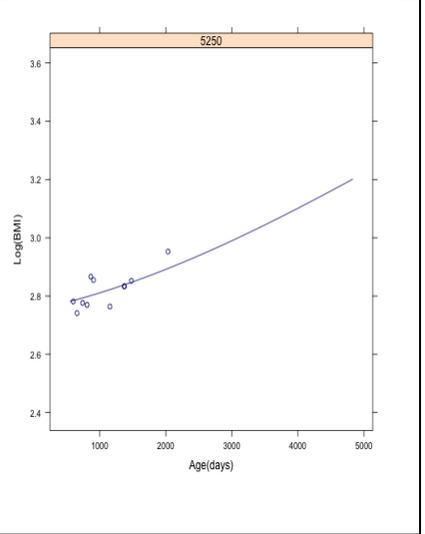
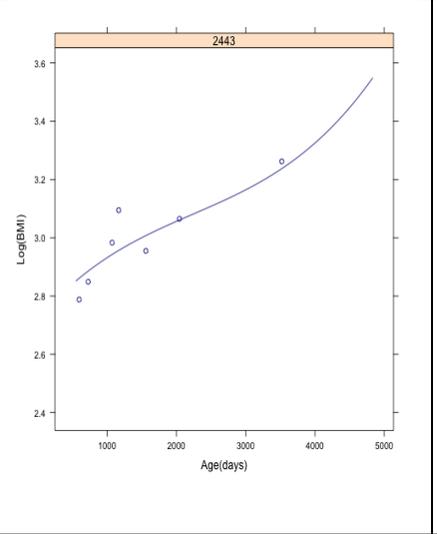
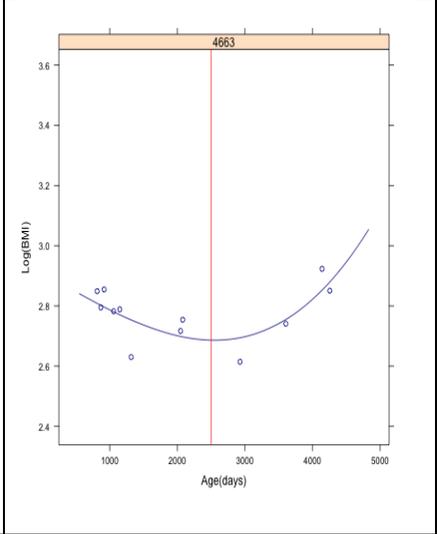
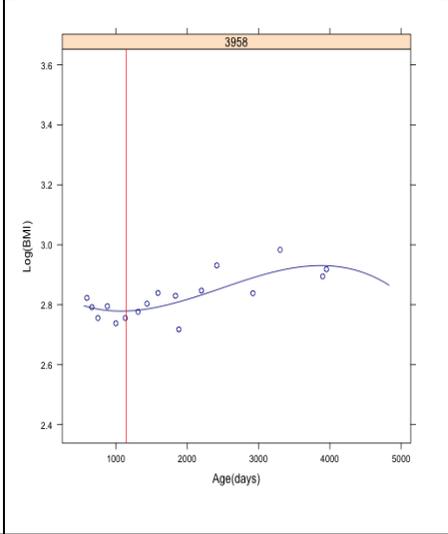
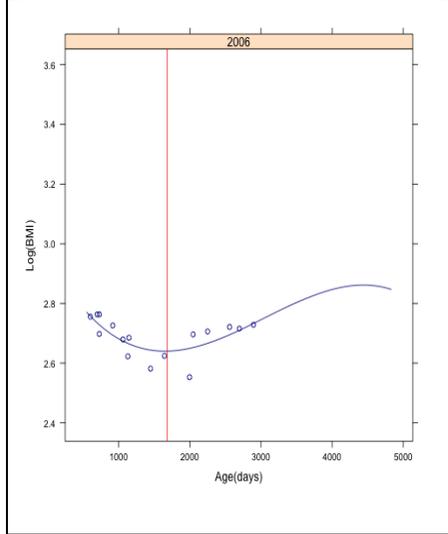
<sup>1</sup> Cissé, A. H., S. Lioret, B. de Lauzon-Guillain, A. Forhan, K. K. Ong, M. A. Charles and B. Heude (2021). "Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother-child cohort." Int J Obes (Lond).

### Participants with estimation of adiposity peak



### Participants without estimation of adiposity peak

### Participants with estimation of adiposity rebound



### Participants without estimation of adiposity rebound

**Supplementary Table 1:** Associations between infant feeding practices and ages and BMI at AP or at AR for girls and boys from the EDEN mother–child cohort study.

|  | Girls |                    |                      |                                 |                                | Boys |                   |                     |                                 |                                |
|--|-------|--------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|------|-------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|
|  | N     | Age at AP (days)   | Age at AR (days)     | BMI at AP (kg/ m <sup>2</sup> ) | BMI at AR (kg/m <sup>2</sup> ) | N    | Age at AP (days)  | Age at AR (days)    | BMI at AP (kg/ m <sup>2</sup> ) | BMI at AR (kg/m <sup>2</sup> ) |
| Model 1 (adjusted analyses)  |       |                    |                      |                                 |                                |      |                   |                     |                                 |                                |
| Exclusion of preterm infants   | 556   |                    |                      |                                 |                                | 609  |                   |                     |                                 |                                |
| Breastfeeding duration   |       | <b>2 [1 ; 4]</b>   | <b>18 [6 ; 31]</b>   | 0.00 [-0.03 ; 0.02]             | 0.00 [-0.02 ; 0.03]            |      | 1 [0 ; 2]         | -9 [-20 ; 2]        | <b>-0.05 [-0.08 ; -0.03]</b>    | -0.02 [-0.04 ; 0.01]           |
| Age at complementary food introduction                                 |       | 0 [-3 ; 4]         | 12 [-19 ; 42]        | -0.01 [-0.08 ; 0.05]            | -0.02 [-0.08 ; 0.04]           |      | 0 [-3 ; 3]        | <b>29 [3 ; 54]</b>  | 0.02 [-0.04 ; 0.08]             | -0.02 [-0.07 ; 0.03]           |
| Exclusion of children with congenital abnormality                      | 554   |                    |                      |                                 |                                | 609  |                   |                     |                                 |                                |
| Breastfeeding duration   |       | <b>2 [1 ; 4]</b>   | <b>18 [6 ; 31]</b>   | -0.01 [-0.04 ; 0.02]            | 0.00 [-0.03 ; 0.02]            |      | 1 [0 ; 2]         | -11 [-22 ; 0]       | <b>-0.06 [-0.09 ; -0.04]</b>    | <b>-0.02 [-0.05 ; 0.00]</b>    |
| Age at complementary food introduction                                 |       | 0 [-4 ; 3]         | 19 [-12 ; 50]        | 0.04 [-0.04 ; 0.11]             | -0.01 [-0.07 ; 0.05]           |      | 0 [-3 ; 3]        | <b>31 [6 ; 56]</b>  | 0.05 [-0.01 ; 0.11]             | 0.01 [-0.05 ; 0.06]            |
| Exclusion of SGA/LGA infants   | 489   |                    |                      |                                 |                                | 525  |                   |                     |                                 |                                |
| Breastfeeding duration   |       | <b>3 [2 ; 5]</b>   | <b>16 [2 ; 29]</b>   | 0.00 [-0.03 ; 0.03]             | 0.01 [-0.02 ; 0.04]            |      | 1 [0 ; 2]         | -9 [-21 ; 2]        | <b>-0.07 [-0.10 ; -0.04]</b>    | -0.02 [-0.05 ; 0.00]           |
| Age at complementary food introduction                                 |       | -1 [-5 ; 3]        | 17 [-15 ; 48]        | 0.04 [-0.04 ; 0.11]             | -0.01 [-0.07 ; 0.05]           |      | 0 [-3 ; 3]        | 23 [-3 ; 49]        | 0.05 [-0.01 ; 0.11]             | 0.01 [-0.05 ; 0.07]            |
| Model 2 (adjusted analyses)  |       |                    |                      |                                 |                                |      |                   |                     |                                 |                                |
| Exclusion of preterm infants   | 371   |                    |                      |                                 |                                | 392  |                   |                     |                                 |                                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   |       | 4 [-3 ; 11]        | -24 [-81 ; 32]       | -0.05 [-0.17 ; 0.08]            | -0.03 [-0.14 ; 0.08]           |      | 0 [-6 ; 6]        | 36 [-14 ; 86]       | -0.05 [-0.17 ; 0.06]            | -0.05 [-0.15 ; 0.05]           |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) |       | <b>11 [5 ; 18]</b> | <b>71 [17 ; 125]</b> | -0.04 [-0.16 ; 0.08]            | -0.04 [-0.14 ; 0.07]           |      | 0 [-6 ; 6]        | -16 [-66 ; 33]      | -0.04 [-0.15 ; 0.08]            | -0.07 [-0.17 ; 0.03]           |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              |       | 5 [-2 ; 11]        | -49 [-103 ; 5]       | -0.04 [-0.16 ; 0.08]            | -0.04 [-0.15 ; 0.07]           |      | <b>6 [0 ; 11]</b> | 26 [-20 ; 71]       | 0.07 [-0.04 ; 0.17]             | -0.01 [-0.10 ; 0.08]           |
| Exclusion of children with congenital abnormality                      | 364   |                    |                      |                                 |                                | 391  |                   |                     |                                 |                                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   |       | 4 [-3 ; 11]        | -32 [-90 ; 25]       | -0.01 [-0.15 ; 0.12]            | 0.00 [-0.12 ; 0.11]            |      | 0 [-5 ; 6]        | <b>58 [9 ; 107]</b> | -0.03 [-0.15 ; 0.09]            | -0.05 [-0.16 ; 0.05]           |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) |       | <b>12 [5 ; 18]</b> | <b>71 [16 ; 125]</b> | 0.00 [-0.13 ; 0.12]             | -0.02 [-0.13 ; 0.09]           |      | 0 [-6 ; 6]        | -28 [-78 ; 22]      | -0.09 [-0.22 ; 0.03]            | -0.08 [-0.18 ; 0.03]           |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              |       | 6 [-1 ; 12]        | -49 [-105 ; 6]       | -0.04 [-0.16 ; 0.09]            | -0.03 [-0.14 ; 0.08]           |      | 5 [0 ; 11]        | 33 [-13 ; 79]       | 0.10 [-0.01 ; 0.21]             | -0.01 [-0.11 ; 0.08]           |
| Exclusion of SGA/LGA infants   | 325   |                    |                      |                                 |                                | 336  |                   |                     |                                 |                                |
| Late dairy introduction and use of ready-prepared baby food (per SD)   |       | 6 [-1 ; 13]        | -32 [-89 ; 26]       | -0.02 [-0.16 ; 0.11]            | 0.01 [-0.11 ; 0.13]            |      | 1 [-5 ; 7]        | 36 [-17 ; 89]       | -0.04 [-0.18 ; 0.09]            | -0.07 [-0.18 ; 0.05]           |
| Long breastfeeding, late food introduction and home-made food (per SD) |       | <b>13 [6 ; 20]</b> | <b>63 [7 ; 120]</b>  | 0.02 [-0.11 ; 0.16]             | -0.01 [-0.12 ; 0.11]           |      | 2 [-5 ; 8]        | -13 [-65 ; 39]      | -0.08 [-0.21 ; 0.05]            | -0.11 [-0.22 ; 0.00]           |
| Use of ready-prepared adult food (per SD)                              |       | 5 [-2 ; 12]        | -51 [-108 ; 6]       | -0.06 [-0.19 ; 0.08]            | -0.05 [-0.17 ; 0.07]           |      | 5 [-1 ; 11]       | 21 [-28 ; 70]       | 0.05 [-0.07 ; 0.18]             | -0.01 [-0.12 ; 0.09]           |

\*Adjusted for maternal education level, smoking status during pregnancy, gestational weight gain, monthly income, maternal and paternal BMI, maternal age, sex, preterm birth, birth weight category, weight at 2 months and recruitment center. BMI: body mass index; AP: adiposity peak; AR: adiposity rebound. Bolded results are statistically significant (p<0.05).

## **Supplementary data 2.**

The regression coefficients reported are expressed for a one-month increase in breastfeeding duration. Compared to no breastfeeding, a 6-month breastfeeding duration is associated with an age at adiposity peak delayed by 12 days on average; it corresponds to 20% of the standard deviation of the age at adiposity peak. Similarly, an age at complementary food introduction advanced from month 6 to month 3 corresponds to a 87-day earlier adiposity peak on average, which makes 17% of the standard deviation of the age at adiposity rebound.

From a clinical perspective, a 17-20% change in the standard deviation remains acknowledgeable, especially concerning modifiable factors like infant feeding. From an epidemiological perspective, any increase/decrease in a population's mean implies an overall shift of the whole population distribution and this has a significant impact on the extremes of distribution and therefore on the percentage of children below/under clinical cut-off points. For example, the rates of children with an early adiposity rebound (occurring before 4.4 years of age) is 24% among children who are introduced to complementary foods before age 4 months, 18% among those introduced to complementary foods between 4 and 6 months, and 11% among those introduced to complementary foods after 6 months. In a hypothetical intervention changing the age of introduction to complementary foods from <4 months to  $\geq 6$  months, the risk of early adiposity rebound would decrease by 2.2 times (risk ratio calculated as 24% divided by 11%).

c. [Analyse supplémentaire : étude du rebond d'adiposité précoce](#)

La littérature identifie un rebond d'adiposité précoce comme un facteur de risque de surpoids ou d'obésité plus tard dans la vie. Néanmoins, la majorité des études considère l'âge au rebond d'adiposité de manière continue et aucun seuil n'a encore été établi pour définir cette précocité du rebond d'adiposité. En m'appuyant sur la démarche d'Aminata Cissé, qui a modélisé le pic et le rebond d'adiposité dans les études EDEN et ELFE, j'ai défini le rebond d'adiposité précoce comme un rebond survenant à un âge inférieur au 20<sup>ème</sup> percentile. Il correspond à un âge inférieur à 1629 jours soit 4,5 ans dans l'échantillon d'analyse. Le lien entre les pratiques d'alimentation précoce et le rebond d'adiposité précoce a ensuite été analysé en suivant la même démarche que celle décrite précédemment (**Tableau 4**).

**Tableau 4 Associations entre les pratiques d'alimentation précoce et le rebond d'adiposité précoce.**

|  | Filles<br>OR [95% IC]   | Garçons<br>OR [95% IC] |
|--|-------------------------|------------------------|
| Modèle 1   |                         |                        |
| n  | 585                     | 640                    |
| Durée de l'allaitement (mois)  | 0,94 [0,88-1,00]        | 1,04 [0,98-1,11]       |
| Age à la diversification alimentaire (mois)                                      | 0,96 [0,83-1,11]        | 0,91 [0,78-1,05]       |
| Modèle 2   |                         |                        |
| n  | 386                     | 409                    |
| Diversification tardive et utilisation d'aliments spécifiques bébé               | 0,97 [0,70-1,34]        | 1,02 [0,77-1,35]       |
| Allaitement long, diversification tardive et utilisation d'aliments faits maison | <b>0,61 [0,45-0,84]</b> | 1,07 [0,80-1,42]       |
| Utilisation d'aliments ordinaires du commerce                                    | 1,09 [0,80-1,49]        | 0,85 [0,66-1,10]       |

Régressions logistiques ajustées sur le z-score du poids de naissance, les IMC du père et de la mère, le niveau d'étude de la mère, son âge et son statut tabagique pendant la grossesse, les revenus du foyer, le gain de poids gestationnel de la mère, la prématurité, le poids à deux mois et le centre. Les résultats en gras sont significatifs pour  $p < 0,05$ .

Chez les filles, un score élevé au profil « allaitement long, diversification tardive et utilisation d'aliments faits maison » est associée à un risque plus faible d'avoir un rebond d'adiposité précoce. Cette tendance se retrouve lorsque l'allaitement est considéré directement à travers sa durée, mais sans atteindre le seuil de significativité.

Chez les garçons, le lien entre l'âge à la diversification alimentaire et l'âge au rebond d'adiposité qui avait été préalablement mis en évidence n'est pas retrouvé avec le rebond d'adiposité précoce.

### III. Pratiques d'alimentation précoce et croissance dans l'étude ELFE

#### 1. Matériel et méthodes

##### a. Variables utilisées

Les pratiques d'alimentation précoces ont tout d'abord été considérées à travers la durée de l'allaitement et l'âge à la diversification alimentaire. Les variables simples ont été traitées comme des variables catégorielles : durée de l'allaitement (jamais, <1 mois, 1 à 3 mois, 3 à 6 mois, 6 à 9 mois et 9 mois ou plus) et âge au début de la diversification (avant 4 mois, entre 4 et 6 mois, après 6 mois). Dans l'étude EDEN, les résultats en considérant ces variables en continue ou en catégories étaient semblables suggérant une linéarité de l'association alors que dans l'étude ELFE la linéarité de l'association n'était pas toujours vérifiée ce qui nous a poussé à considérer les variables uniquement de manière catégorielle. Les pratiques d'alimentation précoce ont également été considérées à travers les profils d'alimentation identifiés par ACP et à travers les groupes d'individus identifiés par CAH à partir du lot B de variables, décrits dans le chapitre 3.

La dynamique de la croissance a été caractérisée à travers les valeurs prédites de poids, taille et IMC à 1, 3, 5 ans, ainsi que les variables caractérisant le pic et le rebond d'adiposité (âge et IMC).

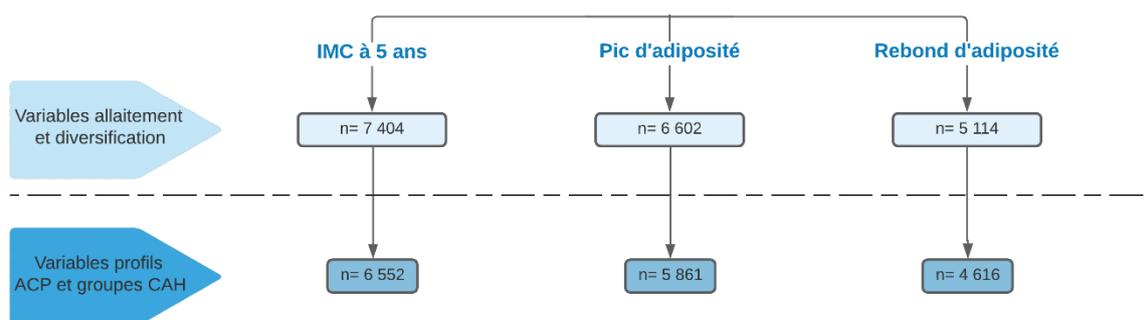
##### b. Sélection de la population

Pour cette étude, les enfants nés prématurés ou de grossesse gémellaire ont été exclus des analyses (n=1320). En effet, la croissance et l'alimentation, en particulier l'allaitement, sont très particulières dans la population des enfants nés prématurément ou dans le cas des jumeaux et nécessitent une analyse spécifique. De plus, les individus avec des données manquantes sur les variables de croissance

ou d'alimentation précoce ont été exclus. Pour les analyses en cas complets, les individus avec des données manquantes sur les variables d'ajustement ont également été exclus. Les différents effectifs considérés sont présentés dans la **Figure 11**.

Les analyses avec imputation multiples des données manquantes sur les facteurs de confusion sont en cours de réalisation et n'ont pas pu être intégrées dans mon manuscrit de thèse.

**Figure 11** Sélection des différentes populations d'étude selon la variable explicative et la variable à expliquer.



### c. Analyses statistiques

Les associations entre les pratiques d'alimentation précoce et les paramètres de croissance considérés ont été évaluées à l'aide de modèles de régression linéaire ajustés sur les caractéristiques maternelles (âge, diplôme maternel, histoire migratoire, statut d'emploi pendant la grossesse, statut tabagique pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle, qualité de l'alimentation pendant la grossesse, région d'habitation), du foyer (revenus par unité de consommation, nombre d'enfants plus âgés), de l'enfant (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance pour l'âge gestationnel), la corpulence des deux parents, et les variables liées au design de l'étude (taille de la maternité de recrutement et vague de recrutement).

## Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

L'effet modérateur du sexe de l'enfant sur les associations entre les pratiques d'alimentation précoce et les paramètres de croissance considérés a été testé pour suivre la même démarche d'analyse que celle réalisée dans l'étude EDEN. Pour les analyses sur les IMC à 1, 3 et 5 ans, une interaction avec l'âge au début de la diversification pour expliquer l'IMC à 1 an a été retrouvée ( $p=0,01$ ), mais ce n'était pas le cas pour les autres âges considérés, ainsi seule cette analyse est stratifiée sur le sexe. Pour les analyses sur le pic et le rebond d'adiposité, il existait une interaction significative avec la durée de l'allaitement pour expliquer l'âge au pic ( $p=0,005$ ) ainsi qu'une interaction avec l'appartenance aux groupes identifiés par CAH pour expliquer l'IMC au rebond ( $p=0,002$ ), ces deux analyses sont donc stratifiées sur le sexe.

Afin d'explorer la question de la causalité inverse, une seconde régression linéaire a été réalisée (modèle 2), avec un ajustement supplémentaire sur l'IMC à 2 mois (sauf pour les variables à expliquer âge au pic et âge au rebond).

Pour les pratiques d'alimentation précoce, trois modèles distincts ont été réalisés. Le premier a considéré simultanément la durée totale de l'allaitement et l'âge du début de la diversification. Le deuxième modèle a considéré la variable d'appartenance aux groupes d'individus qui partagent des pratiques d'alimentation communes identifiés par CAH. Le dernier modèle a considéré simultanément les 5 profils de pratiques d'alimentation identifiés par l'ACP.

Enfin, deux analyses de sensibilité seront réalisées mais n'ont pas pu être finalisées à temps pour être insérées au manuscrit. La première analyse correspond à des imputations multiples des données manquantes sur les variables d'ajustement. Nous posons l'hypothèse que les données sont manquantes au hasard et avons ainsi généré 5 bases de données avec la méthode de spécification conditionnelle (logiciel SAS : proc MI, instruction FCS, option NIMPUTE). Dans un second temps, nous avons calculé des estimateurs prenant en compte l'effet poolé des 5 bases de données (logiciel SAS :

proc MIANALYZE). Nous avons inclus toutes les variables d'intérêt (variables d'exposition, à expliquer et d'ajustement) après les avoir classées par ordre croissant de données manquantes mais nous avons utilisé les données imputées uniquement pour les variables d'ajustement. Les variables catégorielles ont été imputées avec un modèle de régression logistique multinomial, les variables ordinales ou binaires avec un modèle de régression logistique et les variables continues avec un modèle de régression linéaire. Enfin, la médiane des valeurs p-value des analyses de données imputées dans bases de données a été utilisée (Eekhout et al., 2017).

La seconde analyse de sensibilité sera conduite dans le sous-échantillon des enfants qui ont des données de croissance rapportées après 5 ans. Ainsi, les enfants pour lesquels les courbes de croissance ont pu être modélisée mais qui n'ont pas de donnée rapportée après 5 ans seront exclus de l'analyse.

## 2. Résultats

### a. IMC à 1,3 et 5 ans

La durée de l'allaitement était associée négativement à l'IMC à 1 an et positivement à l'IMC à 5 ans (**Tableau 5**). L'âge à la diversification alimentaire était associé négativement à l'IMC à 1 an mais uniquement chez les garçons. Cette association persistait à 3 ans, mais avec une taille d'effet plus faible. A 5 ans, aucune association n'a été mise en évidence entre l'âge à la diversification et l'IMC de l'enfant.

L'ajustement supplémentaire sur l'IMC à 2 mois (modèle 2) permettait de mettre en évidence une évolution plus importante de l'IMC après l'arrêt de l'allaitement. L'association négative entre la durée de l'allaitement et l'IMC à 1 an persistait uniquement chez les garçons allaités au moins 9 mois et qui étaient donc majoritairement encore allaités à l'âge d'un an ou sevrés depuis peu. L'ajustement sur

l'IMC à 2 mois modifiait peu les liens entre l'âge à la diversification alimentaire et l'IMC entre 1 et 5 ans.

**Tableau 5 Associations entre la durée d'allaitement, l'âge à la diversification alimentaire et l'IMC entre 1 et 5 ans.**

| Effectifs                                   | IMC à 1 an                    |                                | IMC à 3 ans            | IMC à 5 ans            |
|---|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|
|   | Filles (n=3611)<br>β [95% IC] | Garçons (n=3793)<br>β [95% IC] | n=7404<br>β [95% IC]   | n=7404<br>β [95% IC]   |
| <b>Modèle 1</b>                             |                               |                                |                        |                        |
| <b>Durée de l'allaitement</b>               |                               |                                |                        |                        |
| Jamais                                      | [Ref]                         | [Ref]                          | [Ref]                  | [Ref]                  |
| Moins d'un mois                             | 0,05[-0,08;0,17]              | 0,02[-0,10;0,14]               | 0,02[-0,06;0,10]       | 0,04[-0,05;0,14]       |
| [1 – 3 mois[                                | 0,10[-0,02;0,23]              | 0,05[-0,06;0,17]               | 0,01[-0,07;0,09]       | 0,00[-0,09;0,09]       |
| [3 – 6 mois[                                | 0,05[-0,07;0,16]              | -0,05[-0,16;0,06]              | 0,02[-0,06;0,10]       | <b>0,10[0,01;0,19]</b> |
| [6 – 9 mois[                                | -0,02[-0,16;0,11]             | <b>-0,14[-0,27;-0,01]</b>      | 0,03[-0,06;0,12]       | <b>0,16[0,06;0,27]</b> |
| Au moins 9 mois                             | <b>-0,16[-0,30;-0,03]</b>     | <b>-0,14[-0,28;-0,01]</b>      | -0,03[-0,12;0,06]      | <b>0,11[0,00;0,21]</b> |
| <b>Age à la diversification alimentaire</b> |                               |                                |                        |                        |
| Avant 4 mois                                | 0,11[-0,05;0,27]              | <b>0,21[0,08;0,34]</b>         | <b>0,11[0,01;0,21]</b> | 0,07[-0,04;0,18]       |
| Entre 4 et 6 mois                           | [Ref]                         | [Ref]                          | [Ref]                  | [Ref]                  |
| Après 6 mois                                | 0,06[-0,04;0,17]              | <b>-0,13[-0,24;-0,03]</b>      | -0,02[-0,1;0,05]       | 0,00[-0,08;0,09]       |
| <b>Modèle 2, ajusté sur l'IMC à 2 mois</b>  |                               |                                |                        |                        |
| <b>Durée de l'allaitement</b>               |                               |                                |                        |                        |
| Jamais                                      | [Ref]                         | [Ref]                          | [Ref]                  | [Ref]                  |
| Moins d'un mois                             | 0,08[-0,01;0,18]              | 0,06[-0,03;0,15]               | 0,05[-0,03;0,12]       | 0,07[-0,02;0,15]       |
| [1 – 3 mois[                                | <b>0,23[0,13;0,32]</b>        | <b>0,20[0,11;0,29]</b>         | <b>0,11[0,04;0,18]</b> | <b>0,10[0,01;0,19]</b> |
| [3 – 6 mois[                                | <b>0,23[0,14;0,32]</b>        | <b>0,08[0,00;0,17]</b>         | <b>0,13[0,06;0,20]</b> | <b>0,20[0,12;0,29]</b> |
| [6 – 9 mois[                                | <b>0,14[0,04;0,25]</b>        | -0,02[-0,12;0,08]              | <b>0,12[0,04;0,20]</b> | <b>0,26[0,17;0,35]</b> |
| Au moins 9 mois                             | -0,10[-0,20;0,01]             | <b>-0,16[-0,27;-0,06]</b>      | -0,01[-0,1;0,07]       | <b>0,12[0,03;0,22]</b> |
| <b>Age à la diversification alimentaire</b> |                               |                                |                        |                        |
| Avant 4 mois                                | 0,11[-0,01;0,23]              | <b>0,13[0,03;0,23]</b>         | 0,07[-0,01;0,16]       | 0,04[-0,07;0,14]       |
| Entre 4 et 6 mois                           | [Ref]                         | [Ref]                          | [Ref]                  | [Ref]                  |
| Après 6 mois                                | 0,03[-0,06;0,11]              | <b>-0,10[-0,18;-0,02]</b>      | -0,02[-0,09;0,04]      | 0,00[-0,08;0,08]       |

Régressions linéaires ajustées sur les caractéristiques maternelles (âge, diplôme maternel, histoire migratoire, statut d'emploi pendant la grossesse, statut tabagique pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle, qualité de l'alimentation pendant la grossesse, région d'habitation), du foyer (revenus par unité de consommation, nombre d'enfants plus âgés), de l'enfant (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance pour l'âge gestationnel), la corpulence des deux parents, et les variables liées au design de l'étude (taille de la maternité de recrutement, vague de recrutement).

Lorsque les pratiques d'alimentation étaient étudiées à travers les groupes d'individus partageant des pratiques communes, par rapport au groupe caractérisé par une durée d'allaitement intermédiaire, un âge de diversification intermédiaire et pas de consommation de boissons sucrées, le groupe caractérisé

## Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

par un allaitement long, une diversification intermédiaire et une introduction précoce des morceaux avait un IMC plus faible à 1 an (**Tableau 6**). L'association n'était plus visible à 3 ans et avait tendance à s'inverser à 5 ans, sans atteindre la significativité. La prise en compte de l'IMC à 2 mois ne modifiait pas l'association. Le groupe « Allaitement court/Diversification précoce/lait de vache précoce » avait un IMC plus élevé à partir de 3 ans et cette association était peu modifiée par l'ajustement sur l'IMC à 2 mois.

**Tableau 6 Associations entre l'appartenance aux groupes d'individus identifiés par CAH selon leurs pratiques d'alimentations précoces et l'IMC entre 1 et 5 ans (n=6552).**

|   | IMC à 1 an<br>β [95% IC]  | IMC à 3 ans<br>β [95% IC] | IMC à 5 ans<br>β [95% IC] |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Modèle 1</b>                               |                           |                           |                           |
| <b>Groupes d'individus obtenus par CAH</b>    |                           |                           |                           |
| Allait. inter./Div. inter./Pas bois.suc.      | 0 [Ref]                   | 0 [Ref]                   | 0 [Ref]                   |
| Allait. inter./Div. tardive/Mcx tardifs       | -0,01[-0,09;0,07]         | 0,03[-0,04;0,11]          | 0,07[-0,02;0,16]          |
| Allait. long/Div. inter./Mcx précoces         | <b>-0,17[-0,26;-0,09]</b> | -0,02[-0,10;0,06]         | 0,08[-0,01;0,17]          |
| Allait. court/Div. précoce/Bois.suc. précoces | -0,01[-0,09;0,08]         | -0,01[-0,09;0,07]         | -0,04[-0,13;0,05]         |
| Allait. court/Div. précoce/Lait vache précoce | 0,07[-0,03;0,17]          | <b>0,13[0,03;0,22]</b>    | <b>0,13[0,02;0,24]</b>    |
| <b>Modèle 2, ajusté sur l'IMC à 2 mois</b>    |                           |                           |                           |
| <b>Groupes d'individus obtenus par CAH</b>    |                           |                           |                           |
| Allait. inter./Div. inter./Pas bois.suc.      | 0 [Ref]                   | 0 [Ref]                   | 0 [Ref]                   |
| Allait. inter./Div. tardive/Mcx tardifs       | -0,04[-0,10;0,02]         | 0,02[-0,05;0,09]          | 0,05[-0,03;0,13]          |
| Allait. long/Div. inter./Mcx précoces         | <b>-0,20[-0,26;-0,14]</b> | -0,04[-0,11;0,03]         | 0,06[-0,03;0,14]          |
| Allait. court/Div. précoce/Bois.suc. précoces | 0,02[-0,04;0,08]          | 0,01[-0,06;0,08]          | -0,02[-0,10;0,06]         |
| Allait. court/Div. précoce/Lait vache précoce | 0,05[-0,02;0,12]          | <b>0,11[0,03;0,20]</b>    | <b>0,12[0,02;0,21]</b>    |

Allait : allaitement ; bois.suc : boissons sucrées ; div : diversification ; inter : intermédiaire ; mcx : morceaux. Régressions linéaires ajustées sur les caractéristiques maternelles (âge, diplôme maternel, histoire migratoire, statut d'emploi pendant la grossesse, statut tabagique pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle, qualité de l'alimentation pendant la grossesse, région d'habitation), du foyer (revenus par unité de consommation, nombre d'enfants plus âgés), de l'enfant (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance pour l'âge gestationnel), la corpulence des deux parents, et les variables liées au design de l'étude (taille de la maternité de recrutement, vague de recrutement).

Lorsque les pratiques d'alimentation étaient étudiées à travers les profils identifiés par ACP, les deux profils caractérisés par un allaitement long ou très long étaient associés négativement à l'IMC à 1 an mais positivement à l'IMC à 5 ans (**Tableau 7**). Après ajustement sur l'IMC à 2 mois, la plupart les associations avec l'IMC à 1 an persistaient mais pas celles à 5 ans bien que la tendance soit conservée.

## Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

Le profil d'ACP « Introduction précoce des céréales infantiles » était associé négativement à l'IMC à 1, 3 et 5 ans, que l'IMC à 2 mois soit pris en compte ou non.

**Tableau 7 Associations entre les variables de profils de l'ACP et l'IMC à 1,3 et 5 ans (n=6552).**

|  | IMC à 1 an<br>β [95% IC] | IMC à 3 ans<br>β [95% IC] | IMC à 5 ans<br>β [95% IC] |
|--|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Modèle 1</b>                                    |                          |                           |                           |
| <b>Profils ACP</b>                                 |                          |                           |                           |
| Div. tardive / Allait. long (pour 1 ET)            | -0,04[-0,07;-0,01]       | -0,01[-0,04;0,02]         | 0,03[0,00;0,07]           |
| Allait. très long / Mcx précoces (pour 1 ET)       | -0,04[-0,07;-0,01]       | 0,01[-0,02;0,03]          | 0,04[0,01;0,07]           |
| Principaux éléments du repas fréquents (pour 1 ET) | -0,05[-0,08;-0,02]       | -0,05[-0,08;-0,02]        | -0,04[-0,07;-0,01]        |
| Lait de vache précoce (pour 1 ET)                  | 0,01[-0,02;0,03]         | 0,02[-0,01;0,05]          | 0,02[-0,01;0,05]          |
| Céréales infantiles précoces (pour 1 ET)           | -0,08[-0,11;-0,06]       | -0,07[-0,10;-0,05]        | -0,07[-0,10;-0,04]        |
| <b>Modèle 2, ajusté sur l'IMC à 2 mois</b>         |                          |                           |                           |
| <b>Profils ACP</b>                                 |                          |                           |                           |
| Div. tardive / Allait. long (pour 1 ET)            | -0,06[-0,08;-0,04]       | -0,02[-0,05;0,00]         | 0,02[-0,01;0,05]          |
| Allait. très long / Mcx précoces (pour 1 ET)       | -0,06[-0,08;-0,03]       | -0,01[-0,03;0,02]         | 0,03[0,00;0,06]           |
| Principaux éléments du repas fréquents (pour 1 ET) | -0,02[-0,04;0,00]        | -0,03[-0,06;-0,01]        | -0,02[-0,05;0,01]         |
| Lait de vache précoce (pour 1 ET)                  | 0,01[-0,01;0,03]         | 0,02[0,00;0,05]           | 0,02[-0,01;0,05]          |
| Céréales infantiles précoces (pour 1 ET)           | -0,04[-0,07;-0,02]       | -0,05[-0,07;-0,02]        | -0,04[-0,07;-0,01]        |

Allait : allaitement ; div : diversification ; ET : écart-type ; mcx : morceaux. Régressions linéaires ajustées sur les caractéristiques maternelles (âge, diplôme maternel, histoire migratoire, statut d'emploi pendant la grossesse, statut tabagique pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle, qualité de l'alimentation pendant la grossesse, région d'habitation), du foyer (revenus par unité de consommation, nombre d'enfants plus âgés), de l'enfant (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance pour l'âge gestationnel), la corpulence des deux parents, et les variables liées au design de l'étude (taille de la maternité de recrutement, vague de recrutement).

Si les liens entre la durée d'allaitement et l'IMC des enfants entre 1 et 5 ans étaient fortement influencés par la prise en compte ou non de l'IMC à 2 mois, mettant en évidence un phénomène de rattrapage, cela semblait moins le cas pour l'âge à la diversification alimentaire ou les pratiques d'alimentation précoce prises dans leur globalité.

### b. Pic et rebond d'adiposité

Les associations concernant l'IMC au pic d'adiposité étaient semblables à celles retrouvées pour l'IMC à 1 an du fait de la chronologie d'apparition du pic d'adiposité dans notre population. Ainsi les résultats sur l'IMC au pic d'adiposité ne sont pas présentés dans ce manuscrit.

La durée de l'allaitement était associée positivement avec l'âge au pic d'adiposité chez les filles et les garçons avec une taille d'effet plus importante chez les filles. L'âge à la diversification alimentaire n'était pas associé à l'âge au pic d'adiposité (**Tableau 8**). Ni la durée de l'allaitement ni l'âge à la diversification alimentaire n'étaient associées à l'âge au rebond d'adiposité. Une diversification alimentaire initiée avant l'âge de 4 mois était associée à un IMC au rebond plus élevé, tout comme un allaitement très court (moins d'un mois) ou au contraire long (entre 6 et 9 mois).

**Tableau 8 Associations entre la durée de l'allaitement, l'âge au début de la diversification et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.**

|   | Âge au pic (jours)   |                       | Âge au rebond (jours) | IMC au rebond (kg/m <sup>2</sup> ) |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
|   | Filles<br>β [95% IC] | Garçons<br>β [95% IC] | β [95% IC]            | β [95% IC]                         |
| Effectifs                                   | 3 254                | 3 348                 | 5114                  | 5114                               |
| <b>Durée de l'allaitement</b>               |                      |                       |                       |                                    |
| Jamais                                      | [Ref]                | [Ref]                 | [Ref]                 | Ref]                               |
| Moins d'un mois                             | 1[-3;5]              | -1[-4;3]              | -5[-41;32]            | <b>0,11[0,01;0,21]</b>             |
| [1 – 3 mois[                                | 2[-2;6]              | 1[-3;4]               | 13[-23;49]            | 0,03[-0,07;0,13]                   |
| [3 – 6 mois[                                | <b>8[5;12]</b>       | <b>3[0;7]</b>         | 15[-19;49]            | 0,01[-0,08;0,11]                   |
| [6 – 9 mois[                                | <b>10[6;15]</b>      | <b>4[0;7]</b>         | 0[-39;38]             | <b>0,12[0,00;0,21]</b>             |
| Au moins 9 mois                             | <b>5[1;10]</b>       | 0[-4;3]               | 25[-14;64]            | 0,05[-0,05;0,16]                   |
| <b>Age à la diversification alimentaire</b> |                      |                       |                       |                                    |
| Avant 4 mois                                | 2[-4;7]              | 1[-3;5]               | 17[-29;63]            | <b>0,18[0,05;0,30]</b>             |
| Entre 4 et 6 mois                           | [Ref]                | [Ref]                 | [Ref]                 | [Ref]                              |
| Après 6 mois                                | 2[-1;6]              | 1[-2;4]               | -14[-44;16]           | 0,01[-0,07;0,10]                   |

Régressions linéaires ajustées sur les caractéristiques maternelles (âge, diplôme maternel, histoire migratoire, statut d'emploi pendant la grossesse, statut tabagique pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle, qualité de l'alimentation pendant la grossesse, région d'habitation), du foyer (revenus par unité de consommation, nombre d'enfants plus âgés), de l'enfant (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance pour l'âge gestationnel), la corpulence des deux parents, et les variables liées au design de l'étude (taille de la maternité de recrutement, vague de recrutement).

L'appartenance aux groupes de la CAH n'étaient pas associés à l'âge au pic ou au rebond (**Tableau 9**).

Les filles du groupe « Allaitement court/Diversification précoce/Boissons sucrées précoces » présentaient un IMC au rebond plus faible que celles du groupe de référence (« Allaitement intermédiaire/Diversification intermédiaire/Pas de boissons sucrées »). A l'inverse, les garçons appartenant aux groupes « Allaitement intermédiaire/Diversification tardive/Morceaux tardifs » et

« Allaitement court/Diversification précoce/Lait vache précoce » présentaient des IMC au rebond d'adiposité plus élevés que ceux du groupe de référence.

**Tableau 9 Associations entre l'appartenance aux groupes d'individus identifiés par CAH selon leurs pratiques d'alimentations précoces et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.**

|   | Âge au pic (jours) | Âge au rebond (jours) | IMC au rebond (kg/m <sup>2</sup> ) |                        |
|---|--------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------|
|   | β [95% IC]         | β [95% IC]            | Filles<br>β [95% IC]               | Garçons<br>β [95% IC]  |
| Effectifs                                     | 5861               | 4616                  | 2 257                              | 2 359                  |
| <b>Groupes d'individus obtenus par CAH</b>    |                    |                       |                                    |                        |
| Allait. inter./Div. inter./Pas bois.suc.      | [Ref]              | [Ref]                 | [Ref]                              | [Ref]                  |
| Allait. inter./Div. tardive/Mcx tardifs       | 1[-1;4]            | 1[-32;33]             | -0,07[-0,20;0,06]                  | <b>0,14[0,01;0,26]</b> |
| Allait. long/Div. inter./Mcx précoces         | 2[-1;4]            | -7[-40;26]            | -0,05[-0,18;0,08]                  | 0,09[-0,03;0,22]       |
| Allait. court/Div. précoce/Bois.suc. précoces | 1[-1;4]            | 13[-21;47]            | <b>-0,18[-0,32;-0,04]</b>          | 0,10[-0,03;0,22]       |
| Allait. court/Div. précoce/Lait vache précoce | 2[-1;5]            | -14[-54;26]           | -0,09[-0,26;0,07]                  | <b>0,22[0,08;0,37]</b> |

Allait : allaitement ; bois.suc : boissons sucrées ; div : diversification ; inter : intermédiaire ; mcx : morceaux. Régressions linéaires ajustées sur les caractéristiques maternelles (âge, diplôme maternel, histoire migratoire, statut d'emploi pendant la grossesse, statut tabagique pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle, qualité de l'alimentation pendant la grossesse, région d'habitation), du foyer (revenus par unité de consommation, nombre d'enfants plus âgés), de l'enfant (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance pour l'âge gestationnel), la corpulence des deux parents, et les variables liées au design de l'étude (taille de la maternité de recrutement, vague de recrutement).

Le profil d'ACP « Céréales infantiles précoces » était associé positivement à l'âge au pic mais négativement à l'IMC au rebond (**Tableau 10**). Le profil « Principaux éléments du repas fréquents » était associé négativement à l'IMC au rebond.

**Tableau 10 Associations entre les variables de profils de l'ACP et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité**

|  | Âge au pic (jours) | Âge au rebond (jours) | IMC au rebond (kg/m <sup>2</sup> ) |
|--|--------------------|-----------------------|------------------------------------|
|  | β [95% IC]         | β [95% IC]            | β [95% IC]                         |
| Effectifs  | 5861               | 4616                  | 4616                               |
| <b>Profils d'ACP</b>                               |                    |                       |                                    |
| Div. tardive / Allait. long (pour 1 ET)            | 0[-1;1]            | 1[-11;14]             | 0,02[-0,02;0,05]                   |
| Allait. très long / Mcx précoces (pour 1 ET)       | 0[-1;1]            | -4[-16;8]             | 0,02[-0,02;0,05]                   |
| Principaux éléments du repas fréquents (pour 1 ET) | 0[-1;1]            | 6[-6;19]              | <b>-0,04[-0,08;-0,01]</b>          |
| Lait de vache précoce (pour 1 ET)                  | 0[-1;1]            | 2[-10;15]             | 0,02[-0,02;0,05]                   |
| Céréales infantiles précoces (pour 1 ET)           | <b>1[0;2]</b>      | 9[-3;20]              | <b>-0,07[-0,11;-0,04]</b>          |

## Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

Allait : allaitement ; div : diversification ; ET : écart-type ; mcx : morceaux. Régressions linéaires ajustées sur les caractéristiques maternelles (âge, diplôme maternel, histoire migratoire, statut d'emploi pendant la grossesse, statut tabagique pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle, qualité de l'alimentation pendant la grossesse, région d'habitation), du foyer (revenus par unité de consommation, nombre d'enfants plus âgés), de l'enfant (âge gestationnel à la naissance, poids de naissance pour l'âge gestationnel), la corpulence des deux parents, et les variables liées au design de l'étude (taille de la maternité de recrutement, vague de recrutement).

### c. Analyses non ajustées

#### ➤ IMC à 1, 3 et 5 ans

**Tableau 11 Associations entre la durée d'allaitement, l'âge à la diversification alimentaire et l'IMC entre 1 et 5 ans.**

| Effectifs                                   | IMC à 1 an                    |                                | IMC à 3 ans            | IMC à 5 ans            |
|---|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|
|   | Filles (n=3611)<br>β [95% IC] | Garçons (n=3793)<br>β [95% IC] | n=7404<br>β [95% IC]   | n=7404<br>β [95% IC]   |
| <b>Durée de l'allaitement</b>               |                               |                                |                        |                        |
| Jamais                                      | [Ref]                         | [Ref]                          | [Ref]                  | [Ref]                  |
| Moins d'un mois                             | 0,07[-0,06;0,19]              | -0,01[-0,13;0,11]              | 0,02[-0,07;0,1]        | 0,03[-0,07;0,12]       |
| [1 – 3 mois[                                | 0,11[-0,01;0,24]              | 0,04[-0,08;0,16]               | 0,02[-0,07;0,1]        | -0,01[-0,10;0,09]      |
| [3 – 6 mois[                                | 0,03[-0,09;0,15]              | -0,06[-0,18;0,05]              | 0[-0,08;0,08]          | 0,05[-0,04;0,14]       |
| [6 – 9 mois[                                | -0,01[-0,15;0,12]             | <b>-0,13[-0,26;-0,01]</b>      | 0,01[-0,08;0,1]        | <b>0,12[0,01;0,22]</b> |
| Au moins 9 mois                             | -0,13[-0,26;0,01]             | <b>-0,15[-0,28;-0,02]</b>      | -0,04[-0,14;0,05]      | 0,06[-0,04;0,17]       |
| <b>Age à la diversification alimentaire</b> |                               |                                |                        |                        |
| Avant 4 mois                                | <b>0,18[0,03;0,34]</b>        | <b>0,25[0,11;0,38]</b>         | <b>0,19[0,08;0,29]</b> | <b>0,15[0,03;0,26]</b> |
| Entre 4 et 6 mois                           | [Ref]                         | [Ref]                          | [Ref]                  | [Ref]                  |
| Après 6 mois                                | 0,03[-0,08;0,14]              | <b>-0,13[-0,24;-0,02]</b>      | -0,04[-0,12;0,03]      | -0,01[-0,10;0,07]      |

**Tableau 12 Associations entre l'appartenance aux groupes d'individus identifiés par CAH selon leurs pratiques d'alimentations précoces ou les profils issus de l'ACP et l'IMC entre 1 et 5 ans (n=6552).**

|  | IMC à 1 an<br>β [95% IC]  | IMC à 3 ans<br>β [95% IC] | IMC à 5 ans<br>β [95% IC] |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Groupes d'individus obtenus par CAH</b>         |                           |                           |                           |
| Allait. inter./Div. inter./Pas bois.suc.           | [Ref]                     | [Ref]                     | [Ref]                     |
| Allait. inter./Div. tardive/Mcx tardifs            | -0.02[-0.10;0.07]         | 0.03[-0.05;0.11]          | 0.06[-0.03;0.15]          |
| Allait. long/Div. inter./Mcx précoces              | <b>-0.15[-0.24;-0.07]</b> | -0.02[-0.10;0.06]         | 0.05[-0.04;0.15]          |
| Allait. court/Div. précoce/Bois.suc. précoces      | 0.04[-0.05;0.12]          | 0.02[-0.06;0.10]          | -0.03[-0.12;0.07]         |
| Allait. court/Div. précoce/Lait vache précoce      | <b>0.11[0.01;0.21]</b>    | <b>0.16[0.06;0.25]</b>    | <b>0.15[0.04;0.26]</b>    |
| <b>Profils ACP</b>                                 |                           |                           |                           |
| Div. tardive / Allait. long (pour 1 ET)            | <b>-0.06[-0.09;-0.04]</b> | <b>-0.03[-0.06;-0.01]</b> | 0.01[-0.02;0.04]          |
| Allait. très long / Mcx précoces (pour 1 ET)       | -0.02[-0.05;0.00]         | 0.01[-0.02;0.04]          | <b>0.04[0.00;0.07]</b>    |
| Principaux éléments du repas fréquents (pour 1 ET) | <b>-0.06[-0.09;-0.03]</b> | <b>-0.07[-0.09;-0.04]</b> | <b>-0.06[-0.09;-0.02]</b> |
| Lait de vache précoce (pour 1 ET)                  | 0.00[-0.03;0.03]          | 0.02[-0.01;0.05]          | 0.02[-0.01;0.05]          |
| Céréales infantiles précoces (pour 1 ET)           | <b>-0.08[-0.11;-0.05]</b> | <b>-0.07[-0.1;-0.05]</b>  | <b>-0.08[-0.11;-0.04]</b> |

➤ Pic et rebond d'adiposité

**Tableau 13 Associations entre la durée de l'allaitement, l'âge au début de la diversification et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.**

|   | Âge au pic           |                       | Âge au rebond   | IMC au rebond             |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|
|   | Filles<br>β [95% IC] | Garçons<br>β [95% IC] | β [95% IC]      | β [95% IC]                |
| Effectifs                                   | 3 254                | 3 348                 | 5114            | 5114                      |
| <b>Durée de l'allaitement</b>               |                      |                       |                 |                           |
| Jamais                                      | [Ref]                | [Ref]                 | [Ref]           | [Ref]                     |
| Moins d'un mois                             | 1[-3;5]              | 0[-4;3]               | -9[-47;29]      | 0,103[-0,001;0,206]       |
| Entre 1 et 3 mois                           | 2[-2;6]              | 0[-3;4]               | 22[-15;59]      | 0,025[-0,077;0,126]       |
| Entre 3 et 6 mois                           | <b>9[5;12]</b>       | <b>3[0;6]</b>         | <b>42[7;76]</b> | -0,036[-0,130;0,059]      |
| Entre 6 et 9 mois                           | <b>10[5;14]</b>      | <b>3[0;7]</b>         | 31[-8;71]       | 0,063[-0,044;0,171]       |
| Au moins 9 mois                             | <b>5[1;9]</b>        | -1[-5;2]              | <b>48[9;87]</b> | 0,020[-0,088;0,127]       |
| <b>Age à la diversification alimentaire</b> |                      |                       |                 |                           |
| Avant 4 mois                                | 1[-4;6]              | 1[-3;5]               | -15[-62;33]     | <b>0,244[0,114;0,374]</b> |
| Entre 4 et 6 mois                           | [Ref]                | [Ref]                 | [Ref]           | [Ref]                     |
| Après 6 mois                                | 2[-1;6]              | 0[-3;3]               | -3[-33;28]      | -0,010[-0,095;0,074]      |

**Tableau 14 Associations entre l'appartenance aux groupes identifiés par CAH et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.**

|   | Âge au pic       | Âge au rebond    | IMC au rebond              |                             |
|---|------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|
|   | $\beta$ [95% IC] | $\beta$ [95% IC] | Filles<br>$\beta$ [95% IC] | Garçons<br>$\beta$ [95% IC] |
| Effectifs                                     | 5861             | 4616             | 2 257                      | 2 359                       |
| <b>Groupes d'individus obtenus par CAH</b>    |                  |                  |                            |                             |
| Allait. inter./Div. inter./Pas bois.suc.      | [Ref]            | [Ref]            | [Ref]                      | [Ref]                       |
| Allait. inter./Div. tardive/Mcx tardifs       | 1[-1;3]          | -5[-39;29]       | -0,061[-0,201;0,078]       | 0,119[-0,014;0,252]         |
| Allait. long/Div. inter./Mcx précoces         | 1[-2;3]          | 5[-29;38]        | -0,028[-0,167;0,111]       | 0,037[-0,091;0,164]         |
| Allait. court/Div. précoce/Bois.suc. précoces | 1[-1;4]          | -4[-39;31]       | -0,113[-0,263;0,037]       | 0,116[-0,013;0,246]         |
| Allait. court/Div. précoce/Lait vache précoce | 1[-2;4]          | -32[-73;10]      | -0,018[-0,199;0,164]       | <b>0,254[0,099;0,409]</b>   |

**Tableau 15 Associations entre les profils d'ACP et l'âge au pic, l'âge et l'IMC au rebond d'adiposité.**

|  | Âge au pic       | Âge au rebond    | IMC au rebond                |
|--|------------------|------------------|------------------------------|
|  | $\beta$ [95% IC] | $\beta$ [95% IC] | $\beta$ [95% IC]             |
| Effectifs  | 5861             | 4616             | 4616                         |
| <b>Profils d'ACP</b>                               |                  |                  |                              |
| Div. tardive / Allait. long (pour 1 ET)            | 0[-1;1]          | <b>15[2;27]</b>  | -0,017[-0,051;0,017]         |
| Allait. très long / Mcx précoces (pour 1 ET)       | 0[-1;1]          | -2[-14;10]       | 0,025[-0,007;0,058]          |
| Principaux éléments du repas fréquents (pour 1 ET) | 0[-1;1]          | <b>19[6;31]</b>  | <b>-0,065[-0,099;-0,031]</b> |
| Lait de vache précoce (pour 1 ET)                  | 0[-1;1]          | 5[-8;18]         | 0,020[-0,015;0,055]          |
| Céréales infantiles précoces (pour 1 ET)           | <b>1[0;2]</b>    | 11[-1;23]        | <b>-0,074[-0,106;-0,041]</b> |

## IV. Discussion

### 1. Synthèse et comparaison des résultats dans les deux cohortes

Nous avons essayé, dans la mesure du possible, d'avoir des approches similaires dans les cohortes EDEN et ELFE afin de pouvoir comparer les résultats. La réplication des analyses avec des méthodes similaires entre EDEN et ELFE permet de comparer les points communs et différences entre les deux.

Concernant les paramètres anthropométriques entre 1 et 5 ans, les résultats obtenus dans l'étude EDEN et dans l'étude ELFE présentent des similitudes sur la croissance précoce bien que ceux de l'étude EDEN ne soient pas toujours significatifs, probablement dû à un manque de puissance statistique. Ainsi la durée de l'allaitement (étudiée directement, sous forme de profils ACP ou groupe de CAH) était associée négativement aux paramètres anthropométriques de la première année : IMC plus faible à 1

## Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

an dans EDEN et ELFE, poids et taille plus faibles à 1 an dans EDEN. A 3 ans, il n'y avait pas d'association entre la durée de l'allaitement et les mesures anthropométriques. Enfin, à 5 ans les résultats différaient plus entre les deux études : dans l'étude EDEN, aucune association n'était retrouvée entre l'allaitement et l'IMC à 5 ans alors que, dans l'étude ELFE, la durée de l'allaitement était associée positivement à l'IMC à 5 ans.

Dans les deux études, même si les méthodologies utilisées étaient un peu différentes, un phénomène de rattrapage est observé après l'arrêt de l'allaitement. En effet, dans l'étude EDEN, la croissance des mesures anthropométriques entre 1 et 3 ans, et dans une moindre mesure entre 3 et 5 ans est associée positivement à la durée de l'allaitement. Dans l'étude ELFE, ce phénomène s'observe dans les analyses ajustées sur l'IMC à 2 mois. La catégorie des enfants allaités au moins 9 mois (et jusqu'à 36 mois pour une partie d'entre eux) permet de mettre en évidence que ce rattrapage n'a lieu qu'après l'arrêt de l'allaitement (et n'est donc pas visible sur l'IMC à 1 an).

Pour l'âge au début de la diversification alimentaire, les comparaisons sont plus difficiles, les profils identifiés dans EDEN mêlant à la fois la durée de l'allaitement et la diversification alimentaire. Néanmoins, dans l'analyse qui isole la part de l'allaitement des profils ACP, il ne semble pas que la diversification alimentaire soit associée aux mesures anthropométriques ou à leur variation jusqu'à 5 ans. Dans l'étude ELFE, l'âge à la diversification est, chez les garçons, associé à l'IMC à 1 an, mais cette association ne persiste pas aux âges ultérieurs.

Dans l'étude ELFE, les analyses réalisées à partir des groupes identifiés par CAH ou des profils identifiés par ACP permettent d'interpréter plus précisément la contribution de chacune des dimensions de l'alimentation précoce. Par exemple, pour une même durée d'allaitement (intermédiaire), nous avons constitué des groupes qui diffèrent selon le moment de la diversification alimentaire (intermédiaire ou tardive). Ces deux groupes ayant des IMC comparables entre 1 et 5 ans, la diversification alimentaire

tardive ne semble pas avoir d'effet spécifique sur la croissance. Pour la diversification alimentaire précoce, les résultats sont plus complexes. En effet, seuls les enfants du groupe combinant une diversification globalement précoce et une introduction précoce du lait de vache ont un IMC plus élevé entre 1 et 5 ans, ce qui pourrait suggérer un effet spécifique de la consommation de lait de vache. Cependant, le profil ACP caractérisé principalement par l'âge d'introduction du lait de vache n'est pas associé à l'IMC des enfants entre 1 et 5 ans, ce qui contredit cette hypothèse. Chez les enfants qui ont un âge de diversification intermédiaire, le fait d'avoir un allaitement long est associé à un IMC à 1 an plus faible que ceux avec une durée intermédiaire d'allaitement, ce qui est en faveur d'un effet propre de l'allaitement. L'analyse avec les profils d'ACP permet d'interpréter les associations avec l'alimentation précoce « indépendamment » des autres pratiques puisque les modèles prenaient en compte simultanément tous les profils. En revanche l'analyse avec les groupes identifiés par CAH permet un raisonnement quasiment inverse : les associations retrouvées prennent en compte la dépendance entre les pratiques puisque les groupes sont homogènes pour les pratiques de l'intitulé du groupe.

Concernant le pic d'adiposité, les deux études mettent en évidence des résultats assez similaires, avec une association positive entre la durée de l'allaitement et l'âge au pic, mais pas de lien avec l'âge à la diversification alimentaire.

Concernant le rebond d'adiposité, il existe des différences notables entre les deux cohortes. En effet dans l'étude EDEN, chez les filles, la durée de l'allaitement est associée positivement à l'âge au rebond et chez les garçons, une diversification plus tardive était associée à un rebond plus tardif. Dans l'étude ELFE, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la durée de l'allaitement ou l'âge à la diversification alimentaire et l'âge au rebond d'adiposité.

### 2. Lien avec les données de la littérature

La littérature scientifique met en évidence des associations entre l'allaitement et un risque de surpoids ou d'obésité plus faible dans l'enfance ou à l'âge adulte (Horta et al., 2015b). Dans la mesure où une croissance précoce rapide est associée à un risque de surpoids à l'adolescence plus élevé (Botton et al., 2008), nos résultats pourraient être en accord avec cette méta-analyse, car nous mettons en évidence un IMC plus faible à 1 an chez les enfants allaités plus longtemps. Néanmoins, dans les deux études, il existe une croissance plus importante chez les enfants allaités après l'arrêt de l'allaitement, avec un rattrapage de la croissance aboutissant même, dans l'étude ELFE, à un IMC à 5 ans plus élevé. Ces résultats, s'ils se confirment à des âges ultérieurs, ne sont donc pas en faveur d'un effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis du surpoids. Ils rejoignent les résultats de l'essai PROBIT concernant la croissance. En effet, dans cet essai, les enfants du groupe ayant reçu l'intervention de promotion de l'allaitement (décrit précédemment) avaient un gain d'IMC plus faible avant 1 an mais plus important entre 2,8 et 8,5 ans et un gain de poids plus élevé jusqu'à 14,5 ans et un IMC plus élevé à 16 ans (Martin et al., 2017). Par ailleurs, l'IMC à 11,5 ans était plus élevé chez les enfants allaités plus de 6 mois comparés à ceux allaités moins de 3 mois (Martin et al., 2013) de même l'IMC à 16 ans et le risque de surpoids étaient plus importants chez les enfants allaités exclusivement au moins 3 mois (Martin et al., 2017).

Concernant l'âge au début de la diversification, les résultats sont cohérents avec ceux de la littérature (Morgen et al., 2018; Wang et al., 2016): les enfants recevant une alimentation diversifiée plus tôt ont une croissance précoce plus importante (ici IMC à 1 an plus élevé), ces résultats ne sont retrouvés que chez les garçons dans les cohortes EDEN et ELFE.

Concernant le pic d'adiposité, les études sont encore peu nombreuses et les résultats divergent entre les études. Dans les cohortes danoise SKOT et singapourienne GUSTO, la durée de l'allaitement était associée négativement à l'âge au pic d'adiposité (Aris et al., 2017; Jensen et al., 2015). Dans la cohorte

## Chapitre IV. Pratiques d'alimentation précoce et croissance de l'enfant

américaine Project Viva, la durée de l'allaitement n'était pas associée à l'âge au pic d'adiposité (Aris et al., 2018). Enfin, dans la cohorte britannique ALSPAC (Wu et al., 2020), une longue durée d'allaitement était associée à un pic d'adiposité plus tardif mais uniquement chez les enfants avec une susceptibilité génétique à l'obésité élevée.

Concernant l'âge au rebond d'adiposité, les résultats de l'étude EDEN sont cohérents avec le reste de la littérature sur le sujet où la durée de l'allaitement est associée positivement à l'âge au rebond dans une cohorte australienne et une cohorte américaine (Aris et al., 2018; Chivers et al., 2010). En revanche, dans ELFE nous retrouvons peu d'associations entre les variables d'alimentation précoce et l'âge au rebond. De plus, une cohorte suédoise retrouvait qu'une longue durée de l'allaitement était associée à un âge au rebond plus tardif chez les enfants de mères suédoises mais à un âge au rebond plus précoce chez les enfants de mères migrantes (Besharat Pour et al., 2017). Il serait intéressant de regarder s'il existe un effet modérateur de l'origine géographique des parents sur ces associations dans l'étude ELFE qui présente plus de variabilité sur cet aspect.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude qui se soit intéressée au lien entre la consommation de céréales infantiles et la croissance des enfants. Dans l'étude ELFE, cette pratique est associée à des IMC plus faibles entre 1 et 5 ans. Dans la mesure où cette association est amoindrie par la prise en compte de l'IMC à 2 mois, il est possible que cette association soit expliquée en partie par le phénomène de causalité inverse. Ainsi, cette pratique serait favorisée chez les enfants ont une corpulence plus faible afin de stimuler leur croissance. En effet, les enfants du premier quartile de ce profil (ayant une faible adhérence) avaient un IMC à 2 mois plus élevé que ceux du dernier quartile ( $IMC_{Q1}=16,01$  versus  $IMC_{Q4}=15,88$ ,  $p=0,001$ ). Néanmoins, nos résultats montrent que cette stratégie ne permet pas de normaliser leur IMC par rapport au reste de la population.

## V. Conclusion

Les travaux menés en parallèle dans les cohortes de naissance EDEN et ELFE confirment qu'un allaitement prolongé est associé à un IMC plus faible dans la 1<sup>ère</sup> année de vie et un pic d'adiposité plus tardif. Néanmoins, cette croissance plus lente dans les premiers mois de vie semble être suivie d'un rattrapage après l'arrêt de l'allaitement, qui se traduit, dans la cohorte ELFE par un IMC plus élevé à l'âge de 5 ans.

Concernant la diversification alimentaire, l'âge du début de celle-ci ne semble pas associé linéairement à la croissance jusqu'à 5 ans. Cependant, une diversification précoce est associée à un IMC plus important entre 1 et 5 ans.

- Les associations entre l'allaitement et la croissance semblent plus importantes chez les filles. A l'inverse, l'âge au début de la diversification semble être plus associé à la croissance chez les garçons.
- Un allaitement plus long est associé à une croissance précoce plus faible, mais les associations retrouvées avec la croissance plus tardive ne sont pas en faveur d'un effet protecteur vis-à-vis du surpoids.
- Une diversification alimentaire précoce est associée à un IMC plus élevé entre 1 et 5 ans.
- Les approches qui permettent de considérer l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année de manière globale et la confrontation de leurs liens avec les événements de santé peuvent donner des pistes sur les dimensions de l'alimentation qui jouent un rôle dans les associations mises en évidence.

# Chapitre V. Teneur en protéines des préparations infantiles et croissance précoce

---

## Valorisations scientifiques associées à ce chapitre

---

- **Article publié :**

Received: 27 October 2020 | Revised: 16 February 2021 | Accepted: 26 April 2021  
DOI: 10.1111/jjpo.12803

**ORIGINAL RESEARCH**

Pediatric  
**OBESITY** WILEY

### Early growth according to protein content of infant formula: Results from the EDEN and ELFE birth cohorts

Aurore Camier<sup>1</sup>  | Camille Davisse-Paturet<sup>1</sup> | Pauline Scherdel<sup>1</sup> |  
Sandrine Lioret<sup>1</sup> | Barbara Heude<sup>1</sup> | Marie-Aline Charles<sup>1,2</sup> |  
Blandine de Lauzon-Guillain<sup>1</sup> 

- **Communication orale :**

- Communication orale aux *Journées Francophones de Nutrition* en novembre 2020.  
« Croissance précoce en fonction de la teneur en protéines des préparations infantiles  
: résultats des cohortes EDEN et ELFE ».

### I. Introduction

Comme cela a été mentionné dans l'introduction, une des hypothèses pour expliquer l'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de surpoids ou d'obésité repose sur la teneur en protéines du lait maternel par rapport aux préparations infantiles. En effet, la teneur en protéines du lait maternel est largement inférieure à celle retrouvée dans les préparations infantiles (Bartok & Ventura, 2009; Gunnarsdottir & Thorsdottir, 2003). Des essais contrôlés randomisés ont montré que la consommation de préparations infantiles avec une faible teneur en protéines était associée à une croissance plus faible dans les 2 premières années de vie par rapport à la consommation de préparations infantiles avec une teneur élevée en protéines (Koletzko et al., 2009; Patro-Golab et al., 2016). De plus, des études montrent qu'un apport élevé en protéines au début de la vie est associé à un risque plus important de rebond d'adiposité précoce et d'obésité future (Gunnarsdottir & Thorsdottir, 2003; A. Gunther et al., 2007; Gunther et al., 2006; Rolland-Cachera et al., 2016; Rolland-Cachera et al., 1995).

La teneur en protéines dans les préparations infantiles est strictement encadrée par la réglementation européenne. La publication des résultats de l'essai CHOP en 2009 (Koletzko et al., 2009) a abouti à des modifications importantes dans la teneur en protéines des préparations infantiles, y compris en termes réglementaires, avec un abaissement des teneurs maximales en protéines (European Commission, 2006, 2015) puis des teneurs minimales (European Commission, 2018). Ces modifications dans l'offre des préparations infantiles étant déjà perceptibles entre les cohortes EDEN et ELFE, l'analyse combinée des données des deux cohortes nous offre l'opportunité unique de tester, en conditions réelles d'utilisation, l'impact d'une large gamme de teneurs en protéines dans les préparations infantiles sur la croissance des enfants.

## II. Résumé de l'article

Ce chapitre repose sur l'analyse combinée des données des cohortes EDEN et ELFE. Nous avons essayé de nous rapprocher le plus possible des conditions de l'essai randomisé CHOP.

Les enfants nourris exclusivement avec des préparations infantiles depuis l'âge de 1 mois (n=2574) ont été pris en compte dans les analyses. Un groupe de référence externe composé de 3272 enfants exclusivement allaités pendant au moins 3 mois a également été considéré.

Pour les préparations infantiles, la teneur en protéines a été classée en 5 groupes : très faible teneur (<2,0 g/100 kcal), faible teneur (2,0-2,1 g/100 kcal), teneur intermédiaire (2,1-2,5 g/100 kcal), teneur élevée (2,5-2,8 g/100 kcal), teneur très élevée ( $\geq 2,8$  g/100 kcal). Les deux groupes extrêmes (<2,0 g/100 kcal, >2,8 g/100 kcal) ont été choisis pour se rapprocher le plus possible des deux teneurs en protéines utilisées dans l'essai CHOP (1,77 g/100 kcal et 2,9 g/100 kcal) tout en conservant une taille d'échantillon suffisante. De plus, le seuil de 2,0 g/100 kcal correspond au seuil en dessous duquel les industriels devaient apporter la preuve de l'adéquation de la préparation infantile à l'alimentation des nourrissons, selon la réglementation en vigueur au moment des études EDEN et ELFE (European Commission, 2006). Un autre seuil a été fixé à 2,5 g/100 kcal car il s'agit de la teneur maximale autorisée en protéines, dans la réglementation en vigueur depuis 2020 (European Commission, 2015). Enfin, le seuil de 2,1 g/100 kcal pour séparer les teneurs intermédiaires (2,0-2,5 g/100 kcal) en deux groupes distincts a été choisi arbitrairement pour avoir une gradation plus fine de l'échelle de teneurs de protéine des préparations pour nourrissons et constituer des échantillons de tailles comparables.

Les associations entre la teneur en protéines des préparations infantiles consommées à 4 mois et les z-scores du poids-pour-l'âge, de la taille-pour-l'âge et de l'IMC-pour-l'âge à 6, 12 et 18 mois ont été analysées à l'aide de modèles de régression linéaire ajustés sur les principaux facteurs de confusion.

## Chapitre V. Teneur en protéines des préparations infantiles et croissance précoce

Nos résultats confirment un abaissement de la teneur moyenne en protéines des préparations infantiles consommées à 4 mois entre 2003-2006 et 2011 : de 2,4 g/100 kcal en 2003-2006, dans la cohorte EDEN, à 2,0 g/100 kcal en 2011, dans la cohorte ELFE.

Chez les enfants nourris avec des préparations infantiles, la teneur en protéines de la préparation infantile consommée à 4 mois était associée positivement aux z-scores de poids, de taille et d'IMC jusqu'à 18 mois. Par ailleurs, les nourrissons du groupe « allaitement exclusif » présentaient des z-scores de taille et de poids (mais pas d'IMC) inférieurs à ceux des nourrissons nourris avec des préparations infantiles quelle que soit la catégorie de teneur en protéines étudiée.

### III. Article publié

# Early growth according to protein content of infant formula: Results from the EDEN and ELFE birth cohorts

Aurore Camier<sup>1</sup>  | Camille Davaisse-Paturet<sup>1</sup> | Pauline Scherdel<sup>1</sup> |  
Sandrine Lioret<sup>1</sup> | Barbara Heude<sup>1</sup> | Marie-Aline Charles<sup>1,2</sup> |  
Blandine de Lauzon-Guillain<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, Paris, France

<sup>2</sup>Unité mixte Inserm-Ined-EFS ELFE, Ined, F-75020, Paris, France

## Correspondence

Aurore Camier, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier | Bâtiment Leriche, 1er étage | 94807 Villejuif cedex, Paris, France.  
Email: aurore.camier@inserm.fr

## Funding information

Agence Nationale de la Recherche, Grant/Award Number: ANR-19-CE36-0008; Institut de Recherche en Sante Publique, Grant/Award Number: HEUDE-AAP16-PREV-24

## Summary

**Background:** In several systematic reviews, rapid weight gain in early life has been related to increased risk of later obesity. In line with this finding, the “early protein hypothesis” suggests that reducing early protein intake is a potential lever for obesity prevention.

**Objective:** To determine whether the variability of protein content of infant formula used in France over the period 2003-2012 is significantly associated with early growth in children.

**Methods:** A pooled sample of infants from the EDEN (Etude des Déterminants pré et postnataux de la santé et du développement de l'Enfant) mother-child cohort (born in 2003-2006) and the ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) birth cohort (born in 2011) ( $n_{\text{total}} = 5846$ ) was used. Protein content of the infant formula received at 4 months was classified into five groups. Associations between protein content (or breastfed status) at 4 months and weight-, length- and BMI-for-age z-scores at 6, 12 and 18 months were analysed by multivariable linear regression.

**Results:** This analysis showed a positive association between protein content and weight-, length- and BMI-for-age z-scores at 6 months and only for weight-for-age at 12 months. At 6 months, as compared with the intermediate protein-content group (2.1-2.5 g/100 kcal), infants receiving very-high protein content ( $>2.8$  g/100 kcal) had higher BMI-for-age z-score and those from the very-low protein-content group ( $<2.0$  g/100 kcal) had lower BMI-for-age z-score. Exclusively breastfed infants had lower length and weight z-scores than formula-fed infants at any age.

**Conclusions:** Our findings show a positive association, under real conditions of use, between protein contents in infant formula still on the market and weight-, length- and BMI-for-age z-scores from 6 to 18 months.

## KEYWORDS

early growth, infant formula, protein content

## 1 | INTRODUCTION

From the developmental origins of health and disease (DOHaD) theory, multiple factors or exposures from preconception through early

life are now recognized to affect the risk of later non-communicable diseases, such as obesity or cardiovascular diseases.<sup>1</sup> Rapid weight gain in early life (before 2 years of age) has been related to increased risk of later obesity in many studies assessed in different systematic

reviews<sup>2-5</sup> and infant feeding practices may have an important role in these growth trajectories.<sup>6</sup>

A recent systematic review suggests that exclusive and longer breastfeeding duration is associated with slower growth rates.<sup>7</sup> This potential effect of breastfeeding on growth might be mediated by the lower protein content found in breast milk.<sup>8</sup> Evidence suggests an effect of the amount of protein in early life on growth, also called the early protein hypothesis,<sup>8</sup> put forward by Rolland-Cachera.<sup>9</sup> The hypothesis suggests that high early protein intake stimulates the secretion of insulin and insulin-like growth factor I, which can enhance early growth (more so for ponderal than linear growth), and adipogenic activity, which increases the risk of obesity in later life.<sup>10</sup> In animal studies, high protein supply leads to increased adult body fat deposition and adult weight.<sup>10</sup> The plausibility of this mechanism is reinforced by breast milk featuring lower protein content than infant formula (IF)<sup>11,12</sup> and breastfed infants showing lower early growth than non-breastfed infants.<sup>13-15</sup>

Several randomized controlled trials (RCTs) have been conducted to investigate this hypothesis in full-term healthy infants.<sup>16</sup> The European Childhood Obesity Project (CHOP) trial is the largest population-based RCT ever implemented on the topic. It showed that consumption of IF with low protein content (1.77 g/100 kcal) was associated with lower weight, weight-for-length and BMI up to 2 years (closer to the anthropometric measurements of breastfed infants) as compared with consumption of IF with high protein content (2.90 g/100 kcal).<sup>17</sup> These results have led to a lowering of the maximum level of protein content allowed in European regulations (3 g/100 kcal to 2.5 g/100 kcal for infant and follow-on formulas).<sup>18,19</sup>

This new regulation officially went into force in February 2020 but has been progressively implemented by the food industry since the publication of the CHOP trial results in 2009.

In this context, the aim of this paper was to determine the association between protein content of IF and child's growth up to 18 months, under real conditions of use, by using pooled data from two birth cohorts launched in France before and after major changes in landscape of formula availability on protein content.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study design

The analyses were based on the pooled sample from the Etude des Déterminants pré et postnataux de la santé et du développement de l'Enfant (EDEN) mother-child cohort and the Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE) birth cohort, both carried out in France.

The EDEN mother-child cohort enrolled 2002 pregnant women attending their prenatal visit before 24 weeks' gestation at Nancy and Poitiers university hospitals between 2003 and 2006.<sup>20</sup> Exclusion criteria were multiple pregnancies, diabetes history, French illiteracy and a planned move outside the region in the next 3 years. Gestational age at birth was not a selection criterion. Informed written

consent from the parents was obtained at enrolment, and consent for the child was obtained from both parents after the child's birth. The study received approval from the ethics committee (CCPPRB) of Kremlin Bicêtre on December 12, 2002 and from the Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL), the French data privacy institution.

The study ELFE is a nationwide birth cohort, including 18 329 children born in 2011 in a random sample of 349 maternity units from mainland France.<sup>21</sup> Inclusion criteria were singleton or twins born after 33 weeks' gestation to mothers aged  $\geq 18$  years and not planning to move outside of metropolitan France in the next 3 years. 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 (CNIL) and the National Statistics Council.

## 2.2 | Variables

### 2.2.1 | Protein exposition

In the EDEN study, data on infant feeding were collected at 4-, 8- and 12-month follow-ups. From these questionnaires, as previously described,<sup>22</sup> any breastfeeding duration and age at IF introduction were calculated. At the same follow-ups, infant diet was assessed by food records on three non-consecutive days (two weekdays and one weekend day) when the infant was not sick.<sup>23</sup> The information on infant diet extracted from these records included daily intake of each food (grams or millilitres), as well as the name and brand of all IF consumed during this period. Nutrient intake was then calculated based on two food composition databases: one specific to ready-prepared baby foods from the 2005 French baby foods industry group (SFAE) (not published) and one for common foods from the 2006 French Observatory of Food Nutritional Quality (CIQUAL).<sup>24</sup> Protein intake from IF, as well as protein intake from complementary foods (CFs), was calculated only for formula-fed infants because protein intake from breast milk was not assessed in breast-fed infants.

In the ELFE study, data on infant feeding were collected during the face-to-face interview during the maternity stay, by telephone interview at the 2-month and 1-year interview, and by internet/paper questionnaire each month from 3 to 10 months after delivery. Up to 10 months, parents reported at each follow-up the mode of feeding (breast or formula milk), the name and brand of the IF used when relevant,<sup>25</sup> the daily number of bottles fed and the average quantity consumed by the infant at each bottle feeding. From these data, any breastfeeding duration and age at IF introduction were also calculated as previously described.<sup>26</sup>

In both cohorts, the nutritional composition of all infant or follow-on formulas used within the first year was collected. Those

details allow to determine the protein content for each IF, expressed in grams of protein per 100 kcal (g/100 kcal) and characterized a given IF. All IF were classified into five groups according to their protein content. The two extreme groups (<2.0 g/ 100 kcal, >2.8 g/100 kcal) were formed to get as close as possible to the protein content of the IF in the CHOP trial (1.77 g/ 100 kcal and 2.9 g/100 kcal), with sufficient sample size. For the group with the lowest protein content, the cut-off was fixed at 2.0 g/ 100 kcal as the suitability of IF with protein content <2 g/100 kcal had to be demonstrated in the European regulation rule in force up to 2020. Another cut-off was fixed at 2.5 g/ 100 kcal as this is the upper limit of protein content in the European regulation rule in force from 2020. Finally, IF with intermediate protein content (2.0-2.5 g/ 100 kcal) were divided into two groups with comparable sample size. The five-category classification was then defined as followed: very-low protein content (<2.0 g/100 kcal), low protein content (2.0-2.1 g/100 kcal), intermediate protein content (2.1-2.5 g/100 kcal), high protein content (2.5-2.8 g/100 kcal) and very high protein content ( $\geq 2.8$  g/100 kcal). The protein content constituted the exposition in the main analysis.

## 2.2.2 | Anthropometric and growth variables

In the EDEN study, at each clinical examination (birth, 1, 3 and 5 years), the child's weight and length were measured. At each follow-up (4, 8 and 12 months, 2, 3, 4 and 5 years), weight and length data were collected from self-administered questionnaires and clinical visits when reported by health professionals in the child's health booklet.

In the ELFE study, birth anthropometric measurements were collected from the paediatric medical file. After discharge from the maternity ward, the child's weight and length were collected during phone interviews. During the 2-month interview, parents were asked to report the measurements indicated in the child's health booklet by health professionals for the first and second medical appointments after birth. During the 12- and 24-month interviews, parents reported the measurements indicated in the child's health booklet for the 4-month and 9-month medical appointments. During the 24-month interview, they reported any measurements indicated in the child's health booklet that occurred between 9 and 16 months and between 17 and 24 months.

In both cohorts, individual growth curves for weight and length were predicted by using the Jenss growth curve model as previously described.<sup>27</sup> This method allows for calculating parameters for individual growth patterns, such as weight, length and thus body mass index (BMI). Then z-scores for these predicted values were calculated, based on French standards.<sup>28</sup> In the present study, we used the predicted anthropometric values and French z-scores at 1, 6, 12 and 18 months.

## 2.2.3 | Other variables

In both cohorts, at baseline, we collected paternal BMI (kg/m<sup>2</sup>) and maternal pre-pregnancy BMI (kg/m<sup>2</sup>), maternal age (years), maternal

education level (less than high school diploma, high school diploma, 2-year university degree, at least 3-year university degree), parity (first child, second child or more), maternal smoking during pregnancy (non-smoker, smoker), child's sex (girl, boy), gestational age (weeks), region of residence and size of maternity unit.

## 2.3 | Statistical analyses

Comparisons between excluded and included subjects were conducted with chi-square tests for categorical variables and student tests for continuous variables. Exposure to protein content of IF was considered a five-category variable to facilitate comparison with RCT data and also as a continuous variable. Unlike in RCTs, in real conditions of use as in cohort study, an infant may be exposed to several protein contents of IF along with IF changes. Using monthly repeated data between age 2 and 10 months for the ELFE study, we assessed the stability of exposure to IF protein content throughout the first year. We used the group-based trajectory method<sup>29</sup> to identify longitudinal trajectories considering all infants with at least two IF protein contents available regardless of the main milk feeding ( $n = 8724$ ) (PROC TRAJ procedure, SAS software). Four trajectories of IF protein content were identified from age 2 to 10 months (Figure S1): low trajectory (1.85 to 1.95 g/100 kcal) with 28.6% of the population, intermediate trajectory (2.05 g/100 kcal at 2 months to 2.15 g/100 kcal at 10 months) with 52.7% of the population, high trajectory (2.35 to 2.45 g/100 kcal) with 8.9% of the population and ascendant trajectory (2.10 g/100 kcal at 2 months to 2.75 g/100 kcal at 9 months) with 9.8% of the population. More than 90% of the population used IF with a relatively stable protein content between 2 and 10 months.

These preliminary analyses supported the choice to consider protein content of IF at a given month as a proxy for protein content of IF during first months of life. We considered the 4-month IF protein content because it was the earliest common value for IF protein content in both cohorts. Associations between IF protein content at 4 months and growth at 6, 12 and 18 months were tested by multivariable linear regressions. Potential confounding factors were identified from the literature and selected with the Direct Acyclic Graph method: all models were adjusted for parental characteristics (maternal age, maternal education level, parity, smoking status, pre-pregnancy maternal BMI and paternal BMI) and infant characteristics (sex, the studied growth parameter at 1 month). All models were also adjusted for variables related to study design (region of residence, size of maternity unit).

Secondary analysis considered IF protein content as a linear variable.

All analyses were performed with SAS v9.4.<sup>30</sup>  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## 2.4 | Sensitivity analyses

A sensitivity analysis was run after excluding infants born small for gestational age (SGA) or large for gestational age (LGA) ( $n = 4813$ ).

We hypothesized that because of their different antenatal growths, SGA and LGA infants may have also different post-natal growths.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Participants

Among the 2002 infants included in the EDEN study and the 18 329 infants included in the ELFE study, infants born pre-term or from multiple pregnancies were not considered in the present study because of specific issues regarding both diet and post-natal growth (Figure 1). To have similar inclusion criteria as in the CHOP trial, we included in our formula-fed group only infants who had been breastfed for <1 month, and in our breast-fed group those who consumed no formula milk up to age 3 months. Of the latter, infant without data on post-natal growth, so as those without enough details on the IF used at 4 months or with missing data on confounding factors were also excluded, thus leading to a final sample of 5846 infants: 2574 formula-fed and 3272 breast-fed infants.

#### 3.2 | Population description

The characteristics of the population are presented in Table 1. Infants exclusively breastfed at 3 months represented 56.0% of our population. Among formula-fed infants ( $n = 2574$ , 44.0%), the mean IF protein content was 2.1 (0.2) g/100 kcal.

As compared with infants included in the present analysis, those excluded were born to younger mothers (30 vs. 31 years,  $P < 0.001$ ), who were more frequently overweight (19.5% vs. 15.8%,  $P < 0.001$ ) or obese (12.2% vs. 8.1%,  $P < 0.001$ ), smoked during pregnancy (27.0% vs. 15.8%,  $P < 0.001$ ) and had a lower education level (26.8% vs. 46.0% with at least a 3-year university degree,  $P < 0.001$ ). No difference was observed for maternal parity ( $P = 0.26$ ).

#### 3.3 | Temporal evolution of protein content in IF between EDEN and ELFE

The distribution of IF protein content consumed at age 4 months differed between the two cohorts (Table 1). We found a decrease in IF protein content from the EDEN study (2003-2006, mean [SD] content 2.4 [0.3] g/100 kcal) to the ELFE study (2011, mean [SD] content 2.0 [0.2] g/100 kcal). During 2003-2006 (EDEN study), more than 40% of infants received IF with >2.5 g/100 kcal protein, whereas less than 4% of infants in 2011 (ELFE study) received this category of IF. Conversely, more than 75% of infants received IF with <2.1 g/100 kcal protein in the ELFE study as compared with about 25% in the EDEN study.

#### 3.4 | IF protein content and early growth

In general, IF protein content was positively related to weight-for-age z-score at 6, 12 and 18 months among exclusively formula-fed infants

(Figure 2 and Table 2). At 18 months, the association was not significant when IF protein content was considered a five-category variable ( $P = 0.12$ ), but we observed a linear trend, and the association was highly significant when IF protein content was considered a continuous variable ( $P < 0.001$ ). At all ages, exclusively breastfed infants had lower adjusted weight-for-age z-score (Figure 2).

Among exclusively formula-fed infants, adjusted length-for-age z-score at age 6 months was lower for those fed IF with high or very-high protein content than those fed with very-low to intermediate protein content (Figure 2) ( $P = 0.02$ ). When IF protein content was considered a continuous variable, the association was marginally significant ( $\beta$  [95% CI]  $-0.08$  [ $-0.16;0.00$ ],  $P = 0.05$ ). The association was reversed at ages 12 and 18 months, even if it was significant only when considering IF protein content as a continuous variable (0.11 [0.00;0.22],  $P = 0.04$  and 0.12 [0.00;0.24],  $P = 0.04$ , respectively). At all ages, exclusively breastfed infants had lower adjusted length-for-age z-score.

We found significant associations with IF protein content as a categorical variable only at 6 months ( $P < 0.001$ ) (Figure 2). IF protein content was positively associated with BMI-for-age z-scores at 6, 12 and 18 months when protein content was considered continuous (Table 2). Infants exclusively breastfed were significantly different at 6 and 12-months.

#### 3.5 | Sensitivity analyses

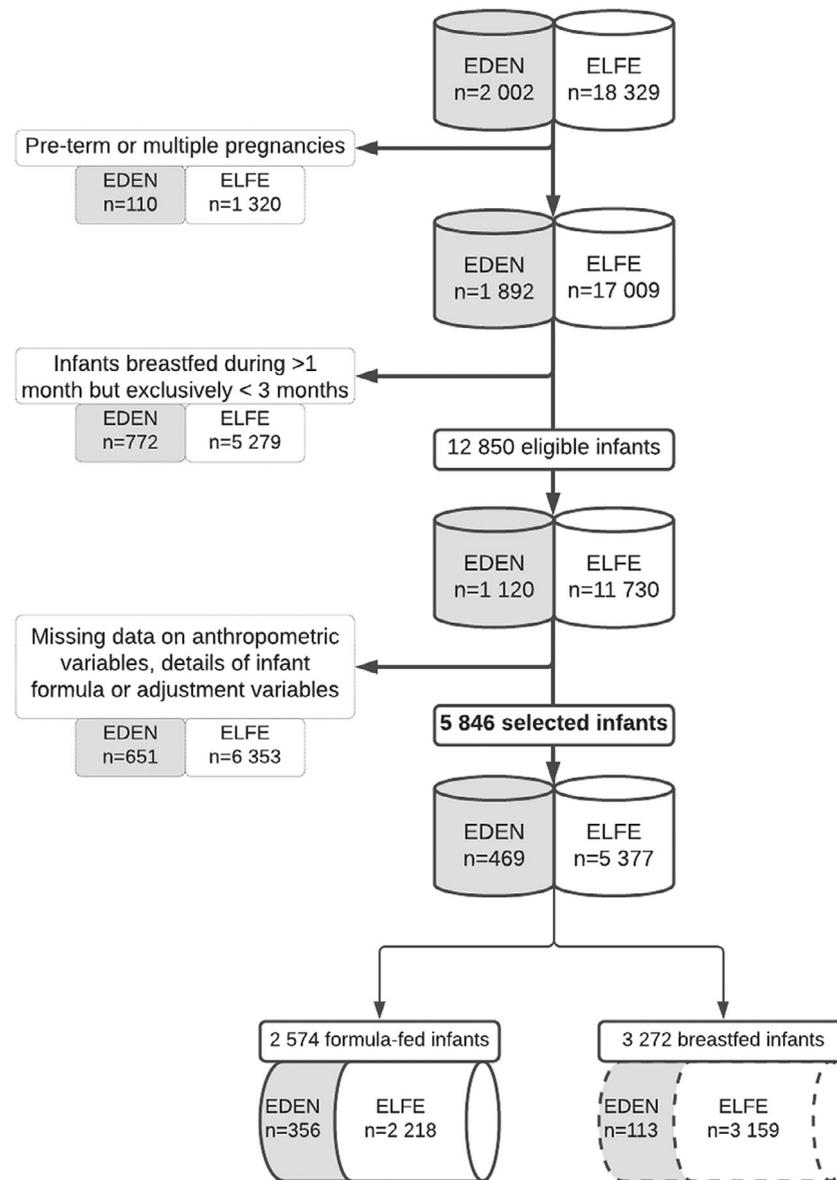
The sensitivity analysis excluding SGA and LGA infants showed similar results as the main analysis (Figure S2).

## 4 | DISCUSSION

This analysis allowed for highlighting the shift that took place between the two cohorts (2003-2006 vs. 2011), with a decrease in IF protein content (2.4-2.0 g/100 kcal). This pooled analysis showed a positive association between IF protein content consumed at 4 months and weight- and BMI-for-age z-scores at 6, 12 and 18 months. Associations between length-for-age and protein content were less consistent. Weight-, length- and BMI-for-age z-scores were lower for exclusively breastfed infants than exclusively formula-fed infants, even those from the very-low protein-content group, except for BMI at 18 months.

Much of the evidence for the influence of protein content in infant or follow-on formulas are from RCTs. Most RCTs investigated preterm or low-birth-weight infants.<sup>31,32</sup> Among those carried out in healthy full-term infants,<sup>16,17,33,34</sup> the CHOP trial, which was the largest, compared two formulas with different protein contents (low protein content: 1.77 g/100 kcal for IF and 2.2 g/100 kcal for follow-on formula, vs high protein content: 2.9 and 4.4 g/100 kcal). Infants were recruited during the first 8 weeks of life in five European countries. Formula-fed infants ( $n = 1090$ ) had to be breastfed for <8 weeks, and breastfed infants ( $n = 589$ ) had to be exclusively breastfed for the

FIGURE 1 Study flowchart



first 3 months of life. A positive association was highlighted between high protein content and weight, weight-for-length and BMI up to 2 years of life,<sup>17</sup> greater fat mass at age 2 years and excessive body fat at age 6 years,<sup>35</sup> and higher BMI and greater risk of having obesity at 6 years.<sup>36</sup> Our observational findings agree with those from this large RCT. In contrast to the CHOP trial, the BeMIM trial found higher weight-for-length z-scores in infants fed a formula with low protein content (1.89 g/100 kcal) as compared with infants fed 2.2 g/100 kcal protein during the intervention time (up to 120 days),<sup>33</sup> but no difference was observed at age 4 years.<sup>37</sup> However, the range of protein content considered in this trial was lower than in the CHOP trial or in our study. Moreover, the formula with reduced protein content was also enriched in long-chain polyunsaturated fatty acids, so a formal comparison between the two IFs is impossible. In a review conducted in 2015,<sup>16</sup> only RCTs with large differences in protein content (65-70% difference) found discrepancies in growth. If lowering IF

protein content is promising for the prevention of overweight, more studies are needed to assess the long-term effects.<sup>38</sup>

A few cohort studies investigated the effect of early protein intake and growth in childhood, and most considered protein intake from CF at later ages.<sup>39,40</sup> The generation R cohort<sup>39</sup> highlighted a positive association between protein intake at 1 year, assessed by a food-frequency questionnaire, and BMI at 6 years. The association appeared to be driven by fat mass index more than a fat-free mass index and was stronger in girls than boys. Similar findings were found in the Dortmund Nutritional and Longitudinally Designed (DONALD) study,<sup>40</sup> examining daily protein intake from 6 to 24 months and BMI or fat mass at age 7 years. In this study, the association was significant only when considering protein intake from 12 months (and not 6 months). We found no association between protein intake from CF and anthropometric variables, which may be explained because CF at 4-months contributes little to total protein intakes.

**TABLE 1** Study sample characteristics

|   | Pooled sample (n = 5846) | EDEN (n = 469) | ELFE (n = 5377) |
|---|--------------------------|----------------|-----------------|
| <b>Maternal characteristics</b>                           |                          |                |                 |
| Age at delivery, years                                    | 31 (5)                   | 30 (5)         | 32 (5)          |
| <b>Education level</b>                                    |                          |                |                 |
| Less than high school diploma                             | 4.2% (247)               | 26.9% (126)    | 2.3% (121)      |
| High school diploma                                       | 25.7% (1501)             | 19.4% (91)     | 26.2% (1410)    |
| 2-year university degree                                  | 24.1% (1410)             | 22.6% (106)    | 24.3% (1304)    |
| At least 3-year university degree                         | 46% (2688)               | 31.1% (146)    | 47.3% (2542)    |
| Smoker during pregnancy                                   | 15.8% (922)              | 25.2% (118)    | 15% (804)       |
| Primiparous   | 43.7% (2554)             | 61% (286)      | 42.2% (2268)    |
| <b>BMI before pregnancy</b>                               |                          |                |                 |
| <18.5 kg/m <sup>2</sup>                                   | 6.6% (385)               | 6% (28)        | 6.6% (357)      |
| 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup>                               | 69.5% (4064)             | 65.7% (308)    | 69.9% (3756)    |
| 25-29.9 kg/m <sup>2</sup>                                 | 15.8% (922)              | 19.8% (93)     | 15.4% (829)     |
| ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>                                    | 8.1% (475)               | 8.5% (40)      | 8.1% (435)      |
| <b>Child's characteristics</b>                            |                          |                |                 |
| <b>Weight-for-gestational-age at birth</b>                |                          |                |                 |
| Small for gestational age                                 | 7.3% (420)               | 7.9% (37)      | 7.2% (383)      |
| Adequate for gestational age                              | 83.2% (4813)             | 84.7% (397)    | 83.1% (4416)    |
| Large for gestational age                                 | 9.5% (551)               | 7.5% (35)      | 9.7% (516)      |
| Exclusively breastfed                                     | 56.0% (3272)             | 24.1% (113)    | 58.8% (3159)    |
| Formula-fed infants                                       | 44.0% (2574)             | 75.9% (356)    | 41.2% (2218)    |
| Mean weight at 1 month, g                                 | 4238 (438)               | 4071 (481)     | 4253 (431)      |
| Mean length at 1 month, mm                                | 538 (18)                 | 534 (22)       | 539 (17)        |
| <b>Specific formula-fed infant's characteristics</b>      |                          |                |                 |
| Protein content of the IF, g/100 kcal (n = 2574)          | 2.1 (0.2)                | 2.4 (0.3)      | 2.0 (0.2)       |
| IF with very-low protein content (<2.0 g/100 kcal)        | 15.6% (910)              | 10.4% (37)     | 39.4% (873)     |
| IF with low protein content (2.0-2.1 g/100 kcal)          | 15.2% (886)              | 14.9% (53)     | 37.6% (833)     |
| IF with intermediate protein content (2.1-2.5 g/100 kcal) | 9.4% (548)               | 32.6% (116)    | 19.5% (432)     |
| IF with high IF protein content (2.5-2.8 g/100 kcal)      | 3.2% (189)               | 31.2% (111)    | 3.5% (78)       |
| IF with very-high protein content (> 2.8 g/100 kcal)      | 0.7% (41)                | 11.0% (39)     | < 0.1% (2)      |

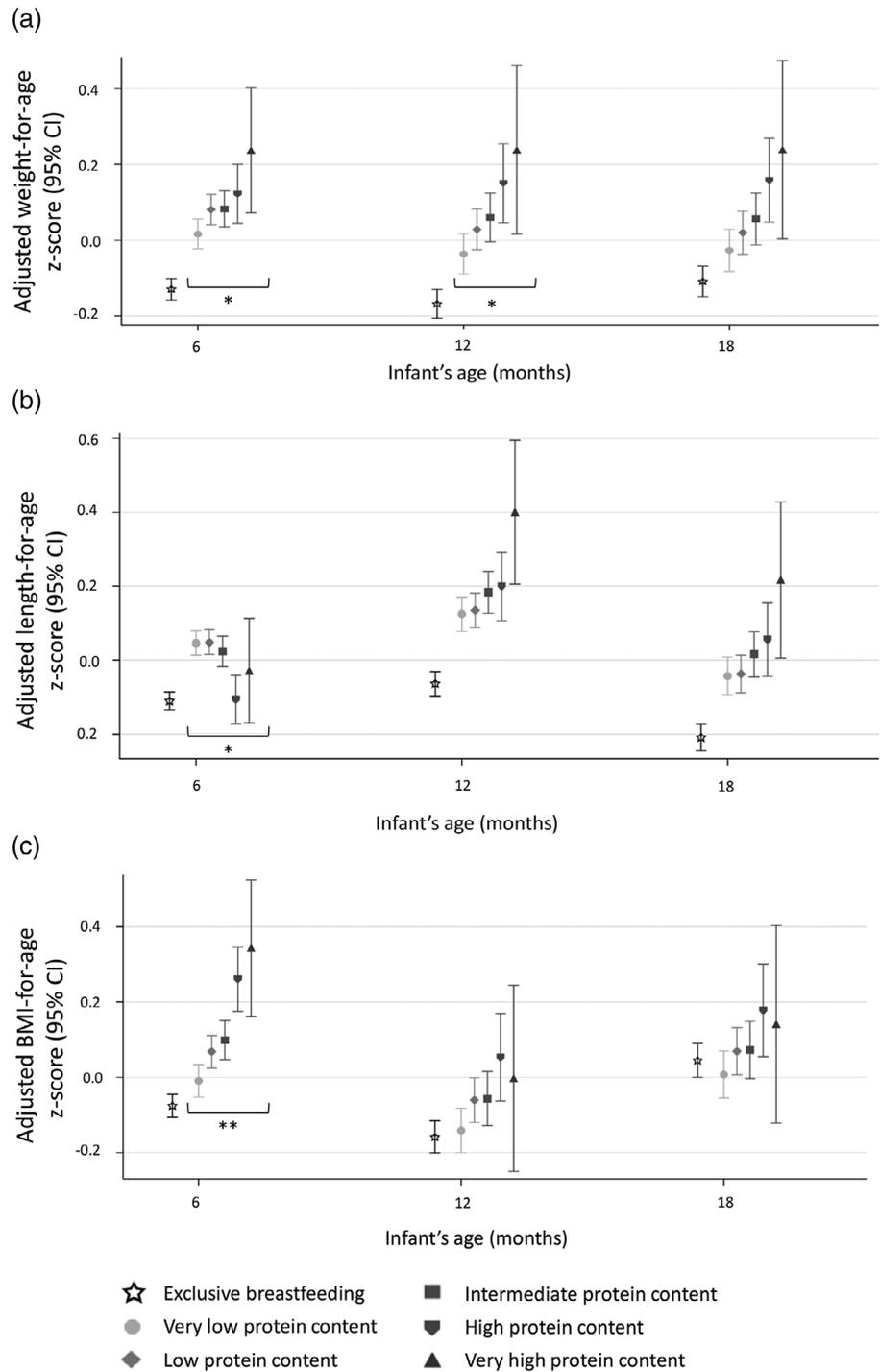
Note: Values are % (n) or mean (SD); BMI, body mass index; IF, infant formula.

This pooled analysis, based on two birth cohorts, offered a unique opportunity to examine a large range of protein content in real conditions of use. In fact, the descriptive statistics underlined a shift in the distribution of IF protein content following the publication of the results from the CHOP trial, even if the new regulation had not yet been officially implemented. In both cohorts, the prospective design limited memory bias, and the monthly data collection in the ELFE study allowed for showing that for most infants, the IF protein content was stable throughout the first year. Therefore, although we only considered the IF reported at age 4 months in the pooled analysis, we assumed that it was a good indicator of the IF protein content throughout the first year. Moreover, the combined analysis between the ELFE and EDEN studies represents a large sample size. However, we were not enabled to

investigate the cohort effect because the distribution of protein contents was correlated to the cohort. Although this was an observational study with structural limitations in causal inference analysis, the opportunity to consider several confounding factors simultaneously and the prospective data collection confirm some results and add nuances and details.

Our findings confirmed the positive association between IF protein content and weight- and BMI-for-age z-scores up to 18 months. Among formula-fed infants, the lowest protein-content group had the lowest anthropometric z-scores, although they remained higher than those for breastfed infants. These results between protein content and child's growth should not lose sight of well-known risk factors of sub-optimal growth, such as family socio-economic position and maternal smoking.<sup>41-43</sup>

**FIGURE 2** Adjusted means of weight-for-age (part A), length-for-age (part B) and BMI-for-age (part C) z-scores according to 4-month feeding groups ( $n = 5846$ ). Exclusively breastfed infants represented by a star ( $n = 3272$ ), formula-fed infants (2574): very-low protein-content group represented by a circle ( $n = 910$ ), low protein-content group represented by a rhombus ( $n = 886$ ), intermediate protein-content group represented by a square ( $n = 548$ ), high protein-content group represented by a pentagon ( $n = 189$ ), very-high protein-content group represented by a triangle ( $n = 41$ ). Values are means (95% CI) adjusted for maternal age, maternal education level, parity, smoking status, pre-pregnancy maternal and paternal BMI, infant's sex, the studied parameter at 1-month and study design variables (living region and maternity size). Differences across formula-fed groups were tested by linear regressions. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$



**TABLE 2** Adjusted associations between 4-month formula protein content and growth parameters from 6 to 18 months, among formula-fed infants ( $n = 2574$ )

|                              | Weight-for-age z-score |             |             | Length-for-age z-score |             |             | BMI-for-age z-score |             |             |
|------------------------------|------------------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|
|                              | 6 months               | 12 months   | 18 months   | 6 months               | 12 months   | 18 months   | 6 months            | 12 months   | 18 months   |
| Protein content (g/100 kcal) | 0.14                   | 0.21        | 0.21        | -0.08                  | 0.11        | 0.12        | 0.25                | 0.19        | 0.18        |
|                              | [0.05;0.23]            | [0.10;0.33] | [0.09;0.33] | [-0.16;0.00]           | [0.00;0.22] | [0.00;0.24] | [0.16;0.34]         | [0.07;0.32] | [0.05;0.32] |
|                              | $P = 0.002$            | $p < 0.001$ | $p < 0.001$ | $p = 0.05$             | $p = 0.04$  | $p = 0.05$  | $P < 0.001$         | $P = 0.003$ | $P = 0.009$ |

Note: Values are  $\beta$  [95% confidence interval] adjusted for maternal age, maternal education level, parity, smoking status, pre-pregnancy maternal and paternal BMI, infant's sex, the studied growth parameter at 1-month and study design variables (living region and maternity size).

## ACKNOWLEDGEMENTS

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, National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE), Direction générale de la santé (DGS, part of the Ministry of Health and Social Affairs), Direction générale de la prévention des risques (DGPR, Ministry for the Environment), Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES, Ministry of Health and Social Affairs), Département des études, de la prospective et des statistiques (DEPS, Ministry of Culture) and 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 receives a government grant managed by the National Research Agency under the "Investissements d'avenir" programme (ANR-11-EQPX-0038).

The EDEN study is supported by the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), French Ministry of Research: Federative Research Institutes and Cohort Programme, INSERM Human Nutrition National Research Programme, and Diabetes National Research Program (through a collaboration with the French Association of Diabetic Patients [AFD]), French Ministry of Health, French Agency for Environment Security (AFSSET), French National Institute for Population Health Surveillance (InVS), Paris-Sud University, French National Institute for Health Education (INPES), Nestlé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), French-speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolism (ALFEDIAM), National Agency for Research (ANR non-thematic programme) and National Institute for Research in Public Health (IRESP: TGIR 2008 cohort in health programme).

The study was funded by an ANR grant (InfaDiet project, grant no.: ANR-19-CE36-0008).

This research benefited from the assistance of the funding partners of the IReSp within the framework of the 2016 General call for projects - Prevention topic (HEUDE-AAP16-PREV-24).

The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing financial interests.

## AUTHORS CONTRIBUTION

**Aurore Camier:** conceptualized and designed the study, conducted part of the statistical analyses, drafted the initial manuscript and approved the final manuscript as submitted, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Camille Davaisse-Paturet, Pauline Scherdel, Sandrine Lioret, Barbara Heude, Marie-Aline Charles, Blandine de Lauzon-Guillain:** designed the data collection instruments, supervised data collection

and data management, conceptualized and designed the study, contributed to the interpretation of the study, reviewed and revised the manuscript, approved the final manuscript as submitted, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

## ORCID

Aurore Camier  <https://orcid.org/0000-0002-0431-4870>

Blandine de Lauzon-Guillain  <https://orcid.org/0000-0001-5887-8842>

## REFERENCES

- Jacob CM, Baird J, Barker M, Cooper C, Hanson M. The importance of a life-course approach to health: chronic disease risk from pre-conception through adolescence and adulthood. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2017.
- Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006;95(8):904-908.
- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ.* 2005;331(7522):929.
- Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev.* 2005;6(2):143-154.
- Zheng M, Lamb KE, Grimes C, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev.* 2018;19(3):321-332.
- Betoko A, Lioret S, Heude B, et al. Influence of infant feeding patterns over the first year of life on growth from birth to 5 years. *Pediatr Obes.* 2017;12(Suppl 1):94-101.
- Patro-Golab B, Zalewski BM, Polaczek A, Szajewska H. Duration of breastfeeding and early growth: a systematic review of current evidence. *Breastfeed Med.* 2019;14(4):218-229.
- Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1502S-1508S.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19(8):573-578.
- Koletzko B, Broekaert I, Demmelmaier H, et al. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. *Adv Exp Med Biol.* 2005;569:69-79.
- Horta B, Bahl R, Martines J, Victora C. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2007.
- Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):30-37.
- Dewey KG. Growth characteristics of breast-fed compared to formula-fed infants. *Biol Neonate.* 1998;74(2):94-105.
- Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, et al. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. World Health Organization working group on infant growth. *Pediatrics.* 1995;96(3 Pt 1):495-503.
- Giugliani ERJ. Growth in exclusively breastfed infants. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(Suppl 1):79-84.
- Abrams SA, Hawthorne KM, Pammi M. A systematic review of controlled trials of lower-protein or energy-containing infant formulas for use by healthy full-term infants. *Adv Nutr.* 2015;6(2):178-188.

17. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1836-1845.
18. COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of September 25, 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). In: Commission E, ed. 2.2.2016. Belgium, Bruxelles: Official Journal of the European Union; 2015.
19. Commission Directive 2006/141/EC of December 22, 2006 On infant formulae and follow-on formulae and amending directive 1999/21/EC text with EEA relevance. In: Commission E, ed. Belgium, Bruxelles: Official Journal of the European Union; 2006.
20. Heude B, Forhan A, Slama R, et al. Cohort profile: the EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):353-363.
21. Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, et al. Cohort profile: the French national cohort of children ELFE: birth to 5 years. *Int J Epidemiol*. 2019;49(2):368-369j.
22. Bonet M, Marchand L, Kaminski M, et al. Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French 'EDEN mother-child' cohort. *Matern Child Health J*. 2013;17(4):714-722.
23. Yuan WL, Nicklaus S, Lioret S, et al. Early factors related to carbohydrate and fat intake at 8 and 12 months: results from the EDEN mother-child cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(2):219-226.
24. ANSES. French food composition table. French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety. <https://ciqual.anses.fr/>.
25. de Lauzon-Guillain B, Davaise-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(1):e12477.
26. Wagner S, Kersuzan C, Gojard S, et al. 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.
27. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA, Group FS. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1760-1768.
28. Heude B, Scherdel P, Werner A, et al. A big-data approach to producing descriptive anthropometric references: a feasibility and validation study of paediatric growth charts. *Lancet Digital Health*. 2019;1(8):e413-e423.
29. Nagin D. *Group-Based Modeling of Development*. Cambridge, MA: Harvard Univ Press; 2005.
30. SAS I, Base SAS. *9.4 Procedures Guide: Statistical Procedures*. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 2013.
31. Tonkin EL, Collins CT, Miller J. Protein intake and growth in pre-term infants: a systematic review. *Glob Pediatr Health*. 2014;1:2333794X14554698.
32. Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD003959.
33. Fleddermann M, Demmelmair H, Grote V, Nikolic T, Trisic B, Koletzko B. Infant formula composition affects energetic efficiency for growth: the BeMIM study, a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2014;33(4):588-595.
34. Liotto N, Orsi A, Menis C, et al. Clinical evaluation of two different protein content formulas fed to full-term healthy infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):59.
35. Totzauer M, Luque V, Escribano J, et al. Effect of lower versus higher protein content in infant formula through the first year on body composition from 1 to 6 years: follow-up of a randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(7):1203-1210.
36. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1041-1051.
37. Fleddermann M, Demmelmair H, Hellmuth C, et al. Association of infant formula composition and anthropometry at 4 years: follow-up of a randomized controlled trial (BeMIM study). *PLoS One*. 2018;13(7):e0199859.
38. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kouwenhoven SM, et al. Protein concentration in Milk formula, growth, and later risk of obesity: a systematic review. *J Nutr*. 2016;146(3):551-564.
39. Voortman T, Braun KV, Kieft-de Jong JC, Jaddoe VW, Franco OH, van den Hooven EH. Protein intake in early childhood and body composition at the age of 6 years: the generation R study. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(6):1018-1025.
40. Gunther AL, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1626-1633.
41. Ballon M, Botton J, Charles MA, et al. Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(9):1671-1679.
42. Ballon M, Botton J, Forhan A, et al. Which modifiable prenatal factors mediate the relation between socio-economic position and a child's weight and length at birth? *Matern Child Nutr*. 2019;15(4):e12878.
43. Nakamura A, Pryor L, Ballon M, et al. Maternal education and offspring birth weight for gestational age: the mediating effect of smoking during pregnancy. *Eur J Public Health*. 2020;30(5):1001-1006.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Camier A, Davaise-Paturet C, Scherdel P, et al. Early growth according to protein content of infant formula: Results from the EDEN and ELFE birth cohorts. *Pediatric Obesity*. 2021;e12803. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12803>

# Early growth according to protein content of infant formula: results from the EDEN and ELFE birth cohorts

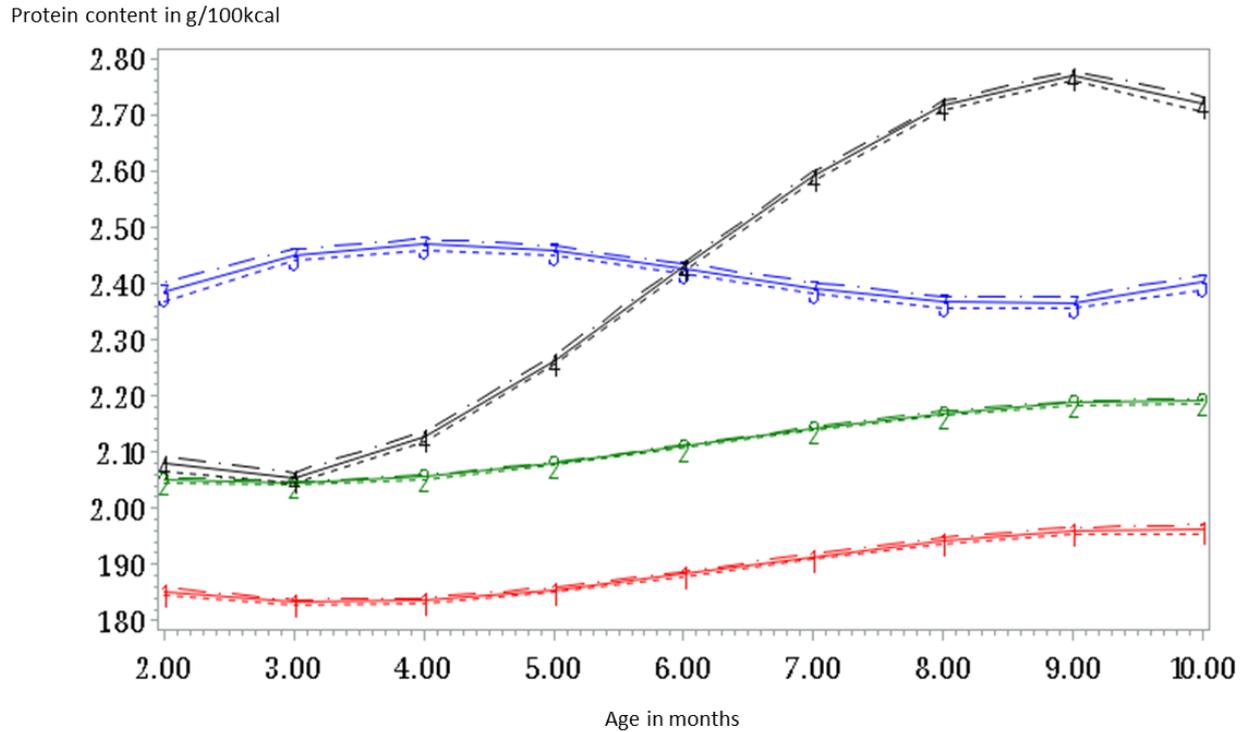
Aurore Camier<sup>1</sup>, Camille Davaisse-Paturet<sup>1</sup>, Pauline Scherdel<sup>1</sup>, Sandrine Lioret<sup>1</sup>, Barbara<sup>1</sup> Heude, Marie-Aline Charles<sup>1,2</sup>, Blandine de Lauzon-Guillain<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Unité mixte Inserm-Ined-EFS ELFE, Ined, F-75020 Paris, France

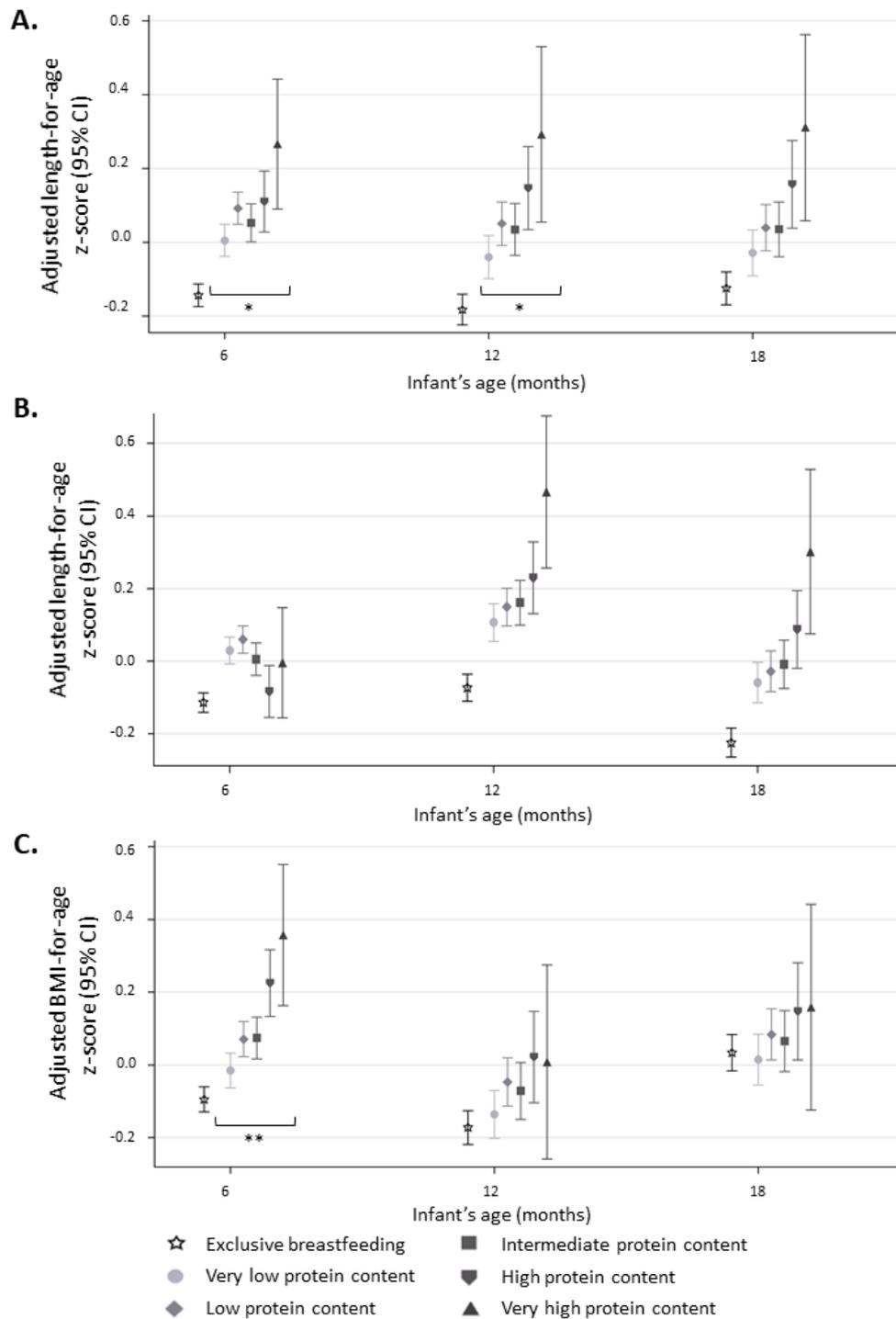
Corresponding author: Aurore Camier,  
[aurore.camier@inserm.fr](mailto:aurore.camier@inserm.fr),  
16 avenue Paul Vaillant-Couturier | Bâtiment Leriche, 1er étage | 94807 Villejuif  
cedex

**Supplementary figure 1.** Infant formula protein-content trajectories between age 2 and 10 months in the ELFE cohort, n=8,724.



\*Trajectory 1 represents 28.6% of infants and is the “low protein content trajectory”, trajectory 2 represents 52.7% of infants and is the “intermediate protein content trajectory”, trajectory 3 represents 8.9% of infants and is the “high protein content trajectory”, trajectory 4 represents 9.8% of infants and is the “ascendant protein content trajectory”.

**Supplementary figure 2.** Adjusted means of weight-for-age (Part A), length-for-age (Part B) and BMI-for-age (Part C) z-scores according to 4-month feeding groups after exclusion of small and large for gestational age (n=4,813).



Exclusively breastfed infants represented by a star (n=2,712), formula-fed infants (2,101): very-low protein-content group represented by a circle (n=733), low protein-content group represented by a rhombus (n=720), intermediate protein-content group represented by a square (n=452), high protein-content group represented by a pentagon (n=161), very-high protein-content group represented by a triangle (n=35).

Values are means (95% CI) adjusted for maternal age, maternal education level, parity, smoking status, pre-pregnancy maternal and paternal BMI, infant's sex, the studied parameter at 1-month, and study design variables (living region and maternity size). Differences across formula-fed groups were tested by linear regressions \*p<0.05, \*\*p<0.001.



#### IV. Analyses supplémentaires

##### 1. Trajectoires de teneur en protéines des préparations infantiles consommées entre 2 et 10 mois

Les données de l'étude ELFE nous ont permis d'identifier des trajectoires de teneurs en protéines entre 2 et 10 mois, comme détaillé dans l'article ci-dessus et de réaliser une analyse supplémentaire sur un sous échantillon de la population. A la place de la teneur en protéines de la préparation infantile consommée à 4 mois, l'appartenance à la trajectoire de teneur a été considérée comme variable d'exposition (**Tableau 16**). Les résultats retrouvés dans cette analyse sont cohérents avec ceux de l'analyse principale : les enfants recevant des préparations infantiles avec les teneurs les plus faibles ont des z-scores de l'IMC plus faibles entre 6 et 18 mois que ceux qui consomment des préparations infantiles avec une teneur élevée en protéines. Les nourrissons appartenant à la trajectoire ascendante consomment des préparations infantiles avec une teneur en protéines proche de celle de la trajectoire intermédiaire (référence) à 2 mois mais supérieure à la trajectoire élevée à 10 mois. Les nourrissons appartenant à la trajectoire de teneur en protéines ascendante ont un IMC à 6 mois similaire aux nourrissons appartenant à la trajectoire de faible teneur en protéines et à 18 mois similaire à ceux de la trajectoire intermédiaire.

**Tableau 16 Associations entre l'appartenance à une trajectoire de teneur en protéines et le z-score de l'IMC à 6, 12 et 18 mois.**

|                                      | z-score de l'IMC pour l'âge (n=2212) |                     |                    |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------|
|                                      | 6 mois                               | 12 mois             | 18 mois            |
| Faible teneur [1,85-1,95g/100 kcal]  | -0,08 [-0,13;-0,02]                  | -0,09 [-0,17;-0,02] | -0,07 [-0,15;0,01] |
| Intermédiaire [2,05-2,15 g/100 kcal] | 0 [Ref]                              | 0 [Ref]             | 0 [Ref]            |
| Elevée [2,35-2,45g/100 kcal]         | 0,06 [-0,04;0,15]                    | 0,08 [-0,05;0,21]   | 0,07 [-0,06;0,20]  |
| Ascendante [2,10-2,75 g/100 kcal]    | -0,07 [-0,15;0,02]                   | -0,04 [-0,16;0,08]  | 0,00 [-0,13;0,13]  |

## 2. Apports en protéines par la diversification et par les préparations infantiles

Grâce aux données de la cohorte EDEN, une analyse supplémentaire a été réalisée afin d'évaluer l'influence des protéines apportées par les aliments de diversification sur la croissance entre 6 et 18 mois (**Tableau 17**). Cette analyse montre que les apports en protéines issus de la diversification alimentaire ne sont pas associés aux variables anthropométriques. Il convient de noter qu'à 4 mois, la majorité des enfants n'a pas débuté la diversification alimentaire (autour de 5% de l'échantillon a un apport en protéines par la diversification) et la part des protéines apportées par les aliments de diversification alimentaire est faible (environ 1% des apports en protéines proviennent de la diversification alimentaire dans notre échantillon).

**Tableau 17 Apports en protéines à 4 mois et croissance entre 6 et 18 mois, selon l'origine des protéines (n=340).**

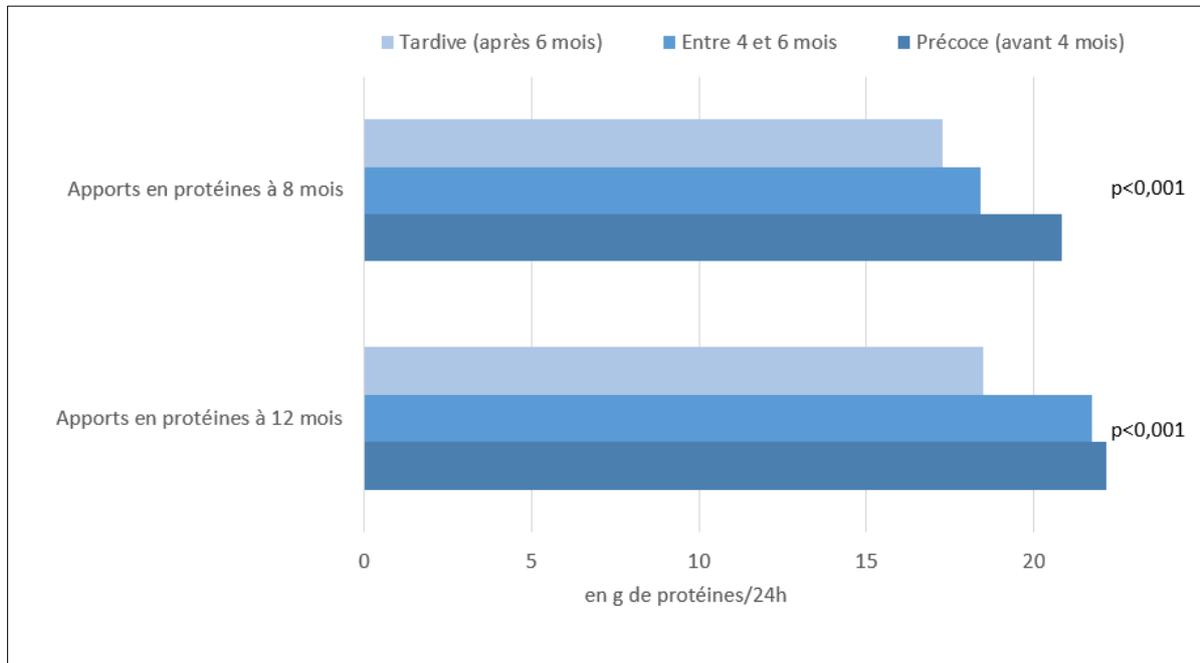
| <b>Apports en protéines (g/jour)</b>                | 6 mois                          | 12 mois             | 18 mois             |
|---|---------------------------------|---------------------|---------------------|
|   | z-score du poids pour l'âge     |                     |                     |
| -issues des aliments de diversification alimentaire | 0,08 [-0,11 ; 0,27]             | 0,03 [-0,15 ; 0,21] | 0,01 [-0,18 ; 0,19] |
| - issues des préparations infantiles                | 0,03 [0,00 ; 0,06]              | 0,04 [0,01 ; 0,06]  | 0,04 [0,01 ; 0,06]  |
|   | z-score de la taille pour l'âge |                     |                     |
| -issues des aliments de diversification alimentaire | 0,03 [-0,18 ; 0,24]             | 0,02 [-0,18 ; 0,22] | 0,01 [-0,18 ; 0,20] |
| - issues des préparations infantiles                | 0,04 [0,00 ; 0,07]              | 0,04 [0,01 ; 0,07]  | 0,03 [0,00 ; 0,06]  |
|   | z-score de l'IMC pour l'âge     |                     |                     |
| -issues des aliments de diversification alimentaire | 0,08 [-0,08 ; 0,23]             | 0,02 [-0,14 ; 0,19] | 0,00 [-0,17 ; 0,16] |
| - issues des préparations infantiles                | 0,01 [-0,01 ; 0,04]             | 0,02 [-0,01 ; 0,04] | 0,02 [-0,01 ; 0,04] |

## 3. Différences d'apports en protéines selon l'âge à la diversification

Une des hypothèses pour expliquer les résultats retrouvés entre diversification alimentaire et croissance serait la différence d'apports en protéines dans la première année selon l'âge de la diversification alimentaire. Afin de tester cette hypothèse, j'ai étudié l'apport moyen en protéines à 8 et 12 mois selon l'âge du début de la diversification alimentaire. Cette analyse confirme que les enfants

diversifiés plus précocement ont des apports totaux en protéines plus élevés que ceux diversifiés plus tardivement (**Figure 12**).

**Figure 12 Apport total en protéines à 8 et 12 mois selon l'âge au début de la diversification.**



## V. Conclusion

Nos résultats confirment, en conditions réelles d'utilisation et dans un large échantillon, une association positive entre la teneur en protéines des préparations infantiles et la croissance précoce des enfants jusqu'à 18 mois. De plus l'âge au début de la diversification semble associé à des apports en protéines plus élevés tout au long de la première année de vie. Ces deux séries de résultats soulignent que l'apport en protéines au début de la vie par les préparations infantiles ou par la diversification alimentaire est associé à une croissance plus importante.

- Les enfants allaités exclusivement ont des paramètres de croissance précoce plus faibles que les enfants nourris avec des préparations infantiles et ce, même s'ils sont comparés aux enfants recevant les préparations avec les teneurs en protéines les plus faibles.

- Il existe un gradient positif entre la teneur en protéines des préparations infantiles et la croissance précoce des nourrissons : plus la préparation infantile consommée à 4 mois à une teneur élevée plus les paramètres de croissance (poids, taille, IMC) sont élevés jusqu'à 18 mois
- Les apports en protéines de la diversification alimentaire à 4 mois ne sont pas associés aux variables anthropométriques entre 6 et 18 mois.
- Une diversification précoce est associée à des apports en protéines plus élevés tout au long de la première année de vie.

## Chapitre VI. Discussion générale

---

## I. Synthèse et interprétation des principaux résultats

### 1. Profils de pratiques d'alimentation précoce

Le travail de caractérisation des pratiques d'alimentation précoce dans l'étude ELFE met en évidence le fort lien qui existe entre l'allaitement et le déroulement de la diversification alimentaire. Cette forte association avait déjà été retrouvée dans l'étude EDEN (Betoko et al., 2013) et justifie de considérer ces deux dimensions de l'alimentation précoce dans l'étude de leurs effets sur la santé tout en suggérant qu'il est probablement difficile de dissocier complètement les effets propres de chacune de ces pratiques.

Au-delà de ces deux variables, nos travaux montrent l'intérêt de considérer certains groupes d'aliments comme le lait de vache et les boissons sucrées, ou encore l'introduction des morceaux pour caractériser plus finement les pratiques d'alimentation précoce. Dans l'étude EDEN, la prise en compte du type d'aliments consommés pendant la diversification alimentaire (fait-maison, infantiles du commerce et ordinaires du commerce) participait fortement à la caractérisation des profils de pratiques (Betoko et al., 2013). Dans l'étude ELFE, la prise en compte du type d'aliments consommés pendant la diversification alimentaire (aliments du commerce spécifiques bébé, aliments issus de l'agriculture biologique) semble avoir un impact moins marqué sur la caractérisation des pratiques d'alimentation dans la 1<sup>ère</sup> année de vie, leur ajout modifiant relativement peu la constitution des profils de pratiques ou de groupes d'individus. Cette différence entre les deux études est sans doute expliquée par le fait que, dans l'étude ELFE, nous n'avons pas collecté de données sur la fréquence de consommation des aliments fait-maison ni sur l'utilisation d'aliments ordinaires du commerce. Par ailleurs, même si ces variables ne participent pas franchement à la constitution des profils ou des groupes d'individus, cela ne préjuge pas en rien de leur intérêt dans l'étude de certains événements

de santé. Ils pourront alors être considérés en parallèles des pratiques identifiées à partir des âges d'introduction et fréquences de consommation des différents groupes d'aliments et des morceaux.

Dans les deux études, les méthodes choisies permettent d'identifier des profils de pratiques ou des groupes d'individus qui se rapprochent plus des recommandations nutritionnelles en vigueur : il s'agit dans l'étude EDEN, du profil caractérisé par un allaitement plus long, une diversification plus tardive et l'utilisation d'aliments fait maison (Betoko et al., 2013) et dans l'étude ELFE du profil d'ACP « Allaitement très long, tétées nombreuses et introduction précoce des morceaux » ou le groupe d'individus caractérisé par un allaitement long, une diversification intermédiaire et une introduction précoce des morceaux.

### 2. Pratiques d'alimentation et croissance

Parmi les marqueurs de la croissance liés au risque de surpoids/obésité ultérieur, nous avons étudié l'IMC à 1, 3 et 5 ans ainsi que l'âge et l'IMC au moment du pic et du rebond d'adiposité et ce dans deux études. Dans nos analyses, la diversification alimentaire précoce est associée à un IMC plus élevé jusqu'à 5 ans dans ELFE et un âge au rebond d'adiposité plus précoce dans EDEN. Une longue durée d'allaitement est associée à un IMC plus faible à 1 an puis plus élevé à 5 ans mais également à un âge au pic et un âge au rebond plus tardifs.

Les analyses prenant en compte les différents aspects de l'alimentation simultanément permettent à la fois d'étudier l'effet combiné des pratiques grâce aux groupes identifiés par CAH mais aussi l'effet propre d'une pratique indépendamment des autres grâce aux profils d'ACP. Ainsi on peut noter qu'en cas d'allaitement long, la diversification semble peu associée aux variables anthropométriques. En revanche, lorsque l'allaitement est de courte durée, la diversification précoce est associée à la croissance. Par ailleurs, la pratique de l'allaitement est fréquemment concomitante d'une diversification plus tardive. Ainsi même si l'allaitement est associé à un âge au pic ou un IMC à 5 ans

plus élevés quand il est étudié indépendamment de la conduite de la diversification (variable directe ou par profil d'ACP), lorsqu'il est étudié en considérant les autres pratiques alimentaires associées (analyse avec groupes identifiés par CAH) ces associations ne sont plus présentes, suggérant un effet cumulé des pratiques. De même, l'association retrouvée entre l'appartenance au groupe caractérisé, entre autres, par l'introduction précoce du lait de vache et une croissance plus importante à 3 et 5 ans ne semble pas être expliquée par la consommation du lait de vache seule puisque l'analyse par profil d'ACP ne retrouve pas cette association mais peut être par l'action cumulée des trois pratiques : diversification précoce, allaitement court et consommation précoce de lait de vache.

Par ailleurs, les associations entre l'allaitement et la croissance semblent plus importantes chez les filles, notamment avec l'âge au pic d'adiposité dans EDEN et ELFE ou avec l'âge au rebond d'adiposité (dans EDEN uniquement). A l'inverse, l'âge au début de la diversification semble être plus associé à la croissance chez les garçons. Néanmoins, cet effet modérateur du sexe doit être confirmé dans d'autres études.

### 3. Protéines et croissance

Le décalage temporel entre les études EDEN et ELFE nous a permis d'étudier, en conditions réelles d'utilisation et sur une large gamme de préparations infantiles, le lien entre la teneur en protéines des préparations infantiles et la croissance. En effet, entre les deux périodes de recrutement (2003-2006 et 2011), il y a eu un abaissement de la teneur moyenne en protéines observée dans les préparations infantiles (de 2,4 g/100 kcal dans EDEN à 2,0 g/100 kcal dans ELFE) suite à la publication d'un essai contrôlé randomisé important, qui a abouti notamment à une modification de la réglementation européenne sur la teneur en protéines de préparations infantiles. Nous avons pu confirmer que la teneur en protéines des préparations infantiles était positivement associée au z-scores de poids, taille et IMC jusqu'à 18 mois, chez les enfants exclusivement nourris avec des préparations infantiles depuis l'âge d'1 mois. A titre de comparaison externe, les nourrissons exclusivement allaités jusqu'à au moins

3 mois présentaient des z-scores de taille et de poids inférieurs à ceux des nourrissons nourris avec des préparations infantiles, quelle que soit la catégorie de teneur étudiée et pour tous les âges étudiés, mais les enfants qui consommaient des préparations avec une teneur en protéines très faible (<2 g/100 kcal) avaient des z-scores de poids et d'IMC à 18 mois assez proches de ceux des enfants exclusivement allaités.

### II. Plausibilité des résultats

Plusieurs mécanismes sont envisagés par la littérature pour expliquer le lien retrouvé entre l'allaitement et l'obésité. Ces différentes hypothèses ne sont pas exclusives les unes des autres.

Une première hypothèse concerne la composition du lait maternel en comparaison avec celle des préparations infantiles. L'effet de la teneur en protéines des préparations infantiles a été analysé et discuté dans le chapitre V. Au-delà de la teneur en protéines, d'autres composants présents dans le lait maternel pourraient expliquer certains résultats comme la leptine. La leptine est un composant bioactif du lait maternel mais absente des préparations infantiles (O'Connor et al., 2003; Resto et al., 2001). Plusieurs études ont montré que les taux sanguins de leptine des nourrissons nourris avec des préparations infantiles étaient inférieurs à ceux des nourrissons allaités (de Fluiter et al., 2021; Savino et al., 2005; Savino & Liguori, 2008). Cette hormone impliquée dans la régulation de l'appétit agit comme un facteur de satiété, un régulateur de la dépense énergétique et un régulateur de nombreux axes neuroendocriniens (Agostoni, 2005). Une autre hormone, l'*insulin-like growth factor 1*, pourrait être également impliquée dans ces mécanismes. Impliquée dans la croissance, elle est présente à des taux plus élevés chez les enfants non allaités comparativement aux enfants allaités (Savino et al., 2005; Socha et al., 2011). Ces différences de taux d'*insulin-like growth factor 1* dans le sang des nourrissons suivant leur mode d'alimentation pourraient aussi être la conséquence de teneurs en protéines différentes entre le lait maternel et les préparations infantiles comme présenté précédemment

(Chapitre V). En effet, les enfants nourris avec une préparation infantile à teneur élevée en protéines présentaient un taux d'*insulin-like growth factor 1* plus élevé que ceux recevant une préparation infantile avec une faible teneur en protéines (Socha et al., 2011). Or les apports en protéines au début de la vie sont associés à la croissance future. Des différences d'apports en protéines sont également observées selon l'âge au début de la diversification dans EDEN ce qui pourrait expliquer les associations retrouvées entre âge au début de la diversification et croissance future. Ainsi, certains composés présents dans le lait maternel pourraient moduler la croissance des enfants allaités par rapport à ceux qui ne sont pas allaités.

Par ailleurs, certaines pratiques parentales en lien avec l'alimentation pourraient également expliquer les associations entre l'allaitement et le risque de surpoids/obésité. Au début de leur vie, les nourrissons ont des capacités d'autorégulation de leur prise énergétique qui se manifestent par une régulation de la taille et l'intervalle des repas en modulant leurs horaires d'alimentation et de sommeil (Matheny et al., 1990). Il a en effet été montré que les nourrissons réduisaient, au bout de quelques semaines, le volume des biberons consommés lorsque la densité énergétique de ceux-ci augmentait, entraînant une consommation énergétique totale identique (Fomon et al., 1969; Fomon et al., 1975). Chez les enfants allaités, le volume de lait consommé serait inversement associé à la teneur en matières grasses et en énergie du lait (Dewey et al., 1991). Le fait de nourrir le nourrisson avec un biberon pourrait altérer la capacité d'auto-régulation du nourrisson. En effet, lorsque les nourrissons sont nourris au biberon, les parents peuvent évaluer la quantité consommée (ce qui n'est pas possible en cas d'allaitement au sein) et sont plus enclins à favoriser la consommation d'une quantité « attendue », sans tenir compte des signes de rassasiement de leur enfant. Une étude montre que les nourrissons allaités et diversifiés avant 6 mois diminuaient leurs apports en lait maternel de telle sorte que leurs apports énergétiques totaux étaient identiques à ceux des enfants encore exclusivement allaités du même âge (et non diversifiés) alors que ceux qui n'ont pas été allaités consomment la même

quantité de préparations infantiles qu'ils aient été diversifiés ou non (Heinig et al., 1993). Il semble également que les mères qui n'ont pas allaité leur enfant ou l'ont allaité sur une courte durée exercent plus de pression à manger sur leur enfant à l'âge de 6 ans et que celui-ci a de plus faibles capacités à reconnaître sa propre satiété, ses signaux de faim et de rassasiement (Li et al., 2014), alors que les mères qui ont allaité plus longtemps exercent moins de pratiques restrictives vis-à-vis de l'alimentation de leur enfant à 1 an (Taveras et al., 2004). Les nouvelles recommandations du HCSP soulignent la nécessité de porter attention aux signaux de faim et de rassasiement des nourrissons et jeunes enfants pour maintenir au mieux cette capacité d'auto-régulation (Haut Conseil de la santé publique, 2020).

De plus, un phénomène de causalité inverse ne peut être ignoré puisque la vitesse de croissance ou le statut pondéral précoce (élevés ou au contraire trop faibles) peuvent influencer la durée de l'allaitement ou l'initiation de la diversification alimentaire. Les données sur cette problématique sont peu nombreuses et hétérogènes. Une étude anglaise montre qu'une prise de poids rapide entre la naissance et 3 mois est associée à une diversification plus précoce (Vail et al., 2015). Dans l'essai PROBIT, un z-score du poids-pour-âge élevé est associé à une plus longue durée d'allaitement et une diversification plus tardive (Kramer et al., 2011) : les enfants les plus petits lors d'une visite avaient 20 à 60% plus de risque d'être diversifiés ou d'avoir un arrêt de l'allaitement exclusif à la visite suivante. Enfin, dans un contexte différent (pays à faible niveau de revenus), un z-score du poids-pour-taille élevé à 3 mois était associé à une plus longue durée d'allaitement exclusif (Eriksen et al., 2017). C'est pour tenir compte en partie de cette problématique de causalité inverse que les analyses que j'ai menées dans le cadre de ma thèse ont été ajustées sur les mesures anthropométriques à 2 mois. Dans l'étude EDEN, un allaitement long et une diversification tardive sont associés à un rebond d'adiposité plus tardif, avec et sans ajustement sur le poids des enfants à 2 mois. Dans l'étude ELFE, l'ajustement supplémentaire sur l'IMC à 2 mois modifie fortement les associations mises en évidence entre la durée de l'allaitement et l'IMC à 1 et 3 ans, mais pas celles mises en évidence à 5 ans ou avec les autres

pratiques d'alimentation. En effet, l'ajustement sur l'IMC à 2 mois ne modifie pas les associations entre la diversification alimentaire et les pratiques alimentaires prises dans leur ensemble (par ACP ou par CAH) et les IMC entre 1 et 5 ans. Ainsi, nos résultats mettent en évidence un phénomène de rattrapage après l'arrêt de l'allaitement mais suggèrent que le biais de causalité inverse influence peu les effets à long terme de l'allaitement.

Enfin, certaines études suggèrent que le lien entre l'allaitement et le risque de surpoids/obésité pourrait être le reflet du lien entre le statut socioéconomique des familles et le risque de surpoids/obésité. Une confusion résiduelle pourrait donc expliquer les résultats retrouvés. En effet, de nombreuses études ont montré que le statut pondéral de la mère, son niveau d'études, son statut socio-économique et son âge peuvent être associés à la croissance de l'enfant (A. Cameron et al., 2015; Howe et al., 2012; Howe et al., 2011; Jansen et al., 2013; Shrewsbury & Wardle, 2008; Silva et al., 2012). Or, dans les pays à haut niveau de revenus, les mères qui initient un allaitement et celles qui allaitent le plus longtemps ont généralement un niveau d'études plus élevé, sont plus âgées et non fumeuses (Bonet et al., 2013; Cohen et al., 2018; Dubois & Girard, 2003a; Girard et al., 2016; Hendricks et al., 2006). L'effet protecteur de l'allaitement pourrait donc être lié à d'autres d'habitudes de vie plus saines telles que l'activité physique régulière et une alimentation plus saine plus fréquentes dans les familles aux caractéristiques sociodémographiques plus favorables (Laaksonen et al., 2008; Lantz et al., 1998; Stringhini et al., 2010). La plupart des résultats sur l'effet de l'allaitement proviennent d'études observationnelles, il est donc difficile de séparer l'effet des caractéristiques sociodémographiques des familles d'une part de l'effet de l'allaitement même si les résultats de la méta-analyse de référence sur le sujet montre que les associations persistent après ajustement sur ces facteurs socioéconomiques (Horta et al., 2015b). Le seul essai randomisé sur ce thème, l'essai PROBIT présenté précédemment, n'a pas montré d'association entre l'allaitement et la croissance à 6 ans (Kramer et al., 2007) et une association positive avec le risque de surpoids/obésité à l'adolescence

(Martin et al., 2017) mais il s'agissait d'une intervention de promotion et de maintien de l'allaitement et l'obésité ne faisait pas partie des objectifs principaux de l'essai (Kramer et al., 2001). Cette formation incluait également des instructions sur les pratiques parentales d'alimentation (non spécifique à l'allaitement), telles que nourrir le bébé à la demande ce qui pourrait également être lié aux résultats observés. La question du biais de confusion est une question importante pour toutes les études qui s'intéressent au lien entre l'alimentation sur la santé en général. En effet les profils d'alimentation de l'adulte sont très liés au niveau d'études et de revenus, à l'âge, à la structure familiale ou encore au statut de migration (Kadawathagedara et al., 2017; Kesse-Guyot et al., 2009; Krieger et al., 2018; Park et al., 2005; Wesolowska et al., 2019). Des résultats similaires sont retrouvés concernant l'alimentation de l'enfant ou la pratique de l'allaitement (Betoko et al., 2013; Bournez et al., 2018; Dubois & Girard, 2003b; Girard et al., 2016; Robinson et al., 2007; Smithers et al., 2012). Si nous ne pouvons garantir qu'il ne persiste pas de confusion résiduelle dans nos analyses mais nous avons essayé de traiter le mieux possible ce biais. Pour cela, pour chaque analyse spécifique, les facteurs de confusion ont été identifiés dans la littérature puis sélectionnés en utilisant la méthode des DAGs (*directed acyclic graph*), afin garantir la combinaison d'ajustement la plus parcimonieuse possible, sans omettre de facteurs de confusion important. Si la position socio-économique des familles est souvent évaluée à travers le niveau d'études des mères et les revenus familiaux (Galobardes et al., 2006), la richesse des données collectées, notamment dans l'étude ELFE, nous a permis de prendre en compte d'autres aspects comme le recours au soin à travers le type de médecin consulté, ou l'histoire migratoire des mères. La qualité de l'alimentation des mères pendant la grossesse a également été prise en compte et pour les liens entre les pratiques d'alimentation précoce et la croissance, la corpulence des deux parents a été considérée. La confusion résiduelle inhérente à beaucoup d'analyses en épidémiologie a été considérée dans beaucoup d'analyses sur la question et il semble peu vraisemblable qu'elle puisse expliquer entièrement les associations retrouvées.

L'ensemble de ces hypothèses doivent être considérées comme un système complexe dynamique en interrelation. Certaines hypothèses suggèrent un lien causal tandis que d'autres supposent que l'allaitement est le reflet ou la conséquence d'un autre événement en lien avec la croissance. Ces hypothèses sur les mécanismes possibles entre alimentation précoce et survenue de l'obésité sont probablement complémentaires et expliquent possiblement chacun une partie des liens retrouvés.

### III. Forces et limites

#### 1. Diversité des données

La richesse des données, collectées de manière prospective et répétée, a permis de réaliser une analyse fine de l'alimentation de la 1<sup>ère</sup> année, en limitant le biais de mémoire et en allant au-delà de la simple considération de la durée d'allaitement. Néanmoins, la consommation d'eau dans les premiers mois de vie n'ayant pas été collectée, nous n'avons pas pu utiliser la définition OMS de l'allaitement exclusif, ce qui limite les comparaisons avec certaines données de la littérature (World Health Organization, 2020).

De même, les données de croissance ont été collectées de manière répétée tout au long du suivi. Si le design des études limitait la capacité à réaliser des examens cliniques fréquents, la collecte des données du carnet de santé de l'enfant permet d'assurer une certaine qualité des données recueillies. La modélisation des courbes individuelles de croissance permet de lisser les erreurs de mesures et de disposer pour chaque enfant de données à chacun des âges d'intérêt.

#### 2. Généralisation des résultats

Comme dans la plupart des cohortes observationnelles, il existe un biais de sélection et d'attrition dans les études EDEN et ELFE. Ainsi, par rapport aux enquêtes nationales périnatales correspondantes (2003 pour EDEN et 2010 pour ELFE), les femmes incluses dans ces cohortes avaient un niveau d'études plus

élevé et étaient plus âgées (Charles et al., 2019; Heude et al., 2016). Cela limite donc la généralisation de nos résultats et souligne la nécessité de conduire des études spécifiques dans les populations les plus vulnérables. De plus, du fait de spécificités liées à la fois à la croissance et à l'alimentation des enfants nés prématurés ou issus de grossesse gémellaire, nos analyses ont été menées dans une population d'enfants singletons nés à terme, ce qui limite la généralisation de nos résultats aux populations d'enfants plus spécifiques. Il serait ainsi intéressant d'effectuer un travail similaire dans ces populations spécifiques en s'appuyant sur les données des cohortes ELFE et EPIPAGE 2.

L'étude ELFE, par son design, permet fournir des données représentatives des naissances de 2011 en France métropolitaine (hors grand-prématurés) par l'application d'une pondération qui corrige ce biais de sélection et d'attrition (Siméon, 2019). L'application de cette pondération dans nos analyses du chapitre III modifie de façon assez minime nos résultats ce qui suggère que ce biais a un impact limité sur nos résultats, mais cela doit être confirmé pour le lien avec la croissance, ces analyses pondérées n'ayant pas encore pu être menées pour les analyses présentées dans le chapitre IV.

### 3. Complémentarité entre les cohortes

Grâce à leur décalage temporel et au changement de législation dans cet intervalle, les deux cohortes se sont révélées particulièrement complémentaires notamment dans l'étude de la teneur en protéines des préparations infantiles développée dans le chapitre V. Ainsi cette analyse menée sur l'effet de la teneur en protéines sur la croissance précoce constitue une forme d'analyse « avant/après » naturelle.

De plus, les variables relatives à la croissance ont été traitées et modélisées selon une méthodologie semblable dans les deux cohortes ce qui facilite des analyses de réplification entre les deux cohortes confirmant leur complémentarité. Du fait notamment du mode de recueil des données de croissance, l'utilisation des données de croissance prédites paraît la plus adaptée. Dans EDEN, seuls quatre examens cliniques ont eu lieu avant 5 ans ce qui n'était pas suffisant pour examiner précisément la

croissance précoce. De plus, dans l'étude ELFE, aucun examen clinique n'était disponible jusqu'à deux ans. Enfin, les nourrissons n'étaient pas mesurés et pesés au même âge par leur médecin respectif. Il était donc pertinent de modéliser les courbes de croissance individuelles et d'en extraire les valeurs prédites afin de pouvoir comparer tous les individus à un même âge donné.

Néanmoins, les données collectées sur l'alimentation de la première année étant de nature un peu différente dans les deux cohortes, la caractérisation des pratiques d'alimentation précoce n'a pas pu être menée de manière strictement identique dans les deux cohortes. Toutefois, les spécificités respectives des deux études révèlent leur complémentarité : les variables sur le type d'aliments consommés dans EDEN (le fait maison ou les aliments du commerce spécifiques bébé) et dans ELFE la fréquence rapprochée de collecte ou la variable originale sur l'introduction des morceaux dans l'alimentation.

### 4. Méthodologie utilisée

Pour caractériser l'alimentation précoce dans sa globalité, des méthodes d'analyse multidimensionnelle ont été utilisées. Ces méthodes permettent de résumer un grand nombre de variables alimentaires (souvent corrélées entre elles) en peu de variables définissant ainsi un profil d'alimentation. Dans ce travail, une même méthode (ACP) a été utilisée dans les deux études. De plus, dans l'étude ELFE, deux méthodes (ACP et CAH) ont été utilisées à partir des mêmes variables. La comparaison des résultats issus de ces deux méthodes permet de notamment mettre en évidence les constances dans les profils identifiés. En effet, certains regroupements de pratiques se retrouvent quelle que soit la méthode utilisée, comme un allaitement long et une introduction précoce des morceaux. Les deux méthodes utilisées sont complémentaires : la CAH permet de cibler des groupes de sujets qui cumulent des pratiques, ce qui est utile pour mettre en place des politiques de prévention, mais dans le cas d'association avec des événements de santé ultérieurs, il est difficile de savoir laquelle des pratiques explique l'effet ou si c'est le cumul des différentes pratiques qui est en

cause. Cette méthode permet de conclure sur un comportement alimentaire plus général en considérant simultanément les dépendances entre les différentes pratiques. A l'inverse, l'ACP permet d'étudier l'effet d'une ou plusieurs pratiques, indépendamment des autres pratiques, mais ne permet pas de mettre en évidence des groupes particulièrement à risque. Ainsi, la comparaison des associations retrouvées, d'une part, pour les profils ACP et, d'autre part, pour les groupes CAH permet de relativiser la contribution de certaines pratiques (exemple du lait de vache détaillé précédemment) ou d'identifier les pratiques dont l'effet propre peut être isolé (exemple de l'allaitement et de la diversification alimentaire détaillé précédemment).

### IV. Perspectives

#### 1. La promotion de pratiques d'alimentation précoce saines

##### a. Allaitement

En France, les taux d'allaitement sont bas avec un taux d'initiation autour de 65% pour l'allaitement toutes définitions confondues et de 52% pour l'allaitement prédominant selon l'enquête nationale périnatale de 2016 (INSERM et al., 2017). De plus, selon certaines estimations, la durée médiane de l'allaitement serait entre 15 et 17 semaines et celle de l'allaitement prédominant entre 3,5 et 7 semaines (Salanave et al., 2014; Wagner et al., 2015). A 6 mois, moins d'un enfant sur 5 recevait encore du lait maternel (Wagner et al., 2015). Selon l'OMS, l'allaitement est un élément essentiel à la réalisation du droit de chaque enfant d'atteindre la meilleure santé possible, tout en respectant le droit de chaque mère à prendre une décision éclairée sur la façon de nourrir son bébé, fondée sur des preuves scientifiques complètes, exemptes d'intérêts commerciaux, et avec le soutien nécessaire pour lui permettre de mener à bien sa décision (World Health Organization, 2018). Bien que nos résultats ne soient pas en faveur d'un effet protecteur de l'allaitement vis-à-vis du surpoids/obésité, il n'en reste

pas moins l'alimentation à privilégier pour tous ses autres bienfaits notamment sur les infections ou encore les capacités cognitives.

Au cours du séjour en maternité, de nombreux enfants reçoivent des préparations infantiles alors même que la mère souhaite allaiter et a initié un allaitement (Pommeret-De Villepin et al., 2021) comme en témoigne les faibles taux d'allaitement exclusif en maternité, autour de 52,2% en 2016 (Blondel et al., 2017). Cet aspect souligne l'importance de la formation des professionnels intervenant en période périnatale.

Plusieurs pistes sont envisagées pour améliorer les taux d'allaitement et ainsi favoriser un développement, dont la croissance, optimal. Une des pistes proposées par l'OMC et l'UNICEF est appelée « The Baby-friendly Hospital Initiative », à destination des structures prenant en charge les naissances, et doit permettre d'atteindre à la fois de meilleurs taux d'initiation ainsi que des durées d'allaitement plus longues. L'essai PROBIT qui a randomisé l'implémentation de ces mesures a montré une augmentation des taux d'allaitement à la fois en termes de durée et de degré d'exclusivité. Cet essai apporte de premiers éléments venant confirmer l'effet positif de ces mesures sur les indicateurs d'allaitement retenus par l'OMS. Une autre revue systématique a examiné précisément l'effet de l'implémentation de ces mesures sur les taux d'allaitement (Perez-Escamilla et al., 2016). Les résultats montrent que l'adhérence aux 10 mesures a un impact positif à court, moyen et long terme sur les différents indicateurs liés à l'allaitement. Il existe une relation dose-réponse entre le nombre de mesures mises en place et la probabilité d'améliorer les indicateurs d'allaitement. La mesure relative au soutien après la sortie est l'étape cruciale pour maintenir dans le temps les taux d'allaitement obtenus grâce aux étapes préalables.

De plus, une revue systématique et méta-analyse a analysé les facteurs liés à l'initiation et à la durée de l'allaitement (Cohen et al., 2018). Il en ressort que le niveau d'études de la mère ou sa parité sont

tout aussi déterminants sur l'initiation de l'allaitement et sa durée que le fait que le couple mère-enfant ne soit pas séparé ou le fait d'avoir reçu des informations sur l'allaitement. Nos résultats montrent que l'allaitement est en effet plus pratiqué dans certains types de familles. Les mesures portées par le « Baby-friendly Hospital Initiative » devraient donc être complémentaires d'autres mesures plus spécifiques permettant de promouvoir et soutenir l'allaitement dans les familles où il est moins fréquemment pratiqué.

D'autres mesures sont envisageables pour améliorer les indicateurs d'allaitement dans le monde comme l'allongement du congé maternité. Une analyse faite à partir des données de la cohorte ELFE montre une association positive entre la durée du congé maternité et la durée de l'allaitement (de Lauzon-Guillain et al., 2019). De plus, un retour au travail après la fin du congé maternité légal, notamment chez les femmes qui ont un 1<sup>er</sup> ou un deuxième enfant, et le passage à temps partiel au moment de la reprise du travail, chez celles qui ont une 3<sup>ème</sup> enfant, étaient associés à un taux d'initiation de l'allaitement plus élevé et une durée d'allaitement plus longue. Ces deux aspects sont possibles en ayant recours au congé parental, à temps complet ou à temps partiel. Ces résultats suggèrent donc que des mesures complémentaires seraient bénéfiques pour soutenir l'allaitement dans le contexte français.

Actuellement, dans les pays à haut niveau de revenus, moins de 50% des enfants sont encore allaités à 6 mois (Victora et al., 2016). Dans ces pays à haut niveau de revenus, la majorité des enfants reçoivent donc des préparations infantiles dans la première année de vie. Les résultats de mon travail de thèse ont montré qu'au sein de l'intervalle de teneurs en protéines autorisé par la réglementation, il existait encore une association positive avec une croissance précoce plus importante. Il s'avère donc nécessaire de rappeler que les préparations infantiles ne doivent être utilisées que dans le cas où l'allaitement n'est pas possible ou voulu.

### b. La diversification alimentaire

En Europe, il est actuellement recommandé de commencer la diversification alimentaire entre 4 et 6 mois révolus (Fewtrell et al., 2017). Cette pratique d'alimentation permet de s'adapter à l'augmentation des besoins de l'enfant mais également de débiter sa transition vers l'alimentation familiale.

Pour promouvoir les bonnes pratiques de diversification alimentaire, le rôle du professionnel de santé en charge du suivi médical de l'enfant semble central. En France, actuellement les enfants en bas âge peuvent être suivi médicalement par un pédiatre ou médecin généraliste. Parmi les éléments du suivi médical, comme la surveillance de la croissance (poids, taille et périmètre crânien) ou le développement psychomoteur, on retrouve un suivi de l'alimentation comme en témoigne le carnet de santé actuel. Nos résultats ont montré que les femmes ayant suivi des cours de préparation à la naissance et à la parentalité avaient une probabilité plus importante de suivre les recommandations en matière d'alimentation avec un allaitement plus long, une diversification dans la période recommandée et une introduction adaptée des groupes d'aliments. Toutefois, il ne faut pas exclure la possibilité d'une causalité inverse dans les relations retrouvées. En effet, les couples qui suivent des cours de préparation à la naissance et à la parentalité ont peut-être une sensibilité plus grande à adopter des comportements de santé sains en général. Ce résultat permet néanmoins d'envisager le rôle d'autres professionnels de santé, comme les sages-femmes, dans la promotion de comportements sains de santé et d'une alimentation saine en particulier. Ces comportements alimentaires sains devraient débiter dès la conception pour la mère et j'ai pu participer à l'élaboration de recommandations à ce sujet dans le cadre de l'édition de recommandations pour la pratique clinique élaborées par le Collège national des Sages-femmes de France (Lecorguillé et al., 2021).

Nos résultats mettent en évidence un continuum entre certaines pratiques d'alimentation précoce. Le groupe d'individus, identifiés par CAH, « allaitement court, diversification précoce et introduction

précoce du lait de vache » permet d'illustrer cette question. En effet, ces enfants sont peu ou pas allaités (25% d'entre eux ne sont pas allaités), ils ont une diversification plutôt précoce avec 1 enfant sur 4 déjà diversifié à 4 mois et enfin ils ont une introduction précoce du lait de vache avec pour 50% d'entre eux une introduction avant 9 mois. Ces éléments retrouvés dans la littérature et détaillés précédemment suggèrent des pistes de prévention à mettre en place. En effet, des messages de prévention ciblés en fonction des premiers éléments des pratiques alimentaires peuvent permettre d'éviter le cumul de pratiques moins saines qui constituent des facteurs de risque d'une croissance sous-optimale. Concrètement, le programme MALIN, porté par différentes associations, acteurs publics et industriels, vise à répondre à cette problématique. A destination des familles en situation de vulnérabilité sociale, le programme se décline en trois volets complémentaires : une éducation nutritionnelle à partir des messages clés de nutrition infantile du PNNS (l'allaitement, le déroulement et le contenu de la diversification alimentaire) adaptée à la culture et aux contraintes de la population ciblée, une communication sur les dispositifs existants d'accès à des fruits et légumes frais à prix modérés dès la grossesse et enfin un accès à des produits spécifiques de l'alimentation infantile à coût réduit (Cavalli et al., 2017).

### 2. Perspectives de recherche

#### a. Effet modérateur des pratiques alimentaires sur le lien entre caractéristique sociodémographiques et obésité

Nos résultats soulignent les liens forts entre les caractéristiques sociodémographiques familiales et les pratiques alimentaires précoces. Les profils de pratiques alimentaires précoces identifiés montrent que les pratiques saines se cumulent et nos résultats indiquent qu'elles sont plus fréquentes dans les familles avec des conditions sociodémographiques plus favorables. Par ailleurs, d'autres résultats de la littérature montrent l'existence de profils multi comportementaux (alimentation, activité physique

et comportement sédentaire) chez l'enfant également associés aux caractéristiques sociodémographiques des parents (Lioret et al., 2020). De plus, le lien entre position économique et obésité dans l'enfance est bien décrit (Ballon et al., 2018; Chung et al., 2016; Ruiz et al., 2016; Shrewsbury & Wardle, 2008). L'association entre position socioéconomique et obésité dans l'enfance est multifactorielle mais l'on peut suggérer que la promotion et le soutien à des pratiques d'alimentation précoce saines pourraient permettre de réduire une partie des inégalités sociales de santé vis-à-vis de l'obésité, notamment la conduite de la diversification alimentaire. Ces analyses pourraient être effectuées grâce à l'étude ECAIL qui vise justement à évaluer l'effet sur la croissance de l'enfant de la mise en place du programme MALIN (détaillé précédemment).

### b. Susceptibilité génétique à l'obésité et allaitement

Des travaux, menés dans plusieurs cohortes européennes dont l'étude EDEN, ont montré que la susceptibilité génétique à l'obésité (Locke et al., 2015) était liée à la croissance des enfants dès l'âge de 3 ans (Elks et al., 2014). Dans la cohorte britannique ALSPAC, l'effet modérateur de la susceptibilité génétique sur les associations entre l'allaitement et la croissance dans l'enfance a été étudié. Ainsi, il a été montré que l'allaitement exclusif était associé à un âge au pic d'adiposité plus tardif chez les individus avec une forte susceptibilité génétique à l'obésité mais pas chez ceux avec une faible susceptibilité génétique (Wu et al., 2020). En revanche, l'association retrouvée entre allaitement et apparition plus tardive du rebond était présente quel que soit le niveau de susceptibilité génétique à l'obésité mais uniquement chez les filles. Les résultats sur l'âge au pic montrent que le niveau de susceptibilité génétique à l'obésité peut être un facteur modérateur des associations retrouvées avec l'allaitement. Les résultats permettent de souligner l'intérêt de l'allaitement et ce en particulier dans les populations à haut risque (susceptibilité génétique élevée).

Cet effet modérateur peut également être étudié sous un autre angle. Ainsi, il serait intéressant de regarder dans quelle mesure les pratiques d'alimentation précoce modèrent le lien entre la

susceptibilité génétique à l'obésité et la croissance en général, l'allaitement étant un facteur modifiable. Des analyses préliminaires réalisées dans l'étude EDEN suggèrent que la susceptibilité génétique à l'obésité serait associée à la croissance précoce des enfants uniquement dans le groupe des enfants non allaités. En revanche, la diversification alimentaire ne jouerait pas de rôle modérateur dans le lien entre susceptibilité génétique à l'obésité et croissance précoce.

### c. Réplication des analyses dans une population différente socioéconomiquement

Nos résultats sur la croissance précoce différaient entre EDEN et ELFE notamment au sujet de l'âge au rebond d'adiposité, marqueur reconnu pour être lié au risque de surpoids/obésité. Ces différences de résultats soulignent la nécessité de répliquer nos analyses dans des échantillons issus d'autres populations en France (moins favorisées) ainsi que dans d'autres pays avec un niveau de ressources différent. Dans une population socioéconomiquement différente ou dans un autre contexte de pays, l'impact des pratiques d'alimentation (allaitement et âge au début de la diversification) pourrait être différent. Une étude suédoise montre que l'allaitement est associé à l'âge au rebond d'adiposité mais les deux sens (positif et négatif) selon le statut migratoire de la mère (Besharat Pour et al., 2017). La composition du lait maternel est influencée par l'alimentation maternelle et autres expositions environnementales, des associations différentes peuvent donc être mises en évidence selon le contexte étudié. De même que pour l'allaitement, les associations retrouvées avec l'âge à la diversification pourraient être fortement modifiées par le type, la diversité ou la qualité nutritionnelle des aliments proposés au moment de la diversification.

d. [Evaluation des autres composants des préparations infantiles sur la croissance](#)

Les préparations infantiles sont d'une grande variété en France (de Lauzon-Guillain et al., 2018). La teneur en protéines d'une préparation infantile semble jouer un rôle important dans la croissance, comme montré dans le chapitre V, mais d'autres composants peuvent également être impliqués.

Tout d'abord, la qualité des protéines pourrait être associée à la croissance. Certaines préparations infantiles sont à base d'hydrolysats de protéines (hydrolyse partielle ou poussée) et dans ELFE 6,5% des enfants en consommaient à 6 mois. En 2018, une revue de la littérature considérant la question spécifique de la croissance des enfants nourris avec des préparations infantiles à base d'hydrolysat de protéines relevait 3 études sur cette question (Sauser et al., 2018). Les études étaient difficilement comparables entre elles et leurs résultats ne permettaient pas de répondre précisément à la question, ce qui souligne la nécessité d'évaluer l'effet de la consommation de ce type de préparations infantiles sur la croissance à court et long terme.

Plus de la moitié des préparations infantiles consommées par les enfants inclus dans la cohorte ELFE sont enrichies en prébiotiques ou probiotiques (de Lauzon-Guillain et al., 2018). En 2011, l'ESPGHAN a conclu dans une revue systématique que les données scientifiques disponibles suggèrent que l'enrichissement des préparations en probiotiques et/ou prébiotiques ne pose pas de problème de sécurité en ce qui concerne la croissance et les effets indésirables, mais que ces données sont insuffisantes pour recommander leur utilisation systématique (Braegger et al., 2011). En 2018, une revue systématique n'a pas retrouvé d'effet des prébiotiques sur la croissance des enfants (FOS seuls, GOS seuls ou association FOS/GOS) (Skorka et al., 2018). Les types de prébiotiques et probiotiques utilisés étant très varié, leurs effets potentiels sur la croissance des enfants devraient être explorés de manière plus fine, d'autant plus que le rôle du microbiote est régulièrement mis en cause dans le développement de l'obésité (Castaner et al., 2018; Crovesy et al., 2020; Indiani et al., 2018).

Enfin, l'ajout d'acide docosahexaénoïque (DHA) dans les préparations infantiles a été rendu obligatoire dans la nouvelle réglementation européenne (European Commission, 2015). Les acides gras polyinsaturés sont liés à la différenciation et l'accumulation des cellules adipeuses chez l'adultes notamment (Azain, 2004; Ruzickova et al., 2004). En 2005, une méta-analyse a conclu que l'enrichissement en acides gras polyinsaturés dans les préparations infantiles n'était pas associé au poids, à la taille ou au périmètre crânien des enfants (Makrides et al., 2005). Toutefois, certains experts suggèrent que les préparations infantiles enrichies en acides gras pourraient être associées à une augmentation des troubles métaboliques ou du risque de surpoids chez l'enfant (Crawford et al., 2015). Il convient de rappeler que les données de croissance incluses dans la méta-analyse concernaient des enfants de 12 mois ou moins, les effets à moyen terme sur la croissance sont peu ou pas étudiés car la plupart des données sont issues d'essais contrôlés randomisés où le suivi des enfants inclus est souvent de courte durée.

D'une manière générale, il semble nécessaire d'analyser les associations entre, d'une part, les différents composants des préparations infantiles présentées ci-dessus et d'autre part la croissance à court et moyen terme des enfants. Les données de la cohorte ELFE permettront de réaliser ces analyses.

### V. Conclusion

L'ensemble de ces analyses a permis de montrer des associations entre l'alimentation précoce et la croissance précoce et plus tard dans l'enfance. De nos analyses, il ressort que la diversification précoce est associée de manière stable à des marqueurs de la croissance plus à risque de surpoids/obésité. En revanche nos résultats sur l'allaitement sont plus inconstants. Une longue durée d'allaitement était associée à des marqueurs connus pour être en lien avec un risque plus faible de surpoids/obésité mais aussi à des marqueurs prédictifs d'un risque plus élevé de surpoids/obésité indépendamment de la

conduite de la diversification ou du statut socioéconomique des familles. L'effet protecteur de l'allaitement sur l'obésité reconnu dans la littérature semble plus nuancé à la lumière de nos résultats. Il n'en est pas moins vrai que le lait maternel reste l'aliment le plus adapté à l'enfant mais pour des considérations autres que celles en lien avec l'obésité. Enfin ce travail permet de confirmer l'importance de considérer toutes les dimensions de l'alimentation lorsque l'on s'intéresse à l'effet de l'alimentation précoce sur des aspects de la santé.

Des études supplémentaires prenant en compte l'alimentation dans son ensemble au sein de populations géographiquement et socioéconomiquement diversifiées sont nécessaires pour poursuivre l'étude de l'effet de l'allaitement sur la croissance et pour conclure sur la pertinence de le considérer comme un véritable levier d'action dans la prévention de l'obésité.

## Références bibliographiques

---

- Agence française de sécurité sanitaire des aliments. (2007). *Le guide nutrition pendant et après la grossesse - Guides alimentaires du Programme national nutrition-santé*. Retrieved from
- Agostoni, C. (2005). Ghrelin, leptin and the neurometabolic axis of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr*, *94*(5), 523-525. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb01931.x
- Almquist-Tangen, G., Dahlgren, J., Roswall, J., Bergman, S., & Alm, B. (2013). Milk cereal drink increases BMI risk at 12 and 18 months, but formula does not. *Acta Paediatr*, *102*(12), 1174-1179. doi:10.1111/apa.12418
- Appleton, J., Russell, C. G., Laws, R., Fowler, C., Campbell, K., & Denney-Wilson, E. (2018). Infant formula feeding practices associated with rapid weight gain: A systematic review. *Matern Child Nutr*, *14*(3), e12602. doi:10.1111/mcn.12602
- Aris, I. M., Bernard, J. Y., Chen, L. W., Tint, M. T., Pang, W. W., Lim, W. Y., Soh, S. E., Saw, S. M., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Chong, Y. S., Yap, F., Kramer, M. S., & Lee, Y. S. (2017). Infant body mass index peak and early childhood cardio-metabolic risk markers in a multi-ethnic Asian birth cohort. *Int J Epidemiol*, *46*(2), 513-525. doi:10.1093/ije/dyw232
- Aris, I. M., Rifas-Shiman, S. L., Li, L. J., Kleinman, K., Coull, B. A., Gold, D. R., Hivert, M. F., Kramer, M. S., & Oken, E. (2018). Pre-, Perinatal, and Parental Predictors of Body Mass Index Trajectory Milestones. *J Pediatr*, *201*, 69-77 e68. doi:10.1016/j.jpeds.2018.05.041
- Armand, M., Bernard, J. Y., Forhan, A., Heude, B., & Charles, M. A. (2018). Maternal nutritional determinants of colostrum fatty acids in the EDEN mother-child cohort. *Clin Nutr*, *37*(6 Pt A), 2127-2136. doi:10.1016/j.clnu.2017.10.007
- Azad, M. B., Vehling, L., Chan, D., Klopp, A., Nickel, N. C., McGavock, J. M., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Moraes, T. J., Taylor, M. S., Lefebvre, D. L., Sears, M. R., Subbarao, P., & Investigators, C. S. (2018). Infant Feeding and Weight Gain: Separating Breast Milk From Breastfeeding and Formula From Food. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2018-1092
- Azain, M. J. (2004). Role of fatty acids in adipocyte growth and development. *J Anim Sci*, *82*(3), 916-924. doi:10.2527/2004.823916x
- Ballon, M., Botton, J., Charles, M. A., Carles, S., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Cameron, A. J., Heude, B., Lioret, S., & Group, E. M.-C. C. S. (2018). Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years. *Int J Obes (Lond)*, *42*(9), 1671-1679. doi:10.1038/s41366-018-0180-4
- Barker, D. J., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Harding, J. E., Owens, J. A., & Robinson, J. S. (1993). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, *341*(8850), 938-941. doi:10.1016/0140-6736(93)91224-a
- Barker, D. J., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, *1*(8489), 1077-1081. doi:10.1016/s0140-6736(86)91340-1
- Barker, D. J., Winter, P. D., Osmond, C., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, *2*(8663), 577-580. doi:10.1016/s0140-6736(89)90710-1
- Bartok, C. J., & Ventura, A. K. (2009). Mechanisms underlying the association between breastfeeding and obesity. *Int J Pediatr Obes*, *4*(4), 196-204. doi:10.3109/17477160902763309
- Baudry, J., Assmann, K. E., Touvier, M., Allès, B., Seconda, L., Latino-Martel, P., Ezzedine, K., Galan, P., Hercberg, S., Lairon, D., & Kesse-Guyot, E. (2018). Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Internal Medicine*, *178*(12), 1597-1606. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4357
- Besharat Pour, M., Bergstrom, A., Bottai, M., Magnusson, J., Kull, I., & Moradi, T. (2017). Age at adiposity rebound and body mass index trajectory from early childhood to adolescence; differences by breastfeeding and maternal immigration background. *Pediatr Obes*, *12*(1), 75-84. doi:10.1111/ijpo.12111

- Betoko, A., Charles, M. A., Hankard, R., Forhan, A., Bonet, M., Regnault, N., Botton, J., Saurel-Cubizolles, M. J., de Lauzon-Guillain, B., & Group, E. M.-C. C. S. (2014). Determinants of infant formula use and relation with growth in the first 4 months. *Matern Child Nutr*, *10*(2), 267-279. doi:10.1111/j.1740-8709.2012.00415.x
- Betoko, A., Charles, M. A., Hankard, R., Forhan, A., Bonet, M., Saurel-Cubizolles, M. J., Heude, B., de Lauzon-Guillain, B., & group, E. m.-c. c. s. (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
- Betoko, A., Lioret, S., Heude, B., Hankard, R., Carles, S., Forhan, A., Regnault, N., Botton, J., Charles, M. A., de Lauzon-Guillain, B., & Group, E. M.-C. C. S. (2017). Influence of infant feeding patterns over the first year of life on growth from birth to 5 years. *Pediatr Obes*, *12* Suppl 1, 94-101. doi:10.1111/ijpo.12213
- Bleker, L. S., de Rooij, S. R., Painter, R. C., Ravelli, A. C., & Roseboom, T. J. (2021). Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)- a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*, *11*(3), e042078. doi:10.1136/bmjopen-2020-042078
- Blondel, B., Coulm, B., Bonnet, C., Goffinet, F., Le Ray, C., & National Coordination Group of the National Perinatal, S. (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., & Kermarrec, M. (2011). Les naissances en 2010 et leur évolution en 2003.
- Blondel, B., Supernant, K., Du Mazaubrun, C., & Breart, G. (2003). Enquête nationale périnatale 2003: situation en 2003 et évolution depuis 1998.
- Bonet, M., Marchand, L., Kaminski, M., Fohran, A., Betoko, A., Charles, M. A., Blondel, B., & Group, E. M.-C. C. S. (2013). Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French 'EDEN mother-child' cohort. *Matern Child Health J*, *17*(4), 714-722. doi:10.1007/s10995-012-1053-4
- Botton, J., Heude, B., Maccario, J., Ducimetiere, P., Charles, M. A., & Group, F. S. (2008). Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr*, *87*(6), 1760-1768. doi:10.1093/ajcn/87.6.1760
- Botton, J., Scherdel, P., Regnault, N., Heude, B., Charles, M. A., & Group, E. M.-C. C. S. (2014). Postnatal weight and height growth modeling and prediction of body mass index as a function of time for the study of growth determinants. *Ann Nutr Metab*, *65*(2-3), 156-166. doi:10.1159/000362203
- Bournez, M., Ksiazek, E., Wagner, S., Kersuzan, C., Tichit, C., Gojard, S., Thierry, X., Charles, M. A., Lioret, S., de Lauzon-Guillain, B., & Nicklaus, S. (2018). Factors associated with the introduction of complementary feeding in the French ELFE cohort study. *Matern Child Nutr*, *14*(2), e12536. doi:10.1111/mcn.12536
- 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
- Braegger, C., Chmielewska, A., Decsi, T., Kolacek, S., Mihatsch, W., Moreno, L., Piescik, M., Puntis, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., van Goudoever, J., & Nutrition, E. C. o. (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

- Cameron, A., Spence, A., Laws, R., Hesketh, K., Lioret, S., & Campbell, K. (2015). A Review of the Relationship Between Socioeconomic Position and the Early-Life Predictors of Obesity. *Curr Obes Rep*, 4(3), 350-362. doi:10.1007/s13679-015-0168-5
- Cameron, S. L., Heath, A. L. M., & Taylor, R. W. (2012). How Feasible Is Baby-Led Weaning as an Approach to Infant Feeding? A Review of the Evidence. *Nutrients*, 4(11), 1575-1609.
- Carles, S., Charles, M. A., Forhan, A., Slama, R., Heude, B., Botton, J., & group, E. m. c. s. (2016). A Novel Method to Describe Early Offspring Body Mass Index (BMI) Trajectories and to Study Its Determinants. *PLoS One*, 11(6), e0157766. doi:10.1371/journal.pone.0157766
- Carling, S. J., Demment, M. M., Kjolhede, C. L., & Olson, C. M. (2015). Breastfeeding duration and weight gain trajectory in infancy. *Pediatrics*, 135(1), 111-119. doi:10.1542/peds.2014-1392
- Cartagena, D., McGrath, J. M., & Masho, S. W. (2016). Differences in modifiable feeding factors by overweight status in Latino infants. *Appl Nurs Res*, 30, 210-215. doi:10.1016/j.apnr.2015.09.005
- Castaner, O., Goday, A., Park, Y. M., Lee, S. H., Magkos, F., Shiow, S. T. E., & Schroder, H. (2018). The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*, 2018, 4095789. doi:10.1155/2018/4095789
- Cavalli, B., de Lauzon-Guillain, B., Turck, D., Beghin, L., Bonhoure, S., Deplanque, D., Paineau, D., Rougé, C., Salinier, C., & Charles, M.-A. (2017). Difficultés rencontrées pour la réalisation d'une recherche interventionnelle en santé publique: l'étude ECAIL. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 52(2), 94-99.
- Cespedes, E. M., & Hu, F. B. (2015). Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am J Clin Nutr*, 101(5), 899-900. doi:10.3945/ajcn.115.110213
- Charles, M. A., Delpierre, C., & Breant, B. (2016). [Developmental origin of health and adult diseases (DOHaD): evolution of a concept over three decades]. *Med Sci (Paris)*, 32(1), 15-20. doi:10.1051/medsci/20163201004
- Charles, M. A., Thierry, X., Lanoe, J. L., Bois, C., Dufourg, M. N., Popa, R., Cheminat, M., Zaros, C., & Geay, B. (2019). Cohort Profile: The French National cohort of children ELFE: birth to 5 years. *Int J Epidemiol*, 49(2), 368-369j. doi:10.1093/ije/dyz227
- Chivers, P., Hands, B., Parker, H., Bulsara, M., Beilin, L. J., Kendall, G. E., & Oddy, W. H. (2010). Body mass index, adiposity rebound and early feeding in a longitudinal cohort (Raine Study). *Int J Obes (Lond)*, 34(7), 1169-1176. doi:10.1038/ijo.2010.61
- Chung, A., Backholer, K., Wong, E., Palermo, C., Keating, C., & Peeters, A. (2016). Trends in child and adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic position: a systematic review. *Obes Rev*, 17(3), 276-295. doi:10.1111/obr.12360
- Cissé, A. H., Lioret, S., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Ong, K. K., Charles, M. A., & Heude, B. (2021). Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes (Lond)*. doi:10.1038/s41366-021-00847-w
- Cohen, S. S., Alexander, D. D., Krebs, N. F., Young, B. E., Cabana, M. D., Erdmann, P., Hays, N. P., Bezold, C. P., Levin-Sparenberg, E., Turini, M., & Saavedra, J. M. (2018). Factors Associated with Breastfeeding Initiation and Continuation: A Meta-Analysis. *J Pediatr*, 203, 190-196 e121. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.008
- Cole, T. J. (2004). Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatr*, 4, 6. doi:10.1186/1471-2431-4-6
- Cooney, C. A., Dave, A. A., & Wolff, G. L. (2002). Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr*, 132(8 Suppl), 2393s-2400s. doi:10.1093/jn/132.8.2393S

- Coulthard, H., Harris, G., & Emmett, P. (2009). Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern Child Nutr*, 5(1), 75-85. doi:10.1111/j.1740-8709.2008.00153.x
- Crawford, M. A., Wang, Y., Forsyth, S., & Brenna, J. T. (2015). The European Food Safety Authority recommendation for polyunsaturated fatty acid composition of infant formula overrules breast milk, puts infants at risk, and should be revised. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 102-103, 1-3. doi:10.1016/j.plefa.2015.07.005
- Crovesy, L., Masterson, D., & Rosado, E. L. (2020). Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*, 74(9), 1251-1262. doi:10.1038/s41430-020-0607-6
- de Fluiter, K. S., Kerkhof, G. F., van Beijsterveldt, I., Breij, L. M., van Vark-van der Zee, L. C., Mulder, M. T., Abrahamse-Berkeveld, M., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2021). Appetite-regulating hormone trajectories and relationships with fat mass development in term-born infants during the first 6 months of life. *Eur J Nutr*. doi:10.1007/s00394-021-02533-z
- de Lauzon-Guillain, B., Davaise-Paturet, C., Lioret, S., Ksiazek, E., Bois, C., Dufourg, M. N., Bournez, M., Nicklaus, S., Wagner, S., & Charles, M. A. (2018). Use of infant formula in the ELFE study: The association with social and health-related factors. *Matern Child Nutr*, 14(1), e12477. doi:10.1111/mcn.12477
- de Lauzon-Guillain, B., Thierry, X., Bois, C., Bournez, M., Davaise-Paturet, C., Dufourg, M. N., Kersuzan, C., Ksiazek, E., Nicklaus, S., Vicaire, H., Wagner, S., Lioret, S., & Charles, M. A. (2019). Maternity or parental leave and breastfeeding duration: Results from the ELFE cohort. *Matern Child Nutr*, 15(4), e12872. doi:10.1111/mcn.12872
- De Rooij, S. R., Bleker, L. S., Painter, R. C., Ravelli, A. C., & Roseboom, T. J. (2021). Lessons learned from 25 Years of Research into Long term Consequences of Prenatal Exposure to the Dutch famine 1944-45: The Dutch famine Birth Cohort. *Int J Environ Health Res*, 1-15. doi:10.1080/09603123.2021.1888894
- de Rooij, S. R., Painter, R. C., Roseboom, T. J., Phillips, D. I., Osmond, C., Barker, D. J., Tanck, M. W., Michels, R. P., Bossuyt, P. M., & Bleker, O. P. (2006). Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia*, 49(4), 637-643. doi:10.1007/s00125-005-0136-9
- Demonteil, L., Ksiazek, E., Marduel, A., Dusoulier, M., Weenen, H., Tournier, C., & Nicklaus, S. (2018). Patterns and predictors of food texture introduction in French children aged 4-36 months. *Br J Nutr*, 120(9), 1065-1077. doi:10.1017/S0007114518002386
- Dewey, K. G. (1998). Growth characteristics of breast-fed compared to formula-fed infants. *Biol Neonate*, 74(2), 94-105. doi:10.1159/000014016
- Dewey, K. G., Gungor, D., Donovan, S. M., Madan, E. M., Venkatramanan, S., Davis, T. A., Kleinman, R. E., Taveras, E. M., Bailey, R. L., Novotny, R., Terry, N., Butera, G., Obbagy, J., de Jesus, J., & Stoody, E. (2021). Breastfeeding and risk of overweight in childhood and beyond: a systematic review with emphasis on sibling-pair and intervention studies. *Am J Clin Nutr*, 114(5), 1774-1790. doi:10.1093/ajcn/nqab206
- Dewey, K. G., Heinig, M. J., Nommsen, L. A., & Lonnerdal, B. (1991). Maternal versus infant factors related to breast milk intake and residual milk volume: the DARLING study. *Pediatrics*, 87(6), 829-837.
- Dubois, L., & Girard, M. (2003a). Social determinants of initiation, duration and exclusivity of breastfeeding at the population level: the results of the Longitudinal Study of Child Development in Quebec (ELDEQ 1998-2002). *Can J Public Health*, 94(4), 300-305.
- Dubois, L., & Girard, M. (2003b). Social inequalities in infant feeding during the first year of life. The Longitudinal Study of Child Development in Quebec (LSCDQ 1998-2002). *Public Health Nutr*, 6(8), 773-783. doi:10.1079/phn2003497

- Eekhout, I., van de Wiel, M. A., & Heymans, M. W. (2017). Methods for significance testing of categorical covariates in logistic regression models after multiple imputation: power and applicability analysis. *BMC Med Res Methodol*, *17*(1), 129. doi:10.1186/s12874-017-0404-7
- ELFE, S. d. l. é. (15 septembre 2021). Retrieved from <https://www.elfe-france.fr/>
- Elks, C. E., Heude, B., de Zegher, F., Barton, S. J., Clement, K., Inskip, H. M., Koudou, Y., Cooper, C., Dunger, D. B., Ibanez, L., Charles, M. A., & Ong, K. K. (2014). Associations between genetic obesity susceptibility and early postnatal fat and lean mass: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr*, *168*(12), 1122-1130. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1619
- Eny, K. M., Chen, S., Anderson, L. N., Chen, Y., Lebovic, G., Pullenayegum, E., Parkin, P. C., Maguire, J. L., Birken, C. S., & Collaboration, T. A. K. (2018). Breastfeeding duration, maternal body mass index, and birth weight are associated with differences in body mass index growth trajectories in early childhood. *Am J Clin Nutr*, *107*(4), 584-592. doi:10.1093/ajcn/nqx081
- Eriksen, K. G., Johnson, W., Sonko, B., Prentice, A. M., Darboe, M. K., & Moore, S. E. (2017). Following the World Health Organization's Recommendation of Exclusive Breastfeeding to 6 Months of Age Does Not Impact the Growth of Rural Gambian Infants. *J Nutr*, *147*(2), 248-255. doi:10.3945/jn.116.241737
- ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., Mihatsch, W., Moreno, L. A., Puntis, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D., & van Goudoever, J. (2009). Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *49*(1), 112-125. doi:10.1097/MPG.0b013e31819f1e05
- Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC Text with EEA relevance, (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), (2015).
- COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2018/561 of 29 January 2018 amending Delegated Regulation (EU) 2016/127 with regard to protein requirements for follow-on formula (Text with EEA relevance), (2018).
- Fall, C. H., Borja, J. B., Osmond, C., Richter, L., Bhargava, S. K., Martorell, R., Stein, A. D., Barros, F. C., Victora, C. G., & group, C. (2011). Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: data from five cohorts in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol*, *40*(1), 47-62. doi:10.1093/ije/dyq155
- Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellof, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., Hojsak, I., Hulst, J. M., Indrio, F., Lapillonne, A., & Molgaard, C. (2017). Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *64*(1), 119-132. doi:10.1097/MPG.0000000000001454
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., Beslay, M., Hercberg, S., Lavalette, C., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*, *360*, k322. doi:10.1136/bmj.k322
- Fomon, S. J., Filer, L. J., Jr., Thomas, L. N., Rogers, R. R., & Proksch, A. M. (1969). Relationship between formula concentration and rate of growth of normal infants. *J Nutr*, *98*(2), 241-254. doi:10.1093/jn/98.2.241

- Fomon, S. J., Filmer, L. J., Jr., Thomas, L. N., Anderson, T. A., & Nelson, S. E. (1975). Influence of formula concentration on caloric intake and growth of normal infants. *Acta Paediatr Scand*, *64*(2), 172-181. doi:10.1111/j.1651-2227.1975.tb03818.x
- Gale, C., Logan, K. M., Santhakumaran, S., Parkinson, J. R., Hyde, M. J., & Modi, N. (2012). Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, *95*(3), 656-669. doi:10.3945/ajcn.111.027284
- Galobardes, B., Shaw, M., Lawlor, D. A., Lynch, J. W., & Davey Smith, G. (2006). Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health*, *60*(1), 7-12. doi:10.1136/jech.2004.023531
- Gasser, T., Ziegler, P., Seifert, B., Molinari, L., Largo, R. H., & Prader, A. (1995). Prediction of adult skinfolds and body mass from infancy through adolescence. *Ann Hum Biol*, *22*(3), 217-233. doi:10.1080/03014469500003882
- Girard, L. C., Cote, S. M., de Lauzon-Guillain, B., Dubois, L., Falissard, B., Forhan, A., Doyle, O., Bernard, J. Y., Heude, B., Saurel-Cubizolles, M. J., Kaminski, M., Boivin, M., Tremblay, R. E., & Group, E. M.-C. C. S. (2016). Factors Associated with Breastfeeding Initiation: A Comparison between France and French-Speaking Canada. *PLoS One*, *11*(11), e0166946. doi:10.1371/journal.pone.0166946
- Giugliani, E. R. J. (2018). Growth in exclusively breastfed infants. *J Pediatr (Rio J)*. doi:10.1016/j.jped.2018.11.007
- Gonzalez, L., Corvalan, C., Pereira, A., Kain, J., Garmendia, M. L., & Uauy, R. (2014). Early adiposity rebound is associated with metabolic risk in 7-year-old children. *Int J Obes (Lond)*, *38*(10), 1299-1304. doi:10.1038/ijo.2014.97
- Gungor, D., Nadaud, P., LaPergola, C. C., Dreibelbis, C., Wong, Y. P., Terry, N., Abrams, S. A., Beker, L., Jacobovits, T., Jarvinen, K. M., Nommsen-Rivers, L. A., O'Brien, K. O., Oken, E., Perez-Escamilla, R., Ziegler, E. E., et al. (2019a). Infant milk-feeding practices and diabetes outcomes in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, *109*(Suppl\_7), 817S-837S. doi:10.1093/ajcn/nqy311
- Gungor, D., Nadaud, P., LaPergola, C. C., Dreibelbis, C., Wong, Y. P., Terry, N., Abrams, S. A., Beker, L., Jacobovits, T., Jarvinen, K. M., Nommsen-Rivers, L. A., O'Brien, K. O., Oken, E., Perez-Escamilla, R., Ziegler, E. E., et al. (2019b). 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*(Suppl\_7), 772S-799S. doi:10.1093/ajcn/nqy283
- Gunnarsdottir, I., & Thorsdottir, I. (2003). Relationship between growth and feeding in infancy and body mass index at the age of 6 years. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *27*(12), 1523-1527. doi:10.1038/sj.ijo.0802438
- Gunther, A., Buyken, A., & Kroke, A. (2007). Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr*, *85*(6), 1626-1633. doi:10.1093/ajcn/85.6.1626
- Gunther, A. L., Buyken, A. E., & Kroke, A. (2006). The influence of habitual protein intake in early childhood on BMI and age at adiposity rebound: results from the DONALD Study. *Int J Obes (Lond)*, *30*(7), 1072-1079. doi:10.1038/sj.ijo.0803288
- Gunther, A. L., Remer, T., Kroke, A., & Buyken, A. E. (2007). Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? *Am J Clin Nutr*, *86*(6), 1765-1772. doi:10.1093/ajcn/86.5.1765
- Gutierrez-Camacho, C., Mendez-Sanchez, L., Klunder-Klunder, M., Clark, P., & Denova-Gutierrez, E. (2019). Association between Sociodemographic Factors and Dietary Patterns in Children Under 24 Months of Age: A Systematic Review. *Nutrients*, *11*(9). doi:10.3390/nu11092006

- Hahn, P. (1984). Effect of litter size on plasma cholesterol and insulin and some liver and adipose tissue enzymes in adult rodents. *The Journal of nutrition*, 114(7), 1231-1234.
- Haut Conseil de la santé publique. (2020). *AVIS du 30 juin 2020 relatif à la révision des repères alimentaires pour les enfants âgés de 0-36 mois et de 3-17 ans*. Retrieved from Paris:
- Heinig, M. J., Nommsen, L. A., Peerson, J. M., Lonnerdal, B., & Dewey, K. G. (1993). Intake and growth of breast-fed and formula-fed infants in relation to the timing of introduction of complementary foods: the DARLING study. Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth. *Acta Paediatr*, 82(12), 999-1006. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12798.x
- Hendricks, K., Briefel, R., Novak, T., & Ziegler, P. (2006). Maternal and child characteristics associated with infant and toddler feeding practices. *J Am Diet Assoc*, 106(1 Suppl 1), S135-148. doi:10.1016/j.jada.2005.09.035
- Heude, B., Forhan, A., Slama, R., Douhaud, L., Bedel, S., Saurel-Cubizolles, M. J., Hankard, R., Thiebaugeorges, O., De Agostini, M., Annesi-Maesano, I., Kaminski, M., Charles, M. A., & group., E. m.-c. c. s. (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
- Heude, B., Scherdel, P., Werner, A., Le Guern, M., Gelbert, N., Walther, D., Arnould, M., Bellaiche, M., Chevallier, B., Cheymol, J., Jobez, E., N'Guyen, S., Pietrement, C., Reynaud, R., Salaun, J. F., et al. (2019). A big-data approach to producing descriptive anthropometric references: a feasibility and validation study of paediatric growth charts. *Lancet Digit Health*, 1(8), e413-e423. doi:10.1016/S2589-7500(19)30149-9
- Hof, M. H., Vrijkotte, T. G., de Hoog, M. L., van Eijsden, M., & Zwinderman, A. H. (2013). Association between infancy BMI peak and body composition and blood pressure at age 5-6 years. *PLoS One*, 8(12), e80517. doi:10.1371/journal.pone.0080517
- Hoppe, C., Molgaard, C., Thomsen, B. L., Juul, A., & Michaelsen, K. F. (2004). Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*, 79(3), 494-501. doi:10.1093/ajcn/79.3.494
- Horta, B. L., de Sousa, B. A., & de Mola, C. L. (2018). Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 21(3), 174-178.
- Horta, B. L., Loret de Mola, C., & Victora, C. G. (2015a). Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 104(467), 14-19. doi:10.1111/apa.13139
- Horta, B. L., Loret de Mola, C., & Victora, C. G. (2015b). Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 104(467), 30-37. doi:10.1111/apa.13133
- Horta, B. L., & Victora, C. G. (2013). Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. *WHO Library*.
- Howe, L. D., Tilling, K., Galobardes, B., Smith, G. D., Gunnell, D., & Lawlor, D. A. (2012). Socioeconomic differences in childhood growth trajectories: at what age do height inequalities emerge? *J Epidemiol Community Health*, 66(2), 143-148. doi:10.1136/jech.2010.113068
- Howe, L. D., Tilling, K., Galobardes, B., Smith, G. D., Ness, A. R., & Lawlor, D. A. (2011). Socioeconomic disparities in trajectories of adiposity across childhood. *Int J Pediatr Obes*, 6(2-2), e144-153. doi:10.3109/17477166.2010.500387
- Hughes, A. R., Sherriff, A., Ness, A. R., & Reilly, J. J. (2014). Timing of adiposity rebound and adiposity in adolescence. *Pediatrics*, 134(5), e1354-1361. doi:10.1542/peds.2014-1908
- Indiani, C., Rizzardi, K. F., Castelo, P. M., Ferraz, L. F. C., Darrieux, M., & Parisotto, T. M. (2018). Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes*, 14(8), 501-509. doi:10.1089/chi.2018.0040

- Inostroza, J., Haschke, F., Steenhout, P., Grathwohl, D., Nelson, S. E., & Ziegler, E. E. (2014). Low-protein formula slows weight gain in infants of overweight mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *59*(1), 70-77. doi:10.1097/MPG.0000000000000349
- INSERM, DREES, Coulm, B., Bonnet, C., Blondel, B., Vanhaesebrouck, A., Vilain, A., Fresson, J., & Rey, S. (2017). *Enquête nationale périnatale - Rapport 2016 - Les naissances et les établissements - Situation et évolution depuis 2010*. Retrieved from [http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016\\_rapport\\_complet.pdf](http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf)
- Jansen, P. W., Mensah, F. K., Nicholson, J. M., & Wake, M. (2013). Family and neighbourhood socioeconomic inequalities in childhood trajectories of BMI and overweight: longitudinal study of Australian children. *PLoS One*, *8*(7), e69676. doi:10.1371/journal.pone.0069676
- Jensen, S. M., Ritz, C., Ejlerskov, K. T., Molgaard, C., & Michaelsen, K. F. (2015). Infant BMI peak, breastfeeding, and body composition at age 3 y. *Am J Clin Nutr*, *101*(2), 319-325. doi:10.3945/ajcn.114.092957
- Johnson, W., Choh, A. C., Lee, M., Towne, B., Czerwinski, S. A., & Demerath, E. W. (2013). Characterization of the infant BMI peak: sex differences, birth year cohort effects, association with concurrent adiposity, and heritability. *Am J Hum Biol*, *25*(3), 378-388. doi:10.1002/ajhb.22385
- Jones, R. A., Hinkley, T., Okely, A. D., & Salmon, J. (2013). Tracking physical activity and sedentary behavior in childhood: a systematic review. *Am J Prev Med*, *44*(6), 651-658. doi:10.1016/j.amepre.2013.03.001
- Kadawathagedara, M., Kersuzan, C., Wagner, S., Tichit, C., Gojard, S., Charles, M. A., Lioret, S., & de Lauzon-Guillain, B. (2017). Adéquation des consommations alimentaires des femmes enceintes de l'étude ELFE aux recommandations du Programme national nutrition santé. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, *52*(2), 78-88.
- Kesse-Guyot, E., Bertrais, S., Peneau, S., Estaquio, C., Dauchet, L., Vergnaud, A. C., Czernichow, S., Galan, P., Hercberg, S., & Bellisle, F. (2009). Dietary patterns and their sociodemographic and behavioural correlates in French middle-aged adults from the SU.VI.MAX cohort. *Eur J Clin Nutr*, *63*(4), 521-528. doi:10.1038/sj.ejcn.1602978
- Koletzko, B., von Kries, R., Closa, R., Escribano, J., Scaglioni, S., Giovannini, M., Beyer, J., Demmelmair, H., Gruszfeld, D., Dobrzanska, A., Sengier, A., Langhendries, J. P., Rolland Cachera, M. F., Grote, V., & European Childhood Obesity Trial Study, G. (2009). Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, *89*(6), 1836-1845. doi:10.3945/ajcn.2008.27091
- Kramer, M. S. (2018). Studying Infant Feeding and Growth: Timing is Everything. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *32*(2), 210-212. doi:10.1111/ppe.12441
- Kramer, M. S., Chalmers, B., Hodnett, E. D., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Shapiro, S., Collet, J. P., Vanilovich, I., Mezen, I., Ducruet, T., Shishko, G., Zubovich, V., Mknuk, D., Gluchanina, E., Dombrovskiy, V., et al. (2001). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*, *285*(4), 413-420.
- Kramer, M. S., Guo, T., Platt, R. W., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Collet, J. P., Shapiro, S., Chalmers, B., Hodnett, E., Vanilovich, I., Mezen, I., Ducruet, T., Shishko, G., & 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., Guo, T., Platt, R. W., Shapiro, S., Collet, J. P., Chalmers, B., Hodnett, E., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Vanilovich, I., & Group, P. S. (2002). Breastfeeding and infant growth: biology or bias? *Pediatrics*, *110*(2 Pt 1), 343-347.

- Kramer, M. S., Guo, T., Platt, R. W., Vanilovich, I., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Michaelsen, K. F., Dewey, K., & Promotion of Breastfeeding Intervention Trials Study, G. (2004). Feeding effects on growth during infancy. *J Pediatr*, *145*(5), 600-605. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.069
- Kramer, M. S., Matush, L., Vanilovich, I., Platt, R. W., Bogdanovich, N., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Shishko, G., Collet, J. P., Martin, R. M., Davey Smith, G., Gillman, M. W., Chalmers, B., Hodnett, E., Shapiro, S., et al. (2007). Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr*, *86*(6), 1717-1721. doi:10.1093/ajcn/86.5.1717
- Kramer, M. S., Moodie, E. E., Dahhou, M., & Platt, R. W. (2011). Breastfeeding and infant size: evidence of reverse causality. *Am J Epidemiol*, *173*(9), 978-983. doi:10.1093/aje/kwq495
- Krieger, J. P., Pestoni, G., Cabaset, S., Brombach, C., Sych, J., Schader, C., Faeh, D., & Rohrmann, S. (2018). Dietary Patterns and Their Sociodemographic and Lifestyle Determinants in Switzerland: Results from the National Nutrition Survey menuCH. *Nutrients*, *11*(1). doi:10.3390/nu11010062
- Kronborg, H., Foverskov, E., & Vaeth, M. (2014). Predictors for early introduction of solid food among Danish mothers and infants: an observational study. *BMC Pediatr*, *14*, 243. doi:10.1186/1471-2431-14-243
- Laaksonen, M., Talala, K., Martelin, T., Rahkonen, O., Roos, E., Helakorpi, S., Laatikainen, T., & Prattala, R. (2008). Health behaviours as explanations for educational level differences in cardiovascular and all-cause mortality: a follow-up of 60 000 men and women over 23 years. *Eur J Public Health*, *18*(1), 38-43. doi:10.1093/eurpub/ckm051
- Lantz, P. M., House, J. S., Lepkowski, J. M., Williams, D. R., Mero, R. P., & Chen, J. (1998). Socioeconomic factors, health behaviors, and mortality: results from a nationally representative prospective study of US adults. *JAMA*, *279*(21), 1703-1708. doi:10.1001/jama.279.21.1703
- Lawrence, M. A., & Baker, P. I. (2019). Ultra-processed food and adverse health outcomes. *BMJ*, *365*, l2289. doi:10.1136/bmj.l2289
- Lecorguillé, M., Camier, A., & Kadawathagedara, M. (2021). *Recommandations pour la pratique clinique: «Interventions pendant la période périnatale»*. Chapitre 3: Variations de poids, apports nutritionnels essentiels et contaminants, supplémentation chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Collège National des Sages-Femmes de France,
- Lewis, D. S., Bertrand, H. A., McMahan, C. A., McGill, H. C., Jr., Carey, K. D., & Masoro, E. J. (1986). Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *J Clin Invest*, *78*(4), 899-905. doi:10.1172/JCI112678
- Li, R., Scanlon, K. S., May, A., Rose, C., & Birch, L. (2014). Bottle-feeding practices during early infancy and eating behaviors at 6 years of age. *Pediatrics*, *134* Suppl 1, S70-77. doi:10.1542/peds.2014-0646L
- Lioret, S., Betoko, A., Forhan, A., Charles, M. A., Heude, B., de Lauzon-Guillain, B., & Group, E. M.-C. C. S. (2015). Dietary patterns track from infancy to preschool age: cross-sectional and longitudinal perspectives. *J Nutr*, *145*(4), 775-782. doi:10.3945/jn.114.201988
- Lioret, S., Campbell, K. J., McNaughton, S. A., Cameron, A. J., Salmon, J., Abbott, G., & Hesketh, K. D. (2020). Lifestyle Patterns Begin in Early Childhood, Persist and Are Socioeconomically Patterned, Confirming the Importance of Early Life Interventions. *Nutrients*, *12*(3). doi:10.3390/nu12030724
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M. L., Yang, J., Croteau-Chonka, D. C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., et al. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, *518*(7538), 197-206. doi:10.1038/nature14177

- Lucas, A. (2005). Long-term programming effects of early nutrition -- implications for the preterm infant. *J Perinatol*, *25 Suppl 2*, S2-6. doi:10.1038/sj.jp.7211308
- Lucas, A., Morley, R., & Cole, T. J. (1998). Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*, *317*(7171), 1481-1487. doi:10.1136/bmj.317.7171.1481
- Luque, V., Escribano, J., Closa-Monasterolo, R., Zaragoza-Jordana, M., Ferre, N., Grote, V., Koletzko, B., Totzauer, M., Verduci, E., ReDionigi, A., Gruszfeld, D., Socha, P., Rousseaux, D., Moretti, M., Oddy, W., et al. (2018). Unhealthy Dietary Patterns Established in Infancy Track to Mid-Childhood: The EU Childhood Obesity Project. *J Nutr*, *148*(5), 752-759. doi:10.1093/jn/nxy025
- Makrides, M., Gibson, R. A., Udell, T., Ried, K., & International, L. I. (2005). Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr*, *81*(5), 1094-1101. doi:10.1093/ajcn/81.5.1094
- Mamelle, N., Munoz, F., & Grandjean, H. (1996). [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, *25*(1), 61-70.
- Martin, R. M., Kramer, M. S., Patel, R., Rifas-Shiman, S. L., Thompson, J., Yang, S., Vilchuck, K., Bogdanovich, N., Hameza, M., Tilling, K., & Oken, E. (2017). Effects of Promoting Long-term, Exclusive Breastfeeding on Adolescent Adiposity, Blood Pressure, and Growth Trajectories: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, *171*(7), e170698. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0698
- Martin, R. M., Patel, R., Kramer, M. S., Guthrie, L., Vilchuck, K., Bogdanovich, N., Sergeichick, N., Gusina, N., Foo, Y., Palmer, T., Rifas-Shiman, S. L., Gillman, M. W., Smith, G. D., & Oken, E. (2013). Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: a randomized trial. *JAMA*, *309*(10), 1005-1013. doi:10.1001/jama.2013.167
- Matheny, R. J., Birch, L. L., & Picciano, M. F. (1990). Control of intake by human-milk-fed infants: relationships between feeding size and interval. *Dev Psychobiol*, *23*(6), 511-518. doi:10.1002/dev.420230606
- 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. doi:10.1542/peds.2010-1675
- Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., Hadden, D. R., McCance, D. R., Hod, M., McIntyre, H. D., Oats, J. J., Persson, B., Rogers, M. S., & Sacks, D. A. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, *358*(19), 1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943
- Michaelsen, K. F. a. a. (2003). *Feeding and nutrition of infants and young children- Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries*. Retrieved from
- Mikkila, V., Rasanen, L., Raitakari, O. T., Pietinen, P., & Viikari, J. (2005). Consistent dietary patterns identified from childhood to adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Br J Nutr*, *93*(6), 923-931. doi:10.1079/bjn20051418
- Morgen, C. S., Angquist, L., Baker, J. L., Andersen, A. N., Sorensen, T. I. A., & Michaelsen, K. F. (2018). Breastfeeding and complementary feeding in relation to body mass index and overweight at ages 7 and 11 y: a path analysis within the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*, *107*(3), 313-322. doi:10.1093/ajcn/nqx058
- Nagy, P., Intemann, T., Buck, C., Pigeot, I., Ahrens, W., & Molnar, D. (2016). Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*, *40*(10), 1604-1605. doi:10.1038/ijo.2016.119
- O'Connor, D., Funanage, V., Locke, R., Spear, M., & Leef, K. (2003). Leptin is not present in infant formulas. *J Endocrinol Invest*, *26*(5), 490. doi:10.1007/BF03345207

- Ohlsson, C., Lorentzon, M., Norjavaara, E., & Kindblom, J. M. (2012). Age at adiposity rebound is associated with fat mass in young adult males-the GOOD study. *PLoS One*, *7*(11), e49404. doi:10.1371/journal.pone.0049404
- Ong, K. K., Ahmed, M. L., Emmett, P. M., Preece, M. A., & Dunger, D. B. (2000). Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*, *320*(7240), 967-971. doi:10.1136/bmj.320.7240.967
- Ong, K. K., Emmett, P. M., Noble, S., Ness, A., Dunger, D. B., & Team, A. S. (2006). Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics*, *117*(3), e503-508. doi:10.1542/peds.2005-1668
- Park, S. Y., Murphy, S. P., Wilkens, L. R., Yamamoto, J. F., Sharma, S., Hankin, J. H., Henderson, B. E., & Kolonel, L. N. (2005). Dietary patterns using the Food Guide Pyramid groups are associated with sociodemographic and lifestyle factors: the multiethnic cohort study. *J Nutr*, *135*(4), 843-849. doi:10.1093/jn/135.4.843
- Patel, R., Oken, E., Bogdanovich, N., Matush, L., Sevkovskaya, Z., Chalmers, B., Hodnett, E. D., Vilchuck, K., Kramer, M. S., & 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
- Patro-Golab, B., Zalewski, B. M., Kouwenhoven, S. M., Karas, J., Koletzko, B., Bernard van Goudoever, J., & Szajewska, H. (2016). Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J Nutr*, *146*(3), 551-564. doi:10.3945/jn.115.223651
- Patro-Golab, B., Zalewski, B. M., Polaczek, A., & Szajewska, H. (2019). Duration of Breastfeeding and Early Growth: A Systematic Review of Current Evidence. *Breastfeed Med*, *14*(4), 218-229. doi:10.1089/bfm.2018.0187
- Pearce, J., & Langley-Evans, S. C. (2013). The types of food introduced during complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*, *37*(4), 477-485. doi:10.1038/ijo.2013.8
- Pearce, J., Taylor, M. A., & Langley-Evans, S. C. (2013). Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*, *37*(10), 1295-1306. doi:10.1038/ijo.2013.99
- Pedersen, J. F., & Molsted-Pedersen, L. (1981). Early fetal growth delay detected by ultrasound marks increased risk of congenital malformation in diabetic pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, *283*(6286), 269-271. doi:10.1136/bmj.283.6286.269
- Perez-Escamilla, R., Martinez, J. L., & Segura-Perez, S. (2016). Impact of the Baby-friendly Hospital Initiative on breastfeeding and child health outcomes: a systematic review. *Matern Child Nutr*, *12*(3), 402-417. doi:10.1111/mcn.12294
- Pommeret-De Villepin, B., Barasinski, C., & Rigourd, V. (2021). *Recommandations pour la pratique clinique: «Interventions pendant la période périnatale»*. Chapitre 6: Initiation et soutien à l'allaitement maternel. Collège National des Sages-Femmes de France,
- Ravelli, A. C., van der Meulen, J. H., Michels, R. P., Osmond, C., Barker, D. J., Hales, C. N., & Bleker, O. P. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*, *351*(9097), 173-177. doi:10.1016/s0140-6736(97)07244-9
- Ravelli, A. C., van Der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*, *70*(5), 811-816. doi:10.1093/ajcn/70.5.811
- Rebhan, B., Kohlhuber, M., Schwegler, U., Fromme, H., Abou-Dakn, M., & Koletzko, B. (2009). Breastfeeding duration and exclusivity associated with infants' health and growth: data from a prospective cohort study in Bavaria, Germany. *Acta Paediatr*, *98*(6), 974-980. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01281.x

- Rebhan, B., Kohlhuber, M., Schwegler, U., Koletzko, B., & Fromme, H. (2009). Infant feeding practices and associated factors through the first 9 months of life in Bavaria, Germany. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *49*(4), 467-473. doi:10.1097/MPG.0b013e31819a4e1a
- Resto, M., O'Connor, D., Leef, K., Funanage, V., Spear, M., & Locke, R. (2001). Leptin levels in preterm human breast milk and infant formula. *Pediatrics*, *108*(1), E15.
- Robinson, S., Marriott, L., Poole, J., Crozier, S., Borland, S., Lawrence, W., Law, C., Godfrey, K., Cooper, C., Inskip, H., & Southampton Women's Survey Study, G. (2007). Dietary patterns in infancy: the importance of maternal and family influences on feeding practice. *Br J Nutr*, *98*(5), 1029-1037. doi:10.1017/S0007114507750936
- Roche, A. F., Guo, S., Siervogel, R. M., Khamis, H. J., & Chandra, R. K. (1993). Growth comparison of breast-fed and formula-fed infants. *Can J Public Health*, *84*(2), 132-135.
- Rolland-Cachera, M. F., Akrouf, M., & Peneau, S. (2016). Nutrient Intakes in Early Life and Risk of Obesity. *Int J Environ Res Public Health*, *13*(6). doi:10.3390/ijerph13060564
- Rolland-Cachera, M. F., Deheeger, M., Akrouf, M., & Bellisle, F. (1995). Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *19*(8), 573-578.
- Rolland-Cachera, M. F., Deheeger, M., Bellisle, F., Sempe, M., Guillaud-Bataille, M., & Patois, E. (1984). Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*, *39*(1), 129-135. doi:10.1093/ajcn/39.1.129
- Rolland-Cachera, M. F., Deheeger, M., Maillot, M., & Bellisle, F. (2006). Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond)*, *30* Suppl 4, S11-17. doi:10.1038/sj.ijo.0803514
- Roseboom, T. J., Painter, R. C., de Rooij, S. R., van Abeelen, A. F., Veenendaal, M. V., Osmond, C., & Barker, D. J. (2011). Effects of famine on placental size and efficiency. *Placenta*, *32*(5), 395-399. doi:10.1016/j.placenta.2011.03.001
- Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., Ravelli, A. C., Schroeder-Tanka, J. M., van Montfrans, G. A., Michels, R. P., & Bleker, O. P. (2000). Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*, *84*(6), 595-598. doi:10.1136/heart.84.6.595
- Ruiz, M., Goldblatt, P., Morrison, J., Porta, D., Forastiere, F., Hryhorczuk, D., Antipkin, Y., Saurel-Cubizolles, M. J., Lioret, S., Vrijheid, M., Torrent, M., Iniguez, C., Larranaga, I., Bakoula, C., Veltsista, A., et al. (2016). Impact of Low Maternal Education on Early Childhood Overweight and Obesity in Europe. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *30*(3), 274-284. doi:10.1111/ppe.12285
- Ruzickova, J., Rossmeisl, M., Prazak, T., Flachs, P., Sponarova, J., Veck, M., Tvrzicka, E., Bryhn, M., & Kopecky, J. (2004). Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids*, *39*(12), 1177-1185. doi:10.1007/s11745-004-1345-9
- Rzehak, P., Sausenthaler, S., Koletzko, S., Reinhardt, D., von Berg, A., Kramer, U., Berdel, D., Bollrath, C., Grubl, A., Bauer, C. P., Wichmann, H. E., Heinrich, J., & German Infant Nutritional Intervention Study, G. (2009). Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or = 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *Am J Clin Nutr*, *89*(6), 1846-1856. doi:10.3945/ajcn.2008.27373
- Saffery, R. (2014). Epigenetic change as the major mediator of fetal programming in humans: are we there yet? *Annals of Nutrition and Metabolism*, *64*(3-4), 203-207.
- Salanave, B., de Launay, C., Boudet Berquier, J., & Castetbon, K. (2014). Durée de l'allaitement maternel en France (Épifane 2012-2013). *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, *27*, p. 450-457.

- 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
- Sauser, J., Nutten, S., de Groot, N., Pecquet, S., Simon, D., Simon, H. U., Spergel, J. M., Koletzko, S., & Blanchard, C. (2018). Partially Hydrolyzed Whey Infant Formula: Literature Review on Effects on Growth and the Risk of Developing Atopic Dermatitis in Infants from the General Population. *Int Arch Allergy Immunol*, *177*(2), 123-134. doi:10.1159/000489861
- Savino, F., Fissore, M. F., Grassino, E. C., Nanni, G. E., Oggero, R., & Silvestro, L. (2005). Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatr*, *94*(5), 531-537. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb01934.x
- Savino, F., & Liguori, S. A. (2008). Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin Nutr*, *27*(1), 42-47. doi:10.1016/j.clnu.2007.06.006
- Schiess, S., Grote, V., Scaglioni, S., Luque, V., Martin, F., Stolarczyk, A., Vecchi, F., Koletzko, B., & European Childhood Obesity, P. (2010). Introduction of complementary feeding in 5 European countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *50*(1), 92-98. doi:10.1097/MPG.0b013e31819f1ddc
- Schwarzfischer, P., Gruszfeld, D., Socha, P., Luque, V., Closa-Monasterolo, R., Rousseaux, D., Moretti, M., Mariani, B., Verduci, E., Koletzko, B., & Grote, V. (2018). Longitudinal analysis of physical activity, sedentary behaviour and anthropometric measures from ages 6 to 11 years. *Int J Behav Nutr Phys Act*, *15*(1), 126. doi:10.1186/s12966-018-0756-3
- 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 Pediatr*, *9*, 60. doi:10.1186/1471-2431-9-60
- Shrewsbury, V., & Wardle, J. (2008). Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)*, *16*(2), 275-284. doi:10.1038/oby.2007.35
- Silva, L. M., van Rossem, L., Jansen, P. W., Hokken-Koelega, A. C., Moll, H. A., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Jaddoe, V. W., & Raat, H. (2012). Children of low socioeconomic status show accelerated linear growth in early childhood; results from the Generation R Study. *PLoS One*, *7*(5), e37356. doi:10.1371/journal.pone.0037356
- Silverwood, R. J., De Stavola, B. L., Cole, T. J., & Leon, D. A. (2009). BMI peak in infancy as a predictor for later BMI in the Uppsala Family Study. *Int J Obes (Lond)*, *33*(8), 929-937. doi:10.1038/ijo.2009.108
- Siméon, T. (2019). Enquête "Elfe" : Pondérations des enquêtes nationales.
- Singhal, A., Cole, T. J., & Lucas, A. (2001). Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*, *357*(9254), 413-419. doi:10.1016/S0140-6736(00)04004-6
- Singhal, A., Fewtrell, M., Cole, T. J., & Lucas, A. (2003). Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*, *361*(9363), 1089-1097. doi:10.1016/S0140-6736(03)12895-4
- Singhal, A., & Lucas, A. (2004). Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*, *363*(9421), 1642-1645. doi:10.1016/S0140-6736(04)16210-7
- Site de l'étude EDEN. (15 septembre 2021). Retrieved from <http://eden.vjf.inserm.fr/>
- Skorka, A., Piescik-Lech, M., Kolodziej, M., & Szajewska, H. (2018). Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*, *119*(7), 810-825. doi:10.1017/S0007114518000120
- Smart, J. (1986). *Undernutrition, learning and memory: review of experimental studies*. Paper presented at the Proceedings of XII International Congress of Nutrition.

- Smithers, L. G., Brazionis, L., Golley, R. K., Mittinty, M. N., Northstone, K., Emmett, P., McNaughton, S. A., Campbell, K. J., & Lynch, J. W. (2012). Associations between dietary patterns at 6 and 15 months of age and sociodemographic factors. *Eur J Clin Nutr*, *66*(6), 658-666. doi:10.1038/ejcn.2011.219
- Socha, P., Grote, V., Gruszfeld, D., Janas, R., Demmelmair, H., Closa-Monasterolo, R., Subias, J. E., Scaglioni, S., Verduci, E., Dain, E., Langhendries, J. P., Perrin, E., Koletzko, B., & European Childhood Obesity Trial Study, G. (2011). Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, *94*(6 Suppl), 1776S-1784S. doi:10.3945/ajcn.110.000596
- Sovio, U., Mook-Kanamori, D. O., Warrington, N. M., Lawrence, R., Briollais, L., Palmer, C. N., Cecil, J., Sandling, J. K., Syvanen, A. C., Kaakinen, M., Beilin, L. J., Millwood, I. Y., Bennett, A. J., Laitinen, J., Pouta, A., et al. (2011). Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *PLoS Genet*, *7*(2), e1001307. doi:10.1371/journal.pgen.1001307
- Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Andrianasolo, R. M., Chazelas, E., Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2019). Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*, *365*, l1451. doi:10.1136/bmj.l1451
- Stringhini, S., Sabia, S., Shipley, M., Brunner, E., Nabi, H., Kivimaki, M., & Singh-Manoux, A. (2010). Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*, *303*(12), 1159-1166. doi:10.1001/jama.2010.297
- Taveras, E. M., Scanlon, K. S., Birch, L., Rifas-Shiman, S. L., Rich-Edwards, J. W., & Gillman, M. W. (2004). Association of breastfeeding with maternal control of infant feeding at age 1 year. *Pediatrics*, *114*(5), e577-583. doi:10.1542/peds.2004-0801
- Taylor, R. W., Grant, A. M., Goulding, A., & Williams, S. M. (2005). Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *8*(6), 607-612. doi:10.1097/01.mco.0000168391.60884.93
- Tham, R., Bowatte, G., Dharmage, S. C., Tan, D. J., Lau, M. X., Dai, X., Allen, K. J., & Lodge, C. J. (2015). Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, *104*(467), 62-84. doi:10.1111/apa.13118
- Totzauer, M., Luque, V., Escribano, J., Closa-Monasterolo, R., Verduci, E., ReDionigi, A., Hoyos, J., Langhendries, J. P., Gruszfeld, D., Socha, P., Koletzko, B., Grote, V., & European Childhood Obesity Trial Study, G. (2018). Effect of Lower Versus Higher Protein Content in Infant Formula Through the First Year on Body Composition from 1 to 6 Years: Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *Obesity (Silver Spring)*, *26*(7), 1203-1210. doi:10.1002/oby.22203
- Vail, B., Prentice, P., Dunger, D. B., Hughes, I. A., Acerini, C. L., & Ong, K. K. (2015). Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. *J Pediatr*, *167*(2), 317-324 e311. doi:10.1016/j.jpeds.2015.05.003
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., Franca, G. V., Horton, S., Krusevec, J., Murch, S., Sankar, M. J., Walker, N., Rollins, N. C., & 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
- Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Geay, B., Humeau, P., Thierry, X., Charles, M.-A., Lioret, S., & 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. *Bull Epidemiol Hebd*, *29*, 522-532.

- Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Thierry, X., Charles, M. A., Lioret, S., & 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
- Wang, J., Wu, Y., Xiong, G., Chao, T., Jin, Q., Liu, R., Hao, L., Wei, S., Yang, N., & Yang, X. (2016). Introduction of complementary feeding before 4 months of age increases the risk of childhood overweight or obesity: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Res*, *36*(8), 759-770. doi:10.1016/j.nutres.2016.03.003
- Waterland, R. A., & Michels, K. B. (2007). Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr*, *27*, 363-388. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, *7*(8), 847-854. doi:10.1038/nn1276
- Weinhold, B. (2006). Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect*, *114*(3), A160-167. doi:10.1289/ehp.114-a160
- Wesolowska, E., Jankowska, A., Trafalska, E., Kaluzny, P., Grzesiak, M., Dominowska, J., Hanke, W., Calamandrei, G., & Polanska, K. (2019). Sociodemographic, Lifestyle, Environmental and Pregnancy-Related Determinants of Dietary Patterns during Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*, *16*(5). doi:10.3390/ijerph16050754
- Whitaker, R. C., Pepe, M. S., Wright, J. A., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1998). Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics*, *101*(3), E5. doi:10.1542/peds.101.3.e5
- Williams, S., Davie, G., & Lam, F. (1999). Predicting BMI in young adults from childhood data using two approaches to modelling adiposity rebound. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *23*(4), 348-354. doi:10.1038/sj.ijo.0800824
- Williams, S. M., & Goulding, A. (2009). Early adiposity rebound is an important predictor of later obesity. *Obesity (Silver Spring)*, *17*(7), 1310. doi:10.1038/oby.2009.104
- World Health Organization. (2001). *THE OPTIMAL DURATION OF EXCLUSIVE BREASTFEEDING- REPORT OF AN EXPERTCONSULTATION*. Retrieved from Geneva, Switzerland:
- World Health Organization. (2008). *Indicators for assessing infant and young child feeding practices: part 1: definitions: conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007 in Washington DC, USA (924159666X)*. Retrieved from
- World Health Organization. (2018). *Implementation guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services – the revised Baby-friendly Hospital Initiative*. Retrieved from Switzerland: <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation/en/>
- World Health Organization. (2020). Infant and young child feeding. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding#:~:text=WHO%20and%20UNICEF%20recommend%3A,years%20of%20age%20or%20beyond.>
- Wright, C. J., Cameron, K., Tsiaka, M., & Parkinson, K. N. (2011). Is baby-led weaning feasible? When do babies first reach out for and eat finger foods? *Maternal & child nutrition*, *7*(1), 27-33.
- Wright, C. M., Parkinson, K. N., & Drewett, R. F. (2004). Why are babies weaned early? Data from a prospective population based cohort study. *Arch Dis Child*, *89*(9), 813-816. doi:10.1136/adc.2003.038448
- Wu, Y., Lye, S., Dennis, C. L., & Briollais, L. (2020). Exclusive breastfeeding can attenuate body-mass-index increase among genetically susceptible children: A longitudinal study from the ALSPAC cohort. *PLoS Genet*, *16*(6), e1008790. doi:10.1371/journal.pgen.1008790



## Annexes

---

## I. Extrait des auto-questionnaires EDEN

**L'alimentation de votre enfant**

**Précisez comment votre bébé a été nourri depuis sa naissance :**

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

| <b>1. Liquides :</b>                        | <b>1</b><br>Lait<br>maternel | <b>2</b><br>Lait pour bébé<br>en poudre | <b>3</b><br>Lait<br>de vache | <b>4</b><br>Jus<br>de fruits | <b>5</b><br>Eau<br>minérale | <b>6</b><br>Eau<br>du robinet | <b>7</b><br>Autres       |
|---|------------------------------|---|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| 1 <sup>er</sup> jour                        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |
| 2 <sup>ème</sup> - 7 <sup>ème</sup> jour    | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |
| 2 <sup>ème</sup> - 4 <sup>ème</sup> semaine | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |
| 2 <sup>ème</sup> mois                       | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |
| 3 <sup>ème</sup> mois                       | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |
| 4 <sup>ème</sup> mois                       | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |

si autre, précisez : .....

| <b>2. Farinés et mixés :</b>                | <b>1</b><br>Farine       | <b>2</b><br>Viandes      | <b>3</b><br>Poissons     | <b>4</b><br>Pommes<br>de terre | <b>5</b><br>Légumes      | <b>6</b><br>Fruits       |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 <sup>er</sup> jour                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 <sup>ème</sup> - 7 <sup>ème</sup> jour    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 <sup>ème</sup> - 4 <sup>ème</sup> semaine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 <sup>ème</sup> mois                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 <sup>ème</sup> mois                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 <sup>ème</sup> mois                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

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

Si vous allaitez ou avez allaité votre bébé au sein

Continuez-vous à allaiter actuellement ?

0. non 1. oui

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

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

- douleur, infection au niveau du sein

0. non 1. oui

- problème de santé du bébé

0. non 1. oui

- reprise du travail ou d'autres activités

0. non 1. oui

- quantité de lait insuffisante

0. non 1. oui

- je n'en avais plus envie

0. non 1. oui

- manque de temps, de disponibilité

0. non 1. oui

- autre, précisez : .....

## II. Extrait de l'enregistrement alimentaire EDEN

1. A quel âge, avez-vous commencé à introduire régulièrement dans l'alimentation de votre bébé : (mettre 0 si votre bébé ne consomme pas encore cet aliment) ?
- |   |  |      |
|---|--|------|
| . du lait en poudre ou en brique pour bébé                              | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . du lait de vache ordinaire (y compris du lait concentré ou en poudre) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des jus de fruits   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . de l'eau du robinet   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des farines   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . de la viande  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . du poisson  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des jaunes d'oeuf   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des oeufs entiers   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des pommes de terre   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . un autre type de légume   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des fruits  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des laitages (yaourts, petits-suisse, ...)                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . du fromage  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des biscuits  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
| . des entremets (crème dessert, ...)                                    | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | mois |
2. Si votre bébé boit du lait de vache ordinaire (y compris sous forme de lait concentré ou en poudre), est-ce du lait :
1. entier
2. 1/2 écrémé
3. écrémé
4. ne boit pas de lait ordinaire

3. Si votre enfant boit ou a bu du lait en poudre ou en brique pour bébé, dans les 4 derniers mois (depuis l'âge de 5 mois), indiquer le plus précisément possible le **nom** de chaque lait. Précisez pendant **combien de temps** approximativement ce lait a été utilisé **dans les 4 derniers mois** :

Lait 1 : .....

- Durée : 1. moins d'1 semaine  
2. entre 1 semaine et 1 mois  
3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois  
4. sans interruption

Lait 2 : .....

- Durée : 1. moins d'1 semaine  
2. entre 1 semaine et 1 mois  
3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois  
4. sans interruption

Lait 3 : .....

- Durée : 1. moins d'1 semaine  
2. entre 1 semaine et 1 mois  
3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois  
4. sans interruption

Lait 4 : .....

- Durée : 1. moins d'1 semaine  
2. entre 1 semaine et 1 mois  
3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois  
4. sans interruption

Lait 5 : .....

- Durée : 1. moins d'1 semaine  
2. entre 1 semaine et 1 mois  
3. plus d'1 mois mais moins de 4 mois  
4. sans interruption

4. Si vous allaitez ou avez allaité votre bébé au sein  
 Continuez-vous à allaiter actuellement ? 0. non 1. oui  
 si non, . à quelle date avez-vous arrêté définitivement (jj/mm/aa) :

### III. Extrait du questionnaire semi-fréquentiel ELFE





| Pas encore introduit |                          |                          |                          |                          | une seule fois           |          |                          |                          |                          | plusieurs fois           |                          |          |                          |                          | souvent                  |                          |                          |   |   | tous les jours ou presque |   |   |   |   |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|---|---------------------------|---|---|---|---|
| 0                    | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 0                        | 1        | 2                        | 3                        | 4                        | 0                        | 1                        | 2        | 3                        | 4                        | 0                        | 1                        | 2                        | 3 | 4 | 0                         | 1 | 2 | 3 | 4 |
| entre 3 et 4 mois    |                          |                          |                          |                          | entre 4 et 5 mois        |          |                          |                          |                          | entre 5 et 6 mois        |                          |          |                          |                          |                          |                          |                          |   |   |                           |   |   |   |   |
| JFRUI3M              | <input type="checkbox"/> | JFRUI4M  | <input type="checkbox"/> | JFRUI5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| BOISUC3M             | <input type="checkbox"/> | BOISUC4M | <input type="checkbox"/> | BOISUC5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| EAUBOU3M             | <input type="checkbox"/> | EAUBOU4M | <input type="checkbox"/> | EAUBOU5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| EAUROB3M             | <input type="checkbox"/> | EAUROB4M | <input type="checkbox"/> | EAUROB5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| LAIENT3M             | <input type="checkbox"/> | LAIENT4M | <input type="checkbox"/> | LAIENT5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| LAIECR3M             | <input type="checkbox"/> | LAIECR4M | <input type="checkbox"/> | LAIECR5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| LIAAUT3M             | <input type="checkbox"/> | LIAAUT4M | <input type="checkbox"/> | LIAAUT5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| CERINF3M             | <input type="checkbox"/> | CERINF4M | <input type="checkbox"/> | CERINF5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| PDT3M                | <input type="checkbox"/> | PDT4M    | <input type="checkbox"/> | PDT5M    | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| HVERT3M              | <input type="checkbox"/> | HVERT4M  | <input type="checkbox"/> | HVERT5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| CAROT3M              | <input type="checkbox"/> | CAROT4M  | <input type="checkbox"/> | CAROT5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| PPOIS3M              | <input type="checkbox"/> | PPOIS4M  | <input type="checkbox"/> | PPOIS5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| ARTICH3M             | <input type="checkbox"/> | ARTICH4M | <input type="checkbox"/> | ARTICH5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| LEGAUT3M             | <input type="checkbox"/> | LEGAUT4M | <input type="checkbox"/> | LEGAUT5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| PATES3M              | <input type="checkbox"/> | PATES4M  | <input type="checkbox"/> | PATES5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| PAIN3M               | <input type="checkbox"/> | PAIN4M   | <input type="checkbox"/> | PAIN5M   | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| VIAN3M               | <input type="checkbox"/> | VIAN4M   | <input type="checkbox"/> | VIAN5M   | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| POIS3M               | <input type="checkbox"/> | POIS4M   | <input type="checkbox"/> | POIS5M   | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| JOEUF3M              | <input type="checkbox"/> | JOEUF4M  | <input type="checkbox"/> | JOEUF5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| BOEUF3M              | <input type="checkbox"/> | BOEUF4M  | <input type="checkbox"/> | BOEUF5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| FROM3M               | <input type="checkbox"/> | FROM4M   | <input type="checkbox"/> | FROM5M   | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| YAOURT3M             | <input type="checkbox"/> | YAOURT4M | <input type="checkbox"/> | YAOURT5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| POMME3M              | <input type="checkbox"/> | POMME4M  | <input type="checkbox"/> | POMME5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| BANANE3M             | <input type="checkbox"/> | BANANE4M | <input type="checkbox"/> | BANANE5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| FRAISE3M             | <input type="checkbox"/> | FRAISE4M | <input type="checkbox"/> | FRAISE5M | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |
| PECHE3M              | <input type="checkbox"/> | PECHE4M  | <input type="checkbox"/> | PECHE5M  | <input type="checkbox"/> |   |   |                           |   |   |   |   |

3. Indiquez si vous avez ajouté ou utilisé dans l'alimentation de votre bébé les ingrédients ou aliments suivants en cochant la case appropriée à votre réponse : 0 = jamais ; 1 = parfois ; 2 = souvent ; 3 = toujours ou presque toujours ; 4 = ne sais pas.

|  | entre 2 et 3 mois |         |         |                              |             | entre 3 et 4 mois |         |         |                              |             | entre 4 et 5 mois |         |         |                              |             | entre 5 et 6 mois |         |         |                              |             |
|--|-------------------|---------|---------|------------------------------|-------------|-------------------|---------|---------|------------------------------|-------------|-------------------|---------|---------|------------------------------|-------------|-------------------|---------|---------|------------------------------|-------------|
|  | Jamais            | parfois | souvent | toujours ou presque toujours | ne sais pas | Jamais            | parfois | souvent | toujours ou presque toujours | ne sais pas | Jamais            | parfois | souvent | toujours ou presque toujours | ne sais pas | Jamais            | parfois | souvent | toujours ou presque toujours | ne sais pas |
|  | 0                 | 1       | 2       | 3                            | 4           | 0                 | 1       | 2       | 3                            | 4           | 0                 | 1       | 2       | 3                            | 4           | 0                 | 1       | 2       | 3                            | 4           |
| Du sucre   | <b>SUCRE2M</b>    |         |         |                              |             | <b>SUCRE3M</b>    |         |         |                              |             | <b>SUCRE4M</b>    |         |         |                              |             | <b>SUCRE5M</b>    |         |         |                              |             |
| Du sel   | <b>SEL2M</b>      |         |         |                              |             | <b>SEL3M</b>      |         |         |                              |             | <b>SEL4M</b>      |         |         |                              |             | <b>SEL5M</b>      |         |         |                              |             |
| Du beurre ou de la crème   | <b>BEUR2M</b>     |         |         |                              |             | <b>BEUR3M</b>     |         |         |                              |             | <b>BEUR4M</b>     |         |         |                              |             | <b>BEUR5M</b>     |         |         |                              |             |
| De l'huile ou de la margarine  | <b>HUIL2M</b>     |         |         |                              |             | <b>HUIL3M</b>     |         |         |                              |             | <b>HUIL4M</b>     |         |         |                              |             | <b>HUIL5M</b>     |         |         |                              |             |
| Des aliments sans gluten   | <b>SGLUT2M</b>    |         |         |                              |             | <b>SGLUT3M</b>    |         |         |                              |             | <b>SGLUT4M</b>    |         |         |                              |             | <b>SGLUT5M</b>    |         |         |                              |             |
| Des produits « bio »   | <b>BIO2M</b>      |         |         |                              |             | <b>BIO3M</b>      |         |         |                              |             | <b>BIO4M</b>      |         |         |                              |             | <b>BIO5M</b>      |         |         |                              |             |
| Des légumes ou fruits écrasés ou en petits morceaux (non mixés)          | <b>LEGECR2M</b>   |         |         |                              |             | <b>LEGECR3M</b>   |         |         |                              |             | <b>LEGECR4M</b>   |         |         |                              |             | <b>LEGECR5M</b>   |         |         |                              |             |
| Des aliments pour bébés du commerce (en dehors du lait et autre boisson) | <b>ALIMBB2M</b>   |         |         |                              |             | <b>ALIMBB3M</b>   |         |         |                              |             | <b>ALIMBB4M</b>   |         |         |                              |             | <b>ALIMBB5M</b>   |         |         |                              |             |

**ALCOOL26M**

4. Votre enfant a-t-il goûté du champagne ou autre alcool (même dilué, ou sur le bout de doigt) ?



0 Non

1 Oui

**ALCOOL2M**

L'enfant a goûté de l'alcool entre 2 et 3 mois 1 Oui 2 Non 9 Ne sait pas

Merci de bien vouloir nous retourner le questionnaire dans l'enveloppe T fournie ou bien à l'adresse suivante :  
**Projet ELFE, Inserm Unité 1018, 3 bis Passage de la Fontaine, 94 800 Villejuif**