



HAL
open science

Alimentation de l'enfant à l'âge de 2 ans et trajectoires développementales de symptômes d'hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite

Nicolas Iv

► **To cite this version:**

Nicolas Iv. Alimentation de l'enfant à l'âge de 2 ans et trajectoires développementales de symptômes d'hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03554654

HAL Id: dumas-03554654

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03554654v1>

Submitted on 3 Feb 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.



UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Santé Publique et Médecine Sociale

Par Nicolas IV
Interne de la subdivision Océan Indien
Né le 21 mars 1986 à Papeete

**ALIMENTATION DE L'ENFANT A L'AGE DE 2 ANS ET TRAJECTOIRES
DEVELOPPEMENTALES DE SYMPTOMES D'HYPERACTIVITE-INATTENTION
ET DE PROBLEMES DE CONDUITE**

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Cédric GALERA

Jury :

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD : Président
Madame la Professeure Catherine MARIMOUTOU : Juge
Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ : Juge
Monsieur le Docteur Emmanuel CHIRPAZ : Juge
Monsieur le Professeur Cédric GALERA : Juge

REMERCIEMENTS

A notre directeur de thèse et membre de notre jury,

Monsieur le Professeur Cédric GALERA

Vous nous avez fait l'honneur de guider ce travail. Sans votre patience, bienveillance et disponibilité, cette thèse n'aurait pu voir le jour.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordé et espérons pouvoir collaborer avec vous sur de nouveaux projets.

A Monsieur le Président du jury,

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profonde gratitude.

Aux membres de notre jury,

Madame la Professeure Catherine MARIMOUTOU

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité, et nous vous exprimons notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Emmanuel CHIRPAZ

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Soyez assuré de notre profonde et sincère reconnaissance.

A Sylvana Côté, Blandine De Lauzon-Guillain, Cécile Delcourt, Catherine Feart-Couret, Marie Herbein, Barbara Heude, Maria Melchior, Judith van der Waerden, je vous remercie pour votre contribution à l'élaboration de ce travail qui a abouti à une publication dans la revue *Journal of nutrition*.

A mes amis : Yvener, Fara, Randy, princesse Floflo, Kévin, Christelle, Jo, ... et tous ceux que j'oublie. Merci pour toutes ces belles années ! Le temps passe si vite !

A mes amis rencontrés à la Réunion : Gaëtan, tu resteras mon coloc irremplaçable. Romain et Jessica, on ne compte plus les kilomètres parcourus juste pour se retrouver autour d'un verre et papoter. Dr Juju et Mahery, à quand la prochaine sortie plage ? Sam, tu es une vraie pépite, on aura rarement vu une personne aussi gentille que toi. Mai Lan, la plus belle des restauratrices végétariennes de la Réunion. Eric M., tu es vraiment le meilleur collègue de bureau. Eric R. et Brigitte, merci de m'avoir si gentiment accueilli à la Réunion. Frère Pháp Khê, tu as toute mon admiration car le chemin que tu as choisi n'est pas le plus aisé. Merci à vous tous d'avoir toujours été là pendant ces deux belles années.

A mes amis internes : Yann et Mélanie, on en a fait du chemin depuis. Merci pour tous ces bons moments à santé-voyage. Louis et Fanny, c'était sympa les piqueniques au bord de la Garonne. Merci du fond du cœur d'avoir pris soin de moi (et de ma tête).

A mes amies co-internes de la Réunion : Sophie, la meilleure d'entre nous, j'ai hâte de rencontrer ta petite tribu en Guyane. Anne-Françoise, tu es la grande gardienne référente de l'internat de santé publique de la Réunion. Alexandra, je suis vraiment heureux que tu nous ais rejoint. Je suis sûr que tu iras loin dans tes projets. Merci à toutes de faire vivre notre belle spécialité.

A mon « maître spirituel » en santé publique, Manu, merci pour tout ce que tu m'as transmis, merci d'avoir pris le temps de répondre à chacune de mes questions, et d'être un véritable ami.

A mes aînés du CHU de la Réunion, et également amis : Emmanuel, Juliana, Cyril, Catherine, Nico, Léa, Michel B., et tous les autres, merci pour tous ces moments qui m'ont permis de grandir tant sur le plan professionnel que personnel. Je vous dois énormément.

A toutes les anciennes et anciens collègues de la DRCl, du registre des cancers, et du DIM de la Réunion : c'était un réel plaisir de vous côtoyer. Mention spéciale pour Hajar et Inge qui ont bien voulu accepter dans leurs bureaux un interne en errance lors de sa pause-café.

A Vanessa, tant d'années partagées et même si tu es loin maintenant, je sais que ton amitié est indéfectible. Merci d'être là.

A mes parents et ma sœur, merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années et de toujours m'avoir laissé libre de choisir mon propre chemin malgré mes incertitudes et mes hésitations. J'espère pouvoir vous le rendre un jour.

A S. G., ma gratitude pour vous est infinie et éternelle car l'héritage que vous nous avez légué est le plus précieux des trésors. Puisse le plus grand nombre en bénéficier et connaître le bonheur véritable et durable.

Sommaire

Liste des abréviations	8
Contexte	9
1. Comportements externalisés	9
1.1 Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	9
1.2. Les problèmes de conduite	10
1.3. Evolution et pronostic	12
1.4 Prise en charge	13
2. L'alimentation comme levier d'action potentiel des maladies mentales	14
Rationnel et objectifs de la recherche	15
Article	16
Discussion	42
1. Résultats principaux	42
2. Hypothèses physiopathologiques	42
2.1. Colorants et additifs alimentaires	42
2.2 Les acides gras polyinsaturés (AGPI)	42
2.3. Le fer	43
2.4. Le zinc	43
2.4. Le magnésium.....	44
2.5. Hypothèse d'un facteur confondant entre alimentation et TDAH.....	44
3. Forces de l'étude	45
4. Limites de l'étude	45
5. Perspectives.....	46
6. Conclusion	46
Bibliographie	47
Supplementary material.....	57

Liste des abréviations

AGPI : acide gras poly-insaturé

BDNF : facteur neurotrophique issu du cerveau

CAA : colorant alimentaire artificiel

TDAH : trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité

Contexte

1. Comportements externalisés

Les comportements externalisés correspondent à un ensemble de problèmes de comportements se retrouvant chez un enfant et ayant des répercussions négatives sur son environnement, en particulier social (1,2). Les problèmes de comportements externalisés de l'enfance, comprenant notamment le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et les problèmes de conduite, représente 2 à 8 % des enfants d'âge préscolaire et scolaire, et s'expriment par des comportements hostiles et agressifs envers les autres, une impulsivité, et un non-respect des limites fixées par les adultes et les pairs (3). Les symptômes externalisés présent durant la petite enfance peuvent être à l'origine de problèmes de comportement qui perdurent chez les enfants d'âge scolaire, ou constituer un facteur augmentant le risque de développer d'autres pathologies psychiatriques au cours de la vie (e.g. troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles du comportement, schizophrénie, addiction, toxicomanie) (1,4,5).

1.1 Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

1.1.1. *Epidémiologie*

Chez l'enfant, le TDAH est un trouble neurodéveloppemental fréquent qui toucherait 2 à 7 % des enfants d'âge scolaire (6–13). La variabilité des résultats des études de prévalence menées dans différents pays est liée à des différences méthodologiques relatives aux critères diagnostiques, aux sources d'informations et à la prise en compte d'un critère de déficience fonctionnelle en plus des symptômes. Après prise en considération de ces différentes variables, la prévalence du TDAH ne semble pas varier significativement entre les continents (7).

1.1.2. *Tableau clinique*

Les premiers symptômes (instabilité motrice, impulsivité) s'expriment souvent dès les premières années de vie quand l'enfant commence à marcher, et sont en décalage avec l'activité classiquement observée chez des enfants de même sexe et âge. Par ailleurs les symptômes peuvent être assez fluctuants durant les quatre premières années de vie, compliquant ainsi la distinction avec l'agitation motrice présente classiquement chez les jeunes enfants. Le syndrome d'inattention devient plus apparent dans un contexte scolaire, l'enfant étant alors dans des situations exigeant un effort de concentration. Le syndrome d'hyperactivité motrice s'atténue peu à peu ou évolue (sensation intérieure d'impatience, besoin de manipuler des objets). Cependant les syndromes d'impulsivité et d'inattention persistent souvent de manière problématique. Le diagnostic est souvent tardif si le syndrome d'inattention prédomine, et est évoqué du fait de difficultés d'apprentissage ou de comorbidités (14).

1.1.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque sociodémographiques chez les enfants et adolescents concernent le sexe avec 2 à 10 garçons diagnostiqués TDAH pour une fille (12,15–18). Ils sont également liés à des revenus familiaux peu élevés (19,20). Cependant il n'est pas exclu que les personnes atteintes par le TDAH aient des métiers nécessitant peu de qualifications, peu rémunérés et transmettent à leurs enfant ce trouble (21).

Parmi les expositions liées à l'environnement, les principaux facteurs de risque connus sont le tabagisme maternel, la consommation d'alcool maternelle, le faible poids de naissance, la prématurité, l'exposition à des substances toxiques (pesticides organophosphorés, biphényles polychlorés, zinc, plomb) (22).

Les facteurs génétiques représentent un facteur de risque majeur avec un risque 5 à 10 fois plus grand d'être touché par le TDAH par rapport à la population générale si un parent ou un membre de la fratrie est lui-même atteint (23,24). Certains de ces facteurs génétiques sont commun à d'autres troubles neurodéveloppementaux et caractéristiques psychopathologiques comme les troubles du spectre autistique, les troubles de l'humeur, les problèmes de conduite (25–28).

Ces facteurs génétiques, neurologiques et environnementaux interagissent de manière complexe les uns avec les autres, aboutissant à des phénotypes variés (29). Cependant les causes des variations des symptômes et leur évolution entre les individus restent peu explorées (30). Une piste de recherche concerne des processus épigénétiques en jeu lorsqu'un individu est exposé à un grand nombre d'agents présent dans son environnement, résultant en des trajectoires développementales négatives (31–34). On peut citer la méthylation de l'ADN parmi les mécanismes épigénétiques modulant potentiellement les gènes impliqués dans le TDAH (35).

1.1.4. Comorbidités

La part des enfants touchés par des comorbidités est estimé à environ 80 %. Les enfants touchés par le TDAH peuvent être associé à d'autres troubles neurodéveloppementaux (troubles des acquisitions et des apprentissages), des problèmes de conduite, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur (dépression), des troubles obsessionnels compulsifs, à un syndrome de Gilles de la Tourette, des troubles du sommeil, ainsi que des troubles addictifs (14).

1.2. Les problèmes de conduite

1.2.1. Epidémiologie

Une méta-analyse a estimé la prévalence mondiale des problèmes de conduite entre 2 et 2,5 % avec une prévalence de 3 à 4 % chez les garçons et 1 à 2 % chez les filles (8). Des estimations plus élevées allant jusqu'à 10 % ont également été rapportées dans des études portant sur des enfants et adolescents (36). Les garçons sont deux fois plus touchés par les problèmes de conduite que les filles

(9,37,38). La prévalence des problèmes de conduite est stable voire diminue légèrement dans le temps avec une prévalence similaire chez les enfants de moins de 5 ans et ceux plus âgés (39).

1.2.2. Tableau clinique

Les problèmes de conduite se présentent sous différentes formes : le trouble oppositionnel avec provocation, le trouble des conduites.

Le trouble oppositionnel avec provocation commence généralement au moment de l'enfance avec un syndrome associant comportements oppositionnels, querelleurs et vindicatifs, de fréquentes crises de colère, ou des manifestations d'irritabilité. Ces symptômes peuvent prédominer dans un environnement particulier (au domicile par exemple) mais peuvent aussi être généralisés dans les cas les plus graves. Ils dépassent également ce qui est considéré normal pour l'âge de l'enfant. Le trouble des conduites se révèle progressivement entre la moyenne enfance et le milieu de l'adolescence, avant 16 ans. Habituellement le trouble oppositionnel avec provocation précède le trouble des conduites. Un début précoce du trouble des conduites avant l'âge de 10 ans est un facteur de mauvais pronostic (14).

1.2.3. Facteurs de risque

Près de 50 % de la variance phénotypique des problèmes de conduite est en lien avec des facteurs environnementaux prénatals et périnataux, la famille et les proches (32,40).

Les facteurs de risque de la période prénatale sont le tabagisme maternel, la consommation d'alcool maternelle, la consommation de drogues, ainsi que le stress durant la grossesse qui auraient un rôle négatif durant le développement du cortex préfrontal (41–45). Par ailleurs une association entre anxiété maternelle durant la grossesse et problèmes de conduite débutant dans l'enfance et persistant durant l'adolescence a été mise en évidence (46).

Les facteurs de risque périnataux sont liés aux complications obstétriques, aux troubles psychologiques parentaux, à la malnutrition et à l'exposition aux métaux lourds (47–50). Des complications lors de la naissance comme l'hypoxie sont susceptibles d'altérer ou de perturber le bon développement cérébral notamment en ayant un impact sur les structures sous-corticales et les voies de la substance blanche associées aux problèmes de conduite (51). La malnutrition peut engendrer des déficiences neurocognitives par l'intermédiaire de différents mécanismes impliquant des pertes neuronales, des modifications des fonctions des neurotransmetteurs ou de la neurotoxicité, aboutissant finalement à un risque accru de problèmes de conduite.

Les facteurs de risques en relation avec l'environnement familial concernent les pratiques parentales inadaptées, comme une discipline sévère, coercitive (menace, cris, punitions corporelles) et incohérente, et des conflits entre enfant et parents (52,53).

Les facteurs de risques environnementaux comprennent également la présence de pairs déviants et un contexte de violence sociale, un niveau socioéconomique faible. La présence de pairs déviants dans l'environnement sociale de l'enfant est certes un facteur de risque de problèmes de conduite, cependant des pratiques parentales adaptées peuvent diminuer cet effet (54,55). Le niveau socioéconomique joue un rôle important avec un risque 3 fois plus élevé de problèmes de conduite

persistant après l'adolescence (56). La relation entre ces facteurs de risque et les problèmes de conduite est vraisemblablement plus complexe qu'il n'y paraît et il reste difficile d'affirmer qu'il s'agit de facteurs de risque réels ou bien d'associations indirectes (52).

L'estimation de la part d'héritabilité des problèmes de conduite est variable selon les études. L'une d'entre elles évoque une part comprise entre 40 à 50 % (57). Deux facteurs génétiques distincts ont été retrouvés dans une étude portant sur un échantillon de jumeaux, l'un étant en rapport avec la violation des règles et l'autre lié à l'agressivité. L'aspect génétique des troubles de conduite ne semble donc pas être de nature unique mais dépendant vraisemblablement de multiples gènes (58).

Les interactions entre facteurs environnementaux et facteurs génétiques sont complexes. Les facteurs psychosociaux (maltraitance, négligence des enfants, qualité du lien maternel), la relation aux pairs, le stress peuvent influencer la contribution génétique aux comportements relatifs au trouble des conduites. Ainsi un environnement adverse peut augmenter cette contribution génétique alors qu'un environnement plus favorable la diminue (59,60). Bien que l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes via des mécanismes épigénétiques ait été évoquée, les mécanismes en jeu sont encore à élucider (61,62).

1.2.4. Comorbidités

Le TDAH est fréquemment associé aux problèmes de conduite et semble les précéder dans la majorité des cas. Lorsque ces deux pathologies sont diagnostiquées, le tableau clinique est plus grave et implique souvent une chronicité des troubles chez l'enfant. Des troubles internalisés comme la dépression ou l'anxiété peuvent également compliquer les problèmes de conduite avec une augmentation du risque suicidaire plus important chez les filles que les garçons. Les problèmes de conduite augmentent également le risque de consommation de drogues. Des troubles du langage peuvent être retrouvés chez les enfants d'âge préscolaire. Des difficultés scolaires importantes peuvent également être observées. (63)

1.3. Evolution et pronostic

L'absence de prise en charge adaptée peut entraîner des répercussions négatives au niveau scolaire, sociale, et professionnels. L'impact sur l'aspect social peut se traduire par des conflits familiaux, des interactions familiales négatives, des difficultés d'intégration sociale, de la maltraitance ou du harcèlement. D'autre part les difficultés au niveau scolaire peuvent aboutir à la déscolarisation, et plus tard, à des difficultés à intégrer le monde du travail, puis la marginalisation, voire la délinquance. (14).

1.3.1 Pronostic du TDAH

Environ 40 % des personnes présentent des symptômes qui persistent à l'adolescence et près de 25 % d'entre eux présentent un trouble de la personnalité antisociale. Les symptômes des personnes atteintes de TDAH diminuent de 50 % à l'âge adulte. Les symptômes du TDAH sont contrôlés chez la moitié des individus touchés, notamment grâce au traitement médicamenteux. Un quart des sujets

n'ont plus recours au traitement à l'âge adulte et arrivent à accomplir leurs objectifs scolaires puis professionnels. L'absence de traitement peut avoir des conséquences sévères avec un trouble persistant entraînant par exemple inaptitude au travail, accident de la voie publique, toxicomanie. (64)

1.3.2 Pronostic des problèmes de conduite

Un début précoce des problèmes de conduite durant la petite enfance, des abus parentaux, les difficultés financières, la présence de comorbidités (TDAH, usage de drogues), la présence d'un nombre important de critères du DSM sont associés à un pronostic plus grave. Néanmoins chez la majorité des personnes touchées par les problèmes de conduite, les symptômes diminuent ou finissent par disparaître avec l'âge.

1.4 Prise en charge

1.4.1 Prise en charge du TDAH

Le traitement médicamenteux est central dans la prise en charge du TDAH. Il peut être stimulant ou non-stimulant.

Les stimulants représentent le pilier du traitement du TDAH et sont efficaces dans 70% des cas. Ils sont de deux types : amphétamine et méthylphénidate. Ceux-ci permettent de bloquer la recapture de la dopamine au niveau des membranes pré- et post-synaptiques. Les amphétamines permettent également la libération de la dopamine.

Les options médicamenteuses non-stimulantes sont principalement les antidépresseurs et les agonistes alpha. Les antidépresseurs comme l'atomoxétine, indiqué par exemple en cas de mauvaise tolérance des traitements stimulant, fonctionne comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline mais son efficacité demeure inférieure à celle des stimulants. D'autres antidépresseurs comme le bupropion ou les antidépresseurs tricycliques sont des options de dernières lignes.

Les alpha-agonistes comme la clonidine ou la guanfacine sont des traitements efficaces du TDAH. Ils ont le désavantage d'entraîner des effets secondaires : au niveau cardiovasculaire (baisse de la pression artérielle), effet sédatif, prise de poids.

Enfin, la prise en charge consiste également en un traitement psychosocial. Cet aspect de la prise en charge inclue une psychothérapie au niveau familiale, associé à des programmes d'entraînement cognitif et comportemental ciblant le patient pour l'aider établir et à atteindre des objectifs. (64)

1.4.2 Prise en charge des problèmes de conduite

Sur le plan non médicamenteux, il existe plusieurs leviers d'action. L'éducation parentale permet d'apprendre aux parents à mettre en place une discipline plus cohérente : récompense des comportements positifs, encouragement des comportements prosociaux chez leur enfant. Par

ailleurs une approche multi-systémique ciblant famille, école, patient peut permettre une amélioration au niveau familial, scolaire. Au niveau individuel, l'éducation à la gestion de la colère est proposée, ainsi qu'une psychothérapie dont le but est d'acquérir des compétences en termes de résolution de problèmes ou de conflits, d'affirmation de soi afin de limiter l'influence négatives de personnes présentes dans l'entourage. (65)

2. L'alimentation comme levier d'action potentiel des maladies mentales

L'alimentation joue un rôle indéniable sur l'état de santé des personnes. De nombreuses recommandations et interventions ont été proposées à des fins de prévention et de promotion en santé (66). Les domaines de recherche liés à la nutrition se sont multipliés et s'intéresse à présent au champ de la santé mentale ainsi qu'au développement neurologique (67).

Des études s'intéressant aux liens entre alimentation et troubles psychiatriques ont mis en évidence un risque plus faible de dépression chez les individus dont les habitudes alimentaires sont dites saines (68–70). Une consommation importante de fruits et légumes, de céréales complètes, de noix et graines, et de poisson, ainsi qu'une consommation limitée d'aliments transformés caractérise ces habitudes alimentaires. Une alimentation dites malsaine, riche en graisses, en sucres et en aliments transformés durant l'adolescence et l'âge adulte est quant à elle corrélée à des troubles comme l'anxiété ou la dépression (68,71). De la même manière l'alimentation maternelle et du jeune enfant est associé à une dysrégulation émotionnelle et comportementale de l'enfant (71–74).

Un certain nombre de voies impliquées dans les maladies mentales et sur lesquelles l'alimentation semble avoir une action ont été étudiées. Par exemple l'inflammation chronique de bas grade, qui se caractérise par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, jouerait un rôle dans la genèse de la dépression, de la schizophrénie et du trouble bipolaire (75–77). Plusieurs facteurs en lien avec l'hygiène de vie (stress, tabagisme, obésité, qualité du sommeil, mauvaise alimentation) peuvent causer ce type d'inflammation (75). Une alimentation considérée comme saine, de type régime méditerranéen, plus riches en acide gras polyinsaturés (AGPI), en fruits et légumes est associée à des concentrations plus basses de marqueurs de l'inflammation (78,79).

Le rôle du stress oxydatif dans les maladies mentales a également été étudié (80). Des taux de glutathion cérébral diminués, une perturbation du métabolisme du glutamate et un stress oxydatif élevé ont été retrouvés dans des populations atteintes de schizophrénie (81). Des niveaux plus élevés de marqueurs du stress oxydatif associés à des niveaux faibles d'antioxydants (vitamine E, vitamine C, coenzyme Q10, glutathion) ont été mis en évidence chez des individus dépressifs (80). Un apport de composés antioxydant à travers une adaptation de l'alimentation pourrait permettre de moduler le stress oxydatif.

Des études se basant principalement sur des modèles animaux sont en faveur d'un rôle du microbiote intestinal sur la santé mentale (82). Le microbiote gastro-intestinal peut avoir une action sur les voies neurobiologiques impliquées dans les pathologies mentales en modulant le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF), la neurotransmission liée à la sérotonine, la fonction immunitaire et la réponse au stress médiée par l'axe hypothalamo--hypophyso-surrénalien (83–86). Un microbiote intestinal sain est donc préférable afin d'éviter des conséquences négatives en terme de santé, ce qui implique une alimentation saine (87).

Une prévalence plus faible du TDAH chez les personnes ayant une alimentation saine semble être suggérée par la littérature scientifique. Cependant le niveau de preuve reste faible, la majorité de ces études étant des études transversales (88). Les problèmes de conduites pourraient être associés à une alimentation riche en aliments transformés (89). Par ailleurs les mécanismes physiopathologiques expliquant ces observations restent encore à explorer.

Rationnel et objectifs de la recherche

Les problèmes d'hyperactivité-inattention et les problèmes de conduites peuvent engendrer des conséquences potentiellement graves au regard de la qualité de vie des personnes touchées par ses troubles sur le long terme, et de la prise en charge qui peut s'avérer complexe. Il semble donc pertinent d'étudier le rôle de l'alimentation qui pourrait être un levier d'action supplémentaire dans la prise en charge de ces patients.

Dans l'article intitulé « Children's diet at 2 years and trajectories of hyperactivity-inattention symptoms and conduct problems between 3 and 8 years: the EDEN cohort », nous avons étudié la relation entre alimentation de l'enfant à l'âge de 2 ans et les trajectoires développementales de symptômes hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite en 3 et 8 ans.

Article

Children's diet at 2 years and trajectories of hyperactivity-inattention symptoms and conduct problems between 3 and 8 years: the EDEN cohort

Authors

Nicolas Iv^{1,3}, Marie Herbein^{1,2,3}, Barbara Heude⁴, Judith van der Waerden^{5,6}, Maria Melchior^{5,6}, Catherine Feart-Couret¹, Cécile Delcourt¹, Sylvana Côté^{1,2,7,8}, Blandine De Lauzon-Guillain⁴, Sandrine Lioret⁴, Cédric Galera^{1,2,3,7}

Affiliations

¹INSERM UMR1219, Bordeaux ;

²Centre Hospitalier Perrens, Bordeaux ;

³Univ. Bordeaux, Bordeaux ;

⁴Université de Paris, Centre for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), INSERM, INRAE, F-75004 Paris, France;

⁵Social Epidemiology Research Group, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), INSERM UMR_S 1136, Paris;

⁶Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France;

⁷Research Unit on Children's Psychosocial Maladjustment, Montreal, QC, Canada;

⁸Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

Abbreviations

ADHD: attention deficit disorder with or without hyperactivity

CP: conduct problems

SEP: Socio-economic position

EDEN: Etude sur les Déterminants pré- et post-natals du développement psychomoteur et de la santé de l'Enfant

SDQ: Strengths and difficulties questionnaire

DAG: directed acyclic graph

LPMM: latent process mixed modeling

n-3 PUFAs: omega 3 polyunsaturated fatty acids

BIC: Bayesian information criterion

AIC: Akaike information criterion

PCA: principal component analysis

Background: Although the role of diet is increasingly acknowledged in psychiatry, data is still scarce regarding its early impact on the most significant behavioral disorders of childhood (i.e. hyperactivity-inattention and conduct problems). **Objective:** The objective of this study was to explore the relation between children's dietary patterns at 2 years and developmental trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems between 3 and 8 years. **Methods:** We recruited 1,432 mother-child dyads from the French EDEN (Etude des déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'enfant) mother-child cohort to conduct the analyses. Three dietary patterns, labeled 'Guidelines', 'Processed, fast foods', and 'Baby foods', were identified using a food frequency questionnaire in children aged 2 years in a previous study. The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) was used to assess hyperactivity-inattention and conduct problems at 3, 5 and 8 years of age and build related trajectories from 3 to 8 years. The relation between children's dietary patterns at 2 years and the worst developmental trajectory of hyperactivity-inattention and conduct problems were determined with multivariable logistic regressions adjusted for potential socioeconomic, maternal and child confounders. **Results:** The score on the "Guidelines" dietary pattern was negatively associated with the risk of hyperactivity-inattention problems (OR= 0.75; 95% CI= 0.60-0.94), contrary to adherence to the "Baby foods" dietary pattern (OR= 1.41; 95% CI= 1.16-1.71). **Conclusion:** Distinct patterns of children's diet at 2 years were predictive of developmental trajectories of hyperactivity-inattention problems between 3 and 8 years. These results highlight the relevance of conducting further studies to clarify the mechanisms involved.

Key words: hyperactivity-inattention problems, conduct problems, externalizing problems, dietary patterns, childhood.

Introduction

The role of diet as a factor contributing to health and diseases is now well established and various recommendations on appropriate dietary and nutritional interventions have been published to promote a healthy lifestyle throughout life (1–3). Systematic reviews and meta-analyses examining the association between diet and common psychiatric disorders have shown that healthy eating habits are inversely associated with the risk of depression in adult males and females (4–6). These diets are characterized by a high intake of vegetables, fruits, whole grains, nuts, seeds, and fish, with limited amounts of processed foods. In contrast, unhealthy energy-dense and nutrient-poor diets rich in processed foods, high in fats, and sugars in adolescence and adulthood, have been positively associated with common psychiatric disorders such as depression and anxiety (4,7). Similar evidence exists in early childhood, where maternal and young child diet were associated with emotional and behavioral dysregulation in children, although this was based in part on cross-sectional studies (7–9). It is noteworthy that the longitudinal associations between children’s diet early in life and externalizing behaviors in childhood have been far less investigated. However, externalizing problems represent the most frequent behavioral problems during childhood. Husky et al. found that 10.4% of children were identified in France per their own evaluation as having an externalizing disorder including attention deficit disorder with or without hyperactivity (ADHD) (4.1%) and conduct problems (CP) - i.e. oppositional defiant disorder (5.3%) and conduct disorder (4.5%) (10). Moreover, they are all associated with a wide range of negative outcomes during life such as internalizing disorder, school failure, unemployment and delinquency (11,12). An association between a healthy diet and a lower risk of ADHD in children and adolescents was recently suggested in a meta-analysis, but this was based mostly on cross-sectional studies (13). Conduct problems have been associated with suboptimal

eating habits, characterized by the intake of energy-dense foods (14). While there is a plausible biological hypothesis involving inflammatory systems, oxidative stress and alterations of the intestinal microbiota, the role of environmental lifestyle factors also seems to be a major source of confusion bias in the diet-mental health relationship (15). Maternal age affects both the child's diet and the risk of ADHD or CP (16–18). Poor maternal eating habits shape children's eating behavior (19). Socio-economic position (SEP) plays an important role in the quality of a children's diet (20–22). Notably, maternal education level is known to influence children's diet before and after 2 years of age (3,23–28) and is negatively associated with the risk of ADHD and conduct problems (29–31). In addition, low family income is also associated with inadequate nutritional intake (32) and with a higher risk of ADHD and CP (31,33). It is therefore essential to take these confounding factors into account when studying the potential effect of diet on the evolution of the developmental trajectories of these externalizing problems.

Given the high socioeconomic cost of ADHD and conduct problems and the significant comorbidities associated with these disorders, it seems relevant to study their relations with children's diet, as this could be a potentially modifiable behavior (34,35). The objective of this study was to explore the longitudinal association between dietary patterns of 2-year-old children and the worst trajectories of symptoms of hyperactivity-inattention and conduct problems between 3 and 8 years of age, accounting for relevant confounders.

Subjects and Methods

Study design

The mother-child cohort EDEN (Etude sur les Déterminants pré- et post-natals du développement psychomoteur et de la santé de l'ENfant) was designed to study the pre- and

post-natal determinants that have a potential role in the child's psychological and social development and health (36). Pregnant women were recruited before 24 weeks of gestation during a prenatal appointment in the Obstetrics-Gynecology departments of Nancy and Poitiers university hospitals. Exclusion criteria included multiple pregnancies, diabetes history, inability to speak or read French, and plans to move from the region within three years. Recruitment began in February 2003 in Poitiers and in September 2003 in Nancy and lasted 27 months in each center.

During pregnancy and after birth (2, 3, 5 and 8 years), socio-demographic and medical data on the mother and her child were collected from medical records, through interviews with the mother conducted between 24 and 28 weeks of gestational age at the university hospital maternity ward by dedicated investigators and with self-administered questionnaires mailed to the mother during her child's first year of life, and at 2, 3, 5 and 8 years. Informed written consent from the parents was obtained at enrollment and consent for the child was obtained from both parents after the child's birth. The EDEN cohort received approval from the Bicêtre Hospital ethics committee and the Commission Nationale Informatique et Libertés, which oversees ethical aspects of data collection in France.

Participants

Of the 2002 pregnant women included in the EDEN cohort, mother-child dyads were excluded for the following reasons: miscarriage (n=11), death in utero (n=7), medical termination of pregnancy (n=2), unable to contact for follow-up (n=14), moved out of study region (n=8), withdrawal of consent (n=51), not meeting inclusion criteria (n=2). Birth data were obtained for 1,899 mother-child dyads. Of these, 1,527 children were still being followed at 3 years, 1,255 at 5 years, and 883 at 8 years. For our analysis, we included 1,432

mother-child respondents who had at least one measurement on the SDQ. The characteristics of participants in the EDEN cohort were comparable to those of the national population in terms of their average age, proportion of unmarried couples, socio-demographic characteristics of parents, birth weight, and rate of prematurity, with the exception of a higher level of education among mothers in the cohort 36. During the follow-up period, the attrition rate was higher among families whose mothers were young, had lower levels of education and lower income, did not live with the child's father, smoked during pregnancy, had psychological difficulties during pregnancy, and whose child was not of low birth weight (36).

Dependent variables: children's hyperactivity-inattention and conduct problems trajectories from 3 to 8 years

Children's behavior at 3, 5, and 8 years of age was assessed using the SDQ, which was completed by their mothers (37,38). This validated questionnaire includes 25 items related to five dimensions of children's behavior: emotions, conduct problems, hyperactivity-inattention, peer relationships, and pro-social behavior (39). In this paper, we focused on the conduct problems and hyperactivity-inattention subscales. The dimension of hyperactivity-inattention is composed of five items, two of which deal with hyperactivity ("restless, hyperactive, can't stay still for long", "constantly fidgeting or squirming"), two with inattention ("easily distracted, concentration wanders", "can stop and think things out before acting (wave 3 years) or think things out before acting (waves 5 and 8 years)"), and one with impulsivity ("good attention span, sees work through to the end"). The SDQ items are rated from 0 to 2 points (0= never, 1= sometime true, 2= certainly true). The conduct problems dimension is composed of five items that relate to temper tantrums ("often loses his/her

temper"), obedience ("generally behaves well, obeys adults most of the time"), fights ("often fights with or bullies other children"), lying ("often fights with adults (3 years old) or often lies or cheats (5 and 8 years old)"), stealing ("can be mean to others (wave 3 years old) or steals at home, school or elsewhere (waves 5 and 8 years old)"). All items correspond to the last 6 months or the current school year. The score ranges from 0 to 10 for each dimension. The higher the score, the poorer the child's functioning. Measurement of scores in each of the two dimensions at 3, 5 and 8 years of age were used to identify individual developmental trajectories of symptoms of hyperactivity-inattention and conduct problems. The available data on SDQ were as follows: N = 1308 at 3 years, N = 1185 at 5 years, and N = 874 at 8 years.

Main exposure: child's dietary patterns at 2 years old

Children's dietary intake at the age of 2 years was collected using a food frequency questionnaire, previously described (28). A previous analysis of these data using principal component analysis (PCA) identified three dietary patterns, which accounted for 26.8% of the explained variance. The first pattern, labeled 'Processed and fast foods', was mainly characterized by a high consumption of French fries, processed meat, carbonated soft drinks, crisps, biscuits, pizzas, fruit juices, dairy puddings and ice cream, legumes, and bread (in descending order of factor loadings) and by a low consumption of cooked vegetables (10.9% of explained variance). The second pattern labeled 'Guidelines' was mainly characterized by the frequent consumption of cooked vegetables, rice, fruits, raw vegetables, low fat fish, potatoes, ham, compotes, meat, and bread (9.3% of explained variance). The third pattern, named "Baby foods", had high positive loadings for baby foods, breakfast cereals, and stewed fruit and negative loadings for raw vegetables and fresh fruit (6.6% of explained variance).

Scores for each pattern were calculated at the individual level by summing the observed standardized frequencies of consumption per food group, weighted according to the principal component analysis loadings. The higher the score, the higher the child's adherence to the dietary pattern. (28)

Covariates

The adjustment variables selected for the main analysis were based on a directed acyclic graph (DAG) constructed from the literature (supplementary Figures 1 and 2). Children's characteristics included sex (male/female), birth weight (kg), gestational age (weeks) and mode of delivery (spontaneous vaginal delivery, surgical vaginal delivery, cesarean section). Parental characteristics included maternal education (school years), maternal age (years), maternal body mass index (BMI) (kg/m²), maternal smoking during pregnancy (cigarettes), alcohol use during pregnancy (yes/no), maternal depression during pregnancy (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale ranging from 0 to 60), maternal anxiety (State-Trait Anxiety Inventory ranging from 20 to 80), any breastfeeding duration (month), maternal cannabis use (yes/no), maternal employment ("no, housewife", "no maternity leave", "no, parental leave", "no, student", "no, unemployed or looking for a job", "no other situation", "yes"), paternal age (years), paternal employment ("no, student", "no, unemployed or looking for a job", "no other situation", "yes"), parental separation before birth assessment (biological father not living with the mother and child, yes/no), family income at age 2 (<450€/month, 450–800€/month, 800–1,500€/month, 1,500–2,300€/ month, 2,300–3,000€/month, 3,000–3,800€/month, 3,800–4,500€/month, >4,500€/month), and two maternal dietary patterns during pregnancy previously identified using PCA: 'Healthy' (i.e.,

characterized by a high intake of fruit, vegetables, fish, and whole grain cereals) and 'Western' (characterized by a high intake of processed and snacking foods).

Maternal age, maternal education, maternal smoking, maternal alcohol consumption, maternal depression, maternal anxiety, paternal age, and parental separation were assessed during pregnancy. Child's sex, birth weight, gestational age, mode of delivery and maternal dietary patterns during pregnancy were collected at birth. Any breastfeeding duration was collected between birth and 1 year. Maternal BMI, maternal cannabis use, maternal employment, and family income were assessed at 2 years.

Statistical analyses

The identification of developmental trajectories of symptoms of hyperactivity-inattention and CP was based on latent process mixed modeling (LPMM). This approach consists in dividing the structural linear mixed model that describes the quantity of interest (a latent process) according to time and covariates from the measurement model that links the quantity of interest to the observations (details available in supplementary statistical method) (40). The best models were selected based on the Bayesian information criterion (BIC) and Akaike information criterion (AIC), and by maximizing the posterior probability of membership in the class of highest developmental trajectory. The available data on SDQ were as follows: N = 1308 at 3 years, N = 1185 at 5 years, and N = 874 at 8 years. Trajectories from 3 to 8 years were identified for 1432 subjects.

A descriptive analysis of the study population was conducted in terms of mean and standard deviation for quantitative variables and percentage for qualitative variables based on the LCMM grouping (the worst trajectory vs. other trajectories). Then a comparison of the characteristics of these groups was made using Student's test or Wilcoxon's nonparametric test

for quantitative variables, and the chi-squared test or Fisher's exact test for qualitative variables depending on the application conditions.

A descriptive analysis of the excluded and included populations was conducted following the same procedure.

The relationship between child dietary patterns at 2 years and the highest trajectories of externalized problems (hyperactivity-inattention and conduct problems) was studied using logistic regression adjusted for covariates selected by the DAG (supplementary Figures 1 and 2) after multiple imputation of the main exposure and covariates, assuming that data were missing at random. The chained equation process comprised 5 cycles and 10 datasets were created. Three sensitivity analysis were performed. The first one used complete data and the original set of confounding variables (hyperactivity-inattention: N = 580; conduct problems: N = 650). The second sensitivity analysis was adjusted with additional covariates (including paternal age, mode of delivery, gestational age, maternal smoking during pregnancy, alcohol use during pregnancy, maternal depression, maternal anxiety during pregnancy, maternal cannabis use at 2 years, employment of the mother and the father at 2 years) and used complete data (hyperactivity-inattention: N = 444; conduct problems: N = 500). The last sensitivity analysis consisted of logistic models fitted with cofounders selected according to the augmented backward elimination procedure, which combines significance criteria with the change in estimate and used complete data (hyperactivity-inattention: N = 476; conduct problems: N = 547) (41). Finally, the linearity of the quantitative variables used in the logistic regression models was verified.

The analyses were performed using R v4.0.2 and the LCMM and MICE packages.

Results

Data of 1,432 mother-child dyads from the French mother-child cohort were analyzed (flow chart available in Figure 1).

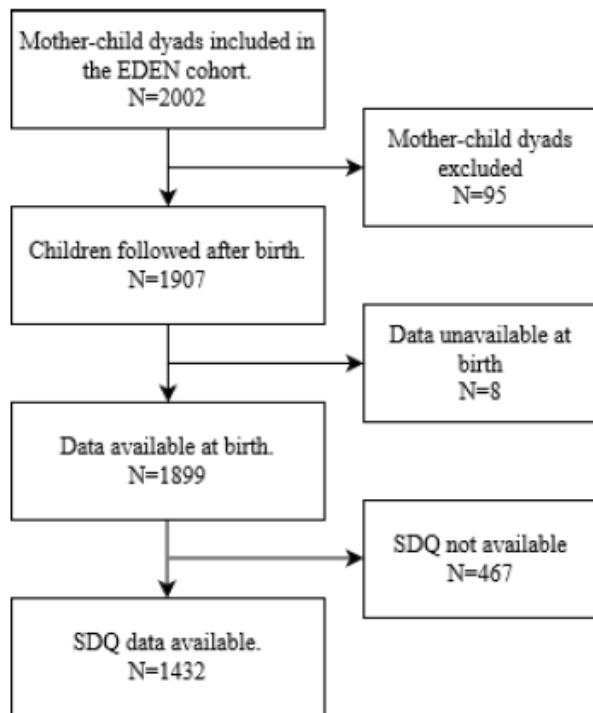


Figure 1. Flow chart. EDEN Cohort, France, 2005-2011

Compared to children excluded from the present analyses, included children were breastfed for longer duration. They scored lower and higher on the Processed and fast foods and Guidelines dietary patterns, respectively. They were born to older mothers, with a higher level of education and with higher score on the Western dietary pattern during pregnancy. Their mothers were also less likely to be separated from their fathers and had a higher family income (further details available in supplementary table 1).

Trajectories of hyperactivity-inattention symptoms (the worst trajectory, N=132; other trajectories, N=1,300) and CP (highest, N=217; other trajectories, N=1,215) were identified (supplementary figures 3, 4, 5 and 6). The characteristics of the total study population,

according to children's hyperactivity-inattention and conduct problems trajectories from 3 to 8 years, are summarized in Table 1 and 2. Compared to others, children in the worst trajectory (i.e., the highest trajectory) of hyperactivity-inattention scored lower on the Guidelines dietary pattern (mean (SD): -0.2 (0.9) vs 0.1 (1.0); $p=0.003$), while their score was higher on the Baby foods dietary pattern (0.3 (1.0) vs 0.0 (1.0); $p<0.001$).

Table 3 shows the associations between children's dietary patterns at 2 years of age and hyperactivity-inattention and conduct problems between 3 and 8 years, before and after adjusting for covariates. Children who scored higher on the Guidelines and the Baby foods dietary patterns were respectively less and more likely to belong to the worst trajectory of hyperactivity-inattention symptoms, in both the unadjusted (Guidelines: OR=0.77; 95% CI= [0.62-0.97]; Baby foods: OR=1.36; 95% CI= [1.10-1.67]) and adjusted (Guidelines: OR=0.75; 95% CI= [0.60-0.94]; Baby foods: OR=1.41; 95% CI= [1.16-1.71]) models. No significant associations were found between any of the three dietary patterns and conduct problems. These results were confirmed in the sensitivity analysis using only complete data adjusted with the original set of confounding variables (Guidelines: OR=0.49; 95% CI= [0.34-0.71]; Baby foods: OR=1.79; 95% CI= [1.30-2.47]), with additional covariates (Guidelines: OR=0.42; 95% CI= [0.26-0.67]; Baby foods: OR=1.63; 95% CI= [1.12-2.37]), and with cofounders selected according to the augmented backward elimination procedure (Guidelines: OR=0.47; 95% CI= [0.31-0.71]; Baby foods: OR=1.66; 95% CI= [1.17-2.35]) (Supplementary Tables 2 and 3).

Table 1. Characteristics of the study population according to children's hyperactivity-inattention and conduct problems trajectories from 3 to 8 years. EDEN cohort, France, 2005-2011.

	All participants	Hyperactivity-inattention			Conduct problems		
		Other trajectories (n=1300)	Worst trajectory (n=132)	<i>p</i>	Other trajectories (n=1300)	Worst trajectory (n=132)	<i>p</i>
Children's characteristics							
Male sex	746 (52.1)	656 (50.5)	90 (68.2)	<0.001	608 (50.0)	138 (63.6)	<0.001
Birth weight (kg)	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.5	0.080	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.6	0.741
Gestational age (weeks)	39.3 ± 1.7	39.3 ± 1.7	39.3 ± 1.8	0.656	39.3 ± 1.7	39.2 ± 1.7	0.840
Mode of delivery							
spontaneous vaginal delivery	1058 (74.2)	965 (74.6)	93 (71.0)	0.657	897 (74.2)	161 (74.5)	0.679
surgical vaginal delivery	160 (11.2)	144 (11.1)	16 (12.2)		139 (11.5)	21 (9.7)	
cesarean section	207 (14.5)	185 (14.3)	22 (16.8)		173 (14.3)	34 (15.7)	
Any breastfeeding duration							
No	366 (25.6)	333 (25.6)	33 (25.0)	0.819	311 (25.6)	55 ± 25.3	0.891
[0-6] months	780 (54.5)	705 (54.2)	75 (56.8)		659 (54.2)	121 ± 55.8	
>6 months	286 (20.0)	262 (20.2)	24 (18.2)		245 (20.2)	41 ± 18.9	
Children's dietary patterns ¹							
Processed and fast foods	0.0 ± 1.0	0.0 ± 1.0	0.1 ± 1.1	0.272	0.0 ± 1.0	0.0 ± 1.0	0.323
Guidelines	0.0 ± 1.0	0.1 ± 1.0	-0.2 ± 0.9		0.0 ± 1.0	0.0 ± 1.0	0.802
Baby foods	0.0 ± 1.0	0.0 ± 1.0	0.3 ± 1.0		0.0 ± 1.0	0.2 ± 1.1	0.041

Values are n (%) or mean (SD).

¹data obtained when the child was 2 years old

Table 2. Characteristics of the study population according to children's hyperactivity-inattention and conduct problems trajectories from 3 to 8 years. EDEN cohort, France, 2005-2011.

	All participants	Hyperactivity-inattention			Conduct problems		
		Other trajectories (n=1300)	Worst trajectory (n=132)	<i>p</i>	Other trajectories (n=1300)	Worst trajectory (n=132)	<i>p</i>
Parental characteristics							
Maternal age (years) ²	29.5 ± 4.7	29.5 ± 4.7	28.8 ± 4.6	0.087	29.5 ± 4.7	29.2 ± 5.0	0.307
Maternal BMI (kg/m ²) ¹	23.6 ± 4.6	23.7 ± 4.6	23.1 ± 4.5	0.303	23.6 ± 4.6	23.6 ± 4.7	0.990
≤18.5	47 (7.0)	40 (6.6)	7 (10.9)	0.639	38 (6.7)	9 (8.6)	0.813
18.5–25	421 (62.9)	382 (63.1)	39 (60.9)		359 (63.7)	62 (59.0)	
25–30	131 (19.6)	119 (19.7)	12 (18.8)		109 (19.3)	22 (21.0)	
≥30	70 (10.5)	60 (10.6)	6 (9.4)		58 (10.3)	12 (11.4)	
Maternal education (years)	13.9 ± 2.6	14.0 ± 2.6	13.4 ± 2.5	0.008	14.0 ± 2.6	13.4 ± 2.7	0.003
Maternal dietary patterns²							
Healthy	0.0 ± 0.9	0.0 ± 0.9	-0.1 ± 1.0	0.563	0.0 ± 0.9	-0.1 ± 1.0	0.195
Western	0.0 ± 0.9	-0.1 ± 0.9	0.1 ± 1.1	0.137	0.1 ± 0.9	0.1 ± 1.1	0.005
Maternal smoking (cigarettes) ²	1.1 ± 2.7	1.0 ± 2.7	1.4 ± 3.0	0.200	1.0 ± 2.6	1.5 ± 3.3	0.032
Maternal alcohol consumption ²	108 (7.6)	91 (7.0)	17 (12.9)	0.015	87 (7.2)	21 (9.7)	0.201
Maternal depression (CES-D) ²	11.0 ± 7.7	10.8 ± 7.7	13.3 ± 7.6	<0.001	10.8 ± 7.8	12.5 ± 7.5	<0.001
Maternal anxiety (STAI) ²	30.0 ± 9.7	29.8 ± 9.5	32.3 ± 10.7	0.006	29.7 ± 9.6	31.6 ± 9.9	0.018
Maternal cannabis use ¹	38 (3.0)	34 (2.9)	4 (3.4)	1.000	33 (3.0)	5 (2.6)	0.766
Maternal employment¹							
no, housewife	91 (7.2)	81 (7.0)	10 (8.4)	0.113	70 (6.5)	21 (11.1)	<0.001
no, maternity leave	56 (4.4)	51 (4.4)	5 (4.2)		53 (4.9)	3 (1.6)	
no, parental leave	159 (12.5)	145 (12.6)	14 (11.8)		128 (11.9)	31 (16.4)	
no, student	19 (1.5)	15 (1.3)	4 (3.4)		18 (1.7)	1 (0.5)	
no, unemployed or looking for a job	59 (4.7)	48 (4.2)	11 (9.2)		42 (3.9)	17 (9.0)	
no, other situation (disability, pension)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)		2 (0.2)	0 (0.0)	
yes	882 (69.6)	807 (70.2)	75 (63.0)		766 (71.0)	116 (61.4)	
Paternal age (years) ²	34.8 ± 87.8	35.1 ± 92.1	31.9 ± 5.3	0.235	35.3 ± 95.0	31.2 ± 5.0	0.242
Paternal employment¹							
no, student	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0.768	1 (0.1)	0 (0.0)	0.302
no, unemployed or looking for a job	45 (3.6)	42 (3.7)	3 (2.5)		34 (3.2)	11 (5.8)	
no, other situation (disability, pension)	15 (1.2)	13 (1.1)	2 (1.7)		13 (1.2)	2 (1.1)	
yes	1206 (95.2)	1092 (95.1)	114 (95.8)		1030 (95.5)	176 (93.1)	
Parental separation ²	57 (4.0)	49 (3.8)	8 (6.1)	0.303	42 (3.5)	15 (6.9)	0.029
Family income per month¹							
<450 euros	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0.029	1 (0.1)	0 (0.0)	0.076
451-800 euros	25 (2.0)	23 (2.0)	2 (1.7)		20 (1.9)	5 (2.7)	
801-1500 euros	92 (7.3)	75 (6.6)	17 (14.4)		71 (6.7)	21 (11.2)	
1501-2300 euros	304 (24.3)	266 (23.5)	38 (32.2)		250 (23.5)	54 (28.9)	
2301-3000 euros	356 (28.4)	329 (29.0)	27 (22.9)		306 (28.7)	50 (26.7)	
3000-3800 euros	248 (19.8)	230 (20.3)	18 (15.3)		218 (20.5)	30 (16.0)	
3801-4500 euros	121 (9.7)	113 (10.0)	8 (6.8)		110 (10.3)	11 (5.9)	
>4500 euros	105 (8.4)	97 (8.6)	8 (6.8)		89 (8.4)	16 (8.6)	

Values are n (%) or mean ± SD.

¹ data obtained when the child was 2 years old; ² data obtained during pregnancy ; BMI, body mass index ; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale ; STAI, State-Trait Anxiety Inventory

Table 3. Association between children's dietary patterns at 2 years old and developmental trajectories of inattention-hyperactivity and conduct problems. EDEN cohort, France, 2005-2011.

	Unadjusted model (N=1432)		Adjusted model * (N=1342)	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Hyperactivity-inattention				
Processed and fast foods (per SD)	1.06	0.89 - 1.27	0.99	0.82 - 1.20
Guidelines (per SD)	0.77	0.62 - 0.97	0.75	0.60 - 0.94
Baby foods (per SD)	1.36	1.10 - 1.67	1.41	1.16 - 1.71
Conduct problems				
Processed and fast foods (per SD)	1.06	0.92 - 1.22	1.00	0.85 - 1.18
Guidelines (per SD)	0.97	0.83 - 1.14	1.03	0.87 - 1.21
Baby foods (per SD)	1.14	0.98 - 1.34	1.15	0.97 - 1.35

OR, odds ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation

*Common adjustments for inattention-hyperactivity and conduct problems: children's sex, maternal education, maternal BMI, parental separation, family income, mother's age at pregnancy, any breastfeeding duration. Additional adjustment for inattention-hyperactivity: birth weight, prenatal maternal dietary patterns.

Discussion

Main findings

This study based on the longitudinal follow-up of children of the EDEN cohort shows that toddlers' diet at 2 years predicts hyperactivity-inattention symptoms trajectories between 3 and 8 years. Even after accounting for covariates, a lower adherence to the Guidelines dietary pattern and higher scores on the Baby foods dietary pattern were predictive of taking the worst trajectory of hyperactivity-inattention. No association was observed between children's dietary patterns and conduct problems.

Our results based on a longitudinal design are consistent with a meta-analysis mostly based on cross-sectional studies, suggesting that energy-dense and nutrient-poor diets mostly based on a high consumption of processed foods can enhance the risk, while healthier diets rich in

fruits and vegetables would seem to protect against ADHD symptoms (13). Previously, Lioret et al. showed that the Baby foods dietary pattern at 2 years used in our analyses was positively correlated with the Processed and fast foods component (high loadings for chips, carbonated soft drinks, cookies, chocolate, dairy desserts, ice cream, and processed meat, and low amounts of cooked and raw vegetables and fresh fruits) measured at 5 years of age, while the Guidelines component at 2 years of age was positively correlated with the Protein-rich and diversified component (foods of animal origin, starchy foods, raw and cooked vegetables, fresh fruit, and pizza) at 5 years of age (40). The absence of correlation between toddlers' dietary patterns and children's conduct problems could correspond to a real absence (as found by Kohlboeck et al (42), or could be the consequence of an under-representation in the EDEN cohort of the most socially disadvantaged families, and therefore an under-representation of unhealthy foods leading to a lack of statistical power. However, the scientific literature concerning the relationship between children's dietary patterns and conduct problems is less abundant and the results are heterogeneous.

Interpretation

Several hypotheses can explain why children with high scores on the Guidelines dietary pattern and low scores on the Baby foods dietary pattern, i.e. a healthier and more balanced diet, are less likely to take the worst trajectory of hyperactivity-inattention. Healthy diets like the Mediterranean diet are rich in omega 3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs). A meta-analysis showed that n-3 PUFAs supplementation improves ADHD clinical symptom scores, cognitive performance in children with ADHD, and that children and adolescents with ADHD have lower levels of DHA, EPA and total n-3 PUFAs (43). The potential role of trace elements has also been investigated (44). A meta-analysis conducted by Tseng et al. showed that peripheral serum ferritin levels were significantly lower in ADHD children. Moreover, ADHD was significantly associated with iron deficiency, and the severity of ADHD was

significantly higher in iron-deficient children than those without iron deficiency (45). Associations between zinc and ADHD were found although one meta-analysis showed no association (46–48). Magnesium was also investigated with lower serum magnesium levels among subjects with ADHD (49). Other mechanisms have been hypothesized. A systematic review reported that a diet without additives and food coloring was associated with a reduction in symptoms of hyperactivity-inattention in children, although the causal relationship could not be proven (50). The current study did not find an association between the Processed and fast foods dietary pattern, presumably richer in additives, and a high trajectory of hyperactivity-inattention symptoms. However, the Baby foods dietary pattern at 2 years is correlated with the Processed and fast foods at 3 and 5 years. It is possible that food additives and coloring play a later role in developmental trajectories of inattention-hyperactivity (28). Finally, the hypothesis of a non-causal relationship between children's dietary patterns and trajectories of hyperactivity-inattention problems is possible. Indeed, parental educational practices are likely to influence the types of food consumed by the child. A cross-sectional study examining children aged 2 to 5 years and their parents showed that children of parents who overreacted and had restrictive eating practices had a reduced consumption of fruits and vegetables (51). In addition, children consumed more fruits and vegetables if the parents were authoritarian and if family members dined together. Parental overreaction and laxity were also associated with higher intakes of non-essential foods (rich in fat and sugar) (51). Low parental coping skills and lack of authority are linked to the exacerbation of ADHD symptoms (52). It is therefore conceivable that parenting practices may act as a confounding factor. However, the current study could not take this into account.

Strengths and weaknesses

This study presents several strengths: externalizing symptoms measured using SDQ, a validated questionnaire, the temporal precedence of diet on behavioral evaluations, the

determination of developmental trajectories of externalizing behaviors based on latent process mixed modeling, and a global and multidimensional approach to diet. However, it also has limitations. There is a selection bias related to an attrition rate higher among mothers with an adverse socioeconomic context and whose children did not have a low birth weight in the EDEN cohort. Moreover, the dyads excluded from this study for lack of SDQ measurement are characterized by the same adverse socioeconomic context and children who scored higher on the Processed and fast foods and the Guidelines dietary patterns. Information bias may also have been generated, as toddlers' diet was assessed using a short food frequency questionnaire that did not allow an extensive evaluation of the intake of different foods or of the quantity consumed. However, this questionnaire is appropriate for a global approach to diet. In addition, to maximize the number of individuals in the determination of the developmental trajectories of externalizing behaviors, subjects who had only one in three SDQ measures were included. An approach to diet based on an "a priori" analysis where dietary patterns are based on existing knowledge about the relationships between food, nutrients and disease would have made it possible to study more specifically the potential value of diets that are currently recognized as healthy. However, the Guidelines dietary pattern is close enough to a diet considered healthy and could pave the way for new hypotheses concerning foods not taken into account in the "a priori" approach. Finally, we accounted for the main potential confounders in our main results but could not exclude residual confounding, such as parenting style, which is a cause of aggravation of ADHD and a risk factor of conduct problems, or parents' physical issues, child care issues, medical care, insurance coverage, family support, and child's screen time, which may also be important to consider. However, the inclusion of different sets of additional covariates used for sensitivity analyses limited the confounding bias and underlines the robustness of the results.

Implications

In a previous publication using data from the EDEN cohort, Galera et al. found that prenatal maternal dietary patterns were also associated with a high trajectory of hyperactivity-inattention symptoms in children (53). Altogether, the results of the current study are an additional argument in favor of preventive approaches that should combine the healthy eating habits of mothers and their children. Such preventive strategies involve the promotion of a healthy diet by making healthy foods more accessible and reducing the promotion of unhealthy foods, promoting healthy food in different contexts, while taking the lifestyles of families into account. The findings are also an additional argument in favor of this type of preventive approach and focus on healthy eating that goes beyond mothers and places the emphasis on their children. The promotion of healthy diets in children from an early age to parents could be facilitated through pediatricians or maternal and child welfare. However, additional longitudinal studies are needed to replicate these results, while at the same time taking the complexity of the family environment in these associations into account. A better understanding of the mechanisms that explain the effects of healthy diets on mental health outcomes is necessary in order to develop effective interventions.

Conclusions

This study, which was based on a longitudinal design allowing the determination of developmental trajectories of externalizing behaviors and on a global and multidimensional approach to diet, found an association between toddlers' diet at 2 years and hyperactivity-inattention symptoms trajectories between 3 and 8 years. Further studies are needed to clarify the mechanisms involved in order to promote a healthier diet from an early age, especially among the least advantaged populations who are also the most vulnerable and are therefore likely to adopt a diet dictated by economic imperatives (21). The growing evidence of the importance of diet as a factor influencing mental health is adding to the extensive scientific literature that supports healthy food for better health as early as possible in life.

Acknowledgments

We thank the EDEN (Etude des déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'enfant) Mother-Child Cohort Study Group, which includes the following members: I Annesi-Maesano, JY Bernard, J Botton, MA Charles, P Dargent-Molina, B de Lauzon-Guillain, P Ducimetière, M de Agostini, B Foliguet, A Forhan, X Fritel, A Germa, V Goua, R Hankard, B Heude, M Kaminski, B Larroque (deceased), N Lelong, J Lepeule, G Magnin, L Marchand, C Nabet, F Pierre, R Slama, MJ Saurel-Cubizolles, M Schweitzer, and O Thiebaugeorges. The authors' responsibilities were as follows – BH, BdL-G, and SL designed the research; NI and CG conducted the research; NI analyzed the data; all authors wrote the paper; NI had primary responsibility for the final content; and all authors read and approved the final manuscript.

References

1. Healthy diet [Internet]. [cited 2020 Dec 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
2. WHO | Nutrition interventions [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Dec 19]. Available from: <http://www.who.int/elena/intervention/en/>
3. Smithers LG, Brazionis L, Golley RK, Mittinty MN, Northstone K, Emmett P, McNaughton SA, Campbell KJ, Lynch JW. Associations between dietary patterns at 6 and 15 months of age and sociodemographic factors. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:658–66.
4. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 2014;99:181–97.
5. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;74:580–91.
6. Opie RS, O'Neil A, Itsiopoulos C, Jacka FN. The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2015;18:2074–93.
7. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, Berk M, Jacka FN. Relationship Between Diet and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Am J Public Health* 2014;104:e31–42.

8. Pina-Camacho L, Jensen SK, Gaysina D, Barker ED. Maternal depression symptoms, unhealthy diet and child emotional-behavioural dysregulation. *Psychol Med* 2015;45:1851–60.
9. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Steegers-Theunissen RPM, Hofman A, Jaddoe VVW, Verhulst FC, Roza SJ. Maternal dietary patterns during pregnancy and child internalising and externalising problems. The Generation R Study. *Clin Nutr* 2014;33:115–21.
10. Husky MM, Boyd A, Bitfoi A, Carta MG, Chan-Chee C, Goelitz D, Koç C, Lesinskiene S, Mihova Z, Otten R, et al. Self-reported mental health in children ages 6–12 years across eight European countries. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:785–95.
11. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJS, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* Nature Publishing Group; 2015;1:1–23.
12. Fairchild G, Hawes DJ, Frick PJ, Copeland WE, Odgers CL, Franke B, Freitag CM, De Brito SA. Conduct disorder. *Nature Reviews Disease Primers* Nature Publishing Group; 2019;5:1–25.
13. Del-Ponte B, Quinte GC, Cruz S, Grellert M, Santos IS. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;252:160–73.
14. Mesriow MS, Cecil C, Maughan B, Barker ED. Associations between Prenatal and Early Childhood Fish and Processed Food Intake, Conduct Problems, and Co-Occurring Difficulties. *J Abnorm Child Psychol* 2017;45:1039–49.
15. Kaplan BJ, Rucklidge JJ, Romijn A, McLeod K. The Emerging Field of Nutritional Mental Health: Inflammation, the Microbiome, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Clinical Psychological Science* SAGE Publications Inc; 2015;3:964–80.
16. Kristiansen AL, Lande B, Sexton JA, Andersen LF. Dietary patterns among Norwegian 2-year-olds in 1999 and in 2007 and associations with child and parent characteristics. *British Journal of Nutrition* Cambridge University Press; 2013;110:135–44.
17. Chang Z, Lichtenstein P, D’Onofrio BM, Almqvist C, Kuja-Halkola R, Sjölander A, Larsson H. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2014;43:1815–24.
18. INSERM Collective Expertise Centre. Conduct: Disorder in children and adolescents. INSERM Collective Expert Reports. [Internet] Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2000 [cited 2020 Sep 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7133/>
19. Thompson AL. Intergenerational impact of maternal obesity and postnatal feeding practices on pediatric obesity. *Nutr Rev* 2013;71:S55–61.
20. Hiza HAB, Casavale KO, Guenther PM, Davis CA. Diet quality of Americans differs by age, sex, race/ethnicity, income, and education level. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:297–306.
21. Manyanga T, Tremblay MS, Chaput J-P, Katzmarzyk PT, Fogelholm M, Hu G, Kuriyan R, Kurpad A, Lambert EV, Maher C, et al. Socioeconomic status and dietary patterns in children from around the world: different associations by levels of country human development? *BMC Public Health* 2017;17:457.

22. Cameron AJ, Spence AC, Laws R, Hesketh KD, Lioret S, Campbell KJ. A Review of the Relationship Between Socioeconomic Position and the Early-Life Predictors of Obesity. *Curr Obes Rep* 2015;4:350–62.
23. Vereecken CA, Keukelier E, Maes L. Influence of mother's educational level on food parenting practices and food habits of young children. *Appetite* 2004;43:93–103.
24. Fisk CM, Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM, Southampton Women's Survey Study Group. Influences on the quality of young children's diets: the importance of maternal food choices. *Br J Nutr* 2011;105:287–96.
25. North K, Emmett P. Multivariate analysis of diet among three-year-old children and associations with socio-demographic characteristics. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC) Study Team. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:73–80.
26. Northstone K, Emmett P. Multivariate analysis of diet in children at four and seven years of age and associations with socio-demographic characteristics. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:751–60.
27. Ystrom E, Niegel S, Vollrath ME. The impact of maternal negative affectivity on dietary patterns of 18-month-old children in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Matern Child Nutr* 2009;5:234–42.
28. Lioret S, Betoko A, Forhan A, Charles M-A, Heude B, de Lauzon-Guillain B. Dietary Patterns Track from Infancy to Preschool Age: Cross-Sectional and Longitudinal Perspectives. *J Nutr Oxford Academic*; 2015;145:775–82.
29. Soheilipour F, Shiri S, Ahmadkhaniha HR, Abdollahi E, Hosseini-Baharanchi FS. Risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control study in 5 to 12 years old children. *Med Pharm Rep* 2020;93:175–80.
30. Hjern A, Weitoft GR, Lindblad F. Social adversity predicts ADHD-medication in school children – a national cohort study. *Acta Paediatrica* 2010;99:920–4.
31. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Risk factors for conduct disorder and oppositional/defiant disorder: evidence from a New Zealand birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:1125–33.
32. Kim K, Shin SC, Shim JE. Nutritional status of toddlers and preschoolers according to household income level: overweight tendency and micronutrient deficiencies. *Nutr Res Pract* 2015;9:547–53.
33. Larsson H, Sariaslan A, Långström N, D'Onofrio B, Lichtenstein P. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:428–35.
34. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2001;285:60–6.
35. Romeo R, Knapp M, Scott S. Economic cost of severe antisocial behaviour in children - and who pays it. *The British Journal of Psychiatry Cambridge University Press*; 2006;188:547–53.
36. Heude B, Forhan A, Slama R, Douhaud L, Bedel S, Saurel-Cubizolles M-J, Hankard R, Thiebaugeorges O, De Agostini M, Annesi-Maesano I, 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;45:353–63.

37. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:581–6.
38. Marzocchi GM, Capron C, Di Pietro M, Duran Tauleria E, Duyme M, Frigerio A, Gaspar MF, Hamilton H, Pithon G, Simões A, et al. The use of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) in Southern European countries. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13 Suppl 2:II40-46.
39. Hall CL, Guo B, Valentine AZ, Groom MJ, Daley D, Sayal K, Hollis C. The validity of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) for children with ADHD symptoms. *PLoS One* 2019;14:e0218518.
40. Proust-Lima C, Philipps V, Liquet B. Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package lamm. *Journal of Statistical Software* 2017;78:1–56.
41. Dunkler D, Plischke M, Leffondré K, Heinze G. Augmented Backward Elimination: A Pragmatic and Purposeful Way to Develop Statistical Models. *PLOS ONE Public Library of Science*; 2014;9:e113677.
42. Kohlboeck G, Sausenthaler S, Standl M, Koletzko S, Bauer C-P, Berg A von, Berdel D, Krämer U, Schaaf B, Lehmann I, et al. Food Intake, Diet Quality and Behavioral Problems in Children: Results from the GINI-plus/LISA-plus Studies. *ANM Karger Publishers*; 2012;60:247–56.
43. Chang JP-C, Su K-P, Mondelli V, Pariante CM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:534–45.
44. Robberecht H, Verlaet AAJ, Breynaert A, De Bruyne T, Hermans N. Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Molecules* 2020;25.
45. Tseng P-T, Cheng Y-S, Yen C-F, Chen Y-W, Stubbs B, Whiteley P, Carvalho AF, Li D-J, Chen T-Y, Yang W-C, et al. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:788.
46. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1003-1019.e20.
47. Sun G-X, Wang B-H, Zhang Y-F. [Relationship between serum zinc levels and attention deficit hyperactivity disorder in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17:980–3.
48. Luo J, Mo Y, Liu M. Blood and hair zinc levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Asian J Psychiatr* 2020;47:101805.
49. Effatpanah M, Rezaei M, Effatpanah H, Effatpanah Z, Varkaneh HK, Mousavi SM, Fatahi S, Rinaldi G, Hashemi R. Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2019;274:228–34.
50. Stevens LJ, Kuczek T, Burgess JR, Hurt E, Arnold LE. Dietary sensitivities and ADHD symptoms: thirty-five years of research. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:279–93.
51. Peters J, Dollman J, Petkov J, Parletta N. Associations between parenting styles and nutrition knowledge and 2-5-year-old children’s fruit, vegetable and non-core food consumption. *Public Health Nutr* 2013;16:1979–87.

52. Keown LJ, Woodward LJ. Early Parent–Child Relations and Family Functioning of Preschool Boys with Pervasive Hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol* 2002;30:541–53.
53. Galera C, Heude B, Forhan A, Bernard JY, Peyre H, Van der Waerden J, Pryor L, Bouvard M-P, Melchior M, Lioret S, et al. Prenatal diet and children’s trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems from 3 to 8 years: the EDEN mother-child cohort. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:1003–11.

Discussion

1. Résultats principaux

Certains aspects de l'alimentation des enfants à l'âge de 2 ans étaient associée à la trajectoire développementale de symptômes d'inattention-hyperactivité. Plus les enfants avaient une composante « Guidelines » élevée, plus la cote d'appartenir à la trajectoire la plus grave de symptômes d'hyperactivité-inattention était basse. Cette relation s'inversait pour la composante « Baby foods » avec une cote d'appartenir à la trajectoire la plus grave plus élevée lorsque cette composante augmentait. Les différentes analyses de sensibilités ont confirmé ces résultats.

Ces résultats tendent à suggérer qu'une alimentation saine et équilibrée dès l'âge de 2 ans, riche en fruits et légumes notamment, pourrait être un facteur contribuant à éviter le développement ultérieur des tableaux cliniques les plus graves.

2. Hypothèses physiopathologiques

2.1. Colorants et additifs alimentaires

Certains patients montreraient une amélioration de leurs symptômes de TDAH lorsque les colorants alimentaires artificiels (CAA) sont éliminés de leur alimentation, et une augmentation de ces symptômes en cas d'exposition. Parmi un échantillon d'enfants susceptible d'être sensible aux CAA, entre 65 % et 89 % des enfants présentaient des symptômes après avoir consommé au moins 100 mg de CAA. Cependant aucune relation causale n'a pu être démontrée (90).

2.2 Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

Les AGPI oméga-3 comme l'acide eicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexaénoïque (ADH) sont des acides gras essentiels. Ce dernier est très abondant au niveau cérébral chez les mammifères (91). Les AGPI omega-3 interviennent dans plusieurs processus neuronaux en agissant sur les membranes phospholipidiques des cellules du système nerveux. Chez les individus touchés par le TDAH, certains de ces processus peuvent être altérés. Des études portant sur des modèles animaux suggèrent une action des AGPI au niveau de la neurotransmission, en augmentant les niveaux de sérotonine et de dopamine, ainsi que sur la survie des cellules (92,93). Les AGPI omega-3 contribueraient également à diminuer le stress oxydatif, ce dernier pouvant être plus élevé chez les individus atteints par le TDAH (91). Par ailleurs le rôle de l'inflammation dans les troubles psychiatriques pourrait être modulé via l'AEP et l'ADH (94). Les AGPI omega-6 quant à eux sont à l'origine de composés aux propriétés pro-inflammatoire (95). On peut remarquer qu'un ratio d'AGPI en faveur des AGPI omega-6 par rapport aux AGPI omega-3 semble être associé à des conséquences négatives sur la santé, en particulier concernant l'apparition de troubles psychiatriques (96). Les apports en AGPI omega-3 est important dans la mesure où ils permettent une diminution de la

synthèse des médiateurs pro-inflammatoires en inhibant de manière compétitive l'action des AGPI omega-6 (97).

Des études ont mis en évidence une association entre TDAH et des faibles taux sanguins et plasmatiques d'AGPI omega-3 (98–100). Sur la base de ce type d'observation, des études prospectives et interventionnelles ont été menées et suggèrent que la supplémentation en AGPI omega-3 permettent une amélioration des performances cognitives, ainsi qu'une amélioration de la tolérance au méthylphénidate (101,102). Cependant ces résultats sont à interpréter avec prudence à la lumière de méta-analyses plus récentes. L'une d'entre elle montre en effet un effet faible et non significatif de la supplémentation en AGPI sur les symptômes du TDAH chez les enfants et adolescents (103). L'étude menée par Bloch et Qawasmi montre quant à elle une légère amélioration des symptômes (néanmoins largement inférieur aux traitements stimulants) de manière significative associée à une supplémentation en AEP (104). Chang et al. ont montré qu'une supplémentation en AGPI omega-3 améliorerait à la fois les symptômes et les capacités cognitives des enfants et adolescent touchés par le TDAH (99).

2.3. Le fer

Le fer est oligo-élément présent dans de nombreux mécanismes biologiques, notamment ceux impliqués dans le développement cérébral (105). Une carence martiale peut entraîner une altération des fonctions cognitives, sociales et émotionnelles des enfants (106,107). La baisse de la concentration en fer au niveau du cerveau peut influencer négativement la conduction des fibres corticales, les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques, ainsi que la synthèse de la myéline (108,109).

Un marqueur des réserves ferriques dans les tissus est la ferritine sérique (110). Une association entre faible concentration de ferritine sérique et TDAH a été montrée chez des enfants (111–114). De plus une faible concentration de ferritine sérique semble être également associée à des symptômes plus graves de TDAH (112).

Le rôle exact du fer dans le TDAH n'est pas encore élucidé, plusieurs hypothèses ont été émises. Le fer est un cofacteur essentiel de la tyrosine hydroxylase, elle-même facteur limitant de la production de dopamine dont le rôle est central dans la physiopathologie du TDAH (115). Par ailleurs la carence martiale est corrélée à une diminution de l'activité des transporteurs de la dopamine, ce qui a pour conséquence une augmentation de la concentration extracellulaire de la dopamine et une diminution des récepteurs de dopamine dans le striatum (116,117). Elle peut également entraîner un dysfonctionnement des noyaux gris centraux impliqués dans le TDAH (118,119). De plus des taux de fer plus faibles ont été mesurés par des techniques d'imagerie par résonance magnétique au niveau du thalamus de patients TDAH par rapport à des personnes non atteintes, ce qui impliquerait un rôle potentiel du fer à ce niveau (111).

2.4. Le zinc

Une étude portant sur 43 enfants atteints par le TDAH et âgés de 6 à 12 ans a montré qu'ils ne bénéficiaient pas des apports recommandés (28 % des enfants de 6-8 ans et 61 % des enfants de 9-12 ans) et qu'ils étaient carencés en zinc (26 % des 6-8 ans et 20% des 9-12 ans avaient des taux

sérique de zinc inférieurs au 2,5^{ème} percentile des seuils de l'enquête nationale d'examen de la santé et de la nutrition NHANES II) (120). Les résultats d'une méta-analyse suggèrent que les taux de zinc seraient plus bas chez les personnes TDAH (121). Une étude comparant deux groupes TDAH et un groupe sans TDAH, les groupes TDAH présentaient des taux sériques de zinc plus bas. Par ailleurs l'analyse des électroencéphalogrammes a montré que les enfants qui avaient un déficit en zinc présentaient une réduction des amplitudes et des latences des ondes N2 dans la région frontale. La modification des ondes N2 seraient liée à un problème de contrôle inhibiteur chez les patients TDAH carencés en zinc (122,123).

La manière dont le zinc pourrait influencer sur le TDAH est encore peu étudié mais certaines hypothèses ont été évoquées.

Le zinc est impliqué dans de nombreuses réactions, et permet notamment la synthèse de neurotransmetteurs (124). Il joue par exemple ce rôle en participant au métabolisme de la vitamine B6 en la transformant en phosphate de pyridoxal, lui-même impliqué dans la conversion du tryptophane en sérotonine (125). Le zinc participe également à l'équilibre de la mélatonine qui est elle-même impliquée dans la régulation de la dopamine. Par ailleurs le zinc agit directement sur le transporteur de la dopamine pour le réguler (126–128).

Le zinc et les acides gras essentiels interagissent également entre eux. En effet le zinc est un cofacteur de la delta-6-désaturase qui joue un rôle important dans le métabolisme des acides gras essentiels (129,130). Et la prostaglandine E2 issue du métabolisme de ces acides gras participe à l'absorption intestinale du zinc (131).

2.4. Le magnésium

Le magnésium participe à plus de 300 réactions enzymatiques et à la synthèse des acides gras. Il est activateur de la tyrosine hydroxylase impliquée dans la synthèse de la dopamine. Il permet également la liaison de la dopamine et de la sérotonine à leurs récepteurs (132,133).

Mahmoud et al. ont montré que les taux de magnésium sérique des enfants touchés par un TDAH de type hyperactif ou combiné étaient inférieurs à ceux des enfants sains. Cependant aucune différence n'avait été retrouvée pour les enfants atteints de TDAH de type inattention (134).

2.5. Hypothèse d'un facteur confondant entre alimentation et TDAH

La possibilité d'une relation non causale entre alimentation de l'enfant et développement futur du TDAH n'est pas écartée. Le type des pratiques éducatives parentales peut en effet influencer à la fois l'alimentation de l'enfant et l'apparition du TDAH. Une consommation réduite de légumes et de fruits, ainsi que qu'une consommation plus élevée de nourriture riches en sucres et graisses ont été observé chez les enfants dont les parents avaient des réactions excessives, un comportement laxiste et des pratiques alimentaires restrictives (135). Ce type de pratique parental est également un facteur de risque de majoration des symptômes du TDAH avec des difficultés d'adaptation ou de réactivité, et des problèmes d'autorité des parents (136). Les pratiques parentales pourraient donc être un réel facteur de confusion pouvant expliquer la relation entre alimentation de l'enfant et TDAH.

3. Forces de l'étude

Le design longitudinal de l'étude a permis, contrairement à la majorité des études précédentes dont le schéma était transversal, de mieux prendre en compte la nature dynamique des troubles externalisés dans le temps. De ce fait la détermination des trajectoires développementales entre 3 et 8 ans a permis un meilleur classement des enfants en fonction de la gravité de leurs symptômes.

Les échelles SDQ d'hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite sont des échelles utilisées de manière courante pour l'étude de ces pathologies. Elles présentent l'avantage de pouvoir relativement bien discriminer les phénotypes de ces maladies.

Les informations relatives à l'alimentation des enfants à 2 ans sont issues d'une analyse en composante principale, ce qui a rendu possible une approche globale, multidimensionnelle de l'alimentation, comparativement à d'autres études se concentrant sur une sélection de nutriments spécifiques. Dans la mesure où les aliments sont consommés de façon associée et non isolée, et donc impliquant de possibles effets cumulatifs, cette approche est importante.

Les différentes analyses de sensibilités sont en faveur de la robustesse de nos résultats avec des propositions de jeux de variables d'ajustements différents, sélectionnés par différentes méthodes.

4. Limites de l'étude

Le biais d'attrition dans la cohorte EDEN implique un biais de sélection avec une proportion plus importante de perdus de vue parmi les femmes dont le contexte socioéconomique était le plus difficile (âge jeune, faible revenu, niveau d'éducation faible, mère célibataire). Il est possible que la relation qui a été mise en évidence entre alimentation de l'enfant à 2 ans et trajectoires les plus graves de TDAH soit sous-évaluée car un faible niveau socioéconomique est connu pour influencer négativement les habitudes alimentaires ainsi que la survenue et la gravité du TDAH.

Les questionnaires de fréquence alimentaire relatifs à l'alimentation des enfants étaient des auto-questionnaires renseignés par les mères se rapportant à une semaine dite habituelle. Ce type de questionnaire permet de recueillir des informations concernant une liste fermée d'aliments et de boissons et avec des estimations subjectives des quantités. Ceci a pu contribuer à un biais d'information.

Lors de la détermination des trajectoires développementales, tous les sujets ayant eu moins un temps de mesure du score SDQ ont été pris en compte dans le but de maximiser le nombre de sujets inclus dans l'étude. Par ailleurs le nombre de temps de mesure du SDQ était limité à trois (3, 5 et 8 ans). Ceci a pu apporter contribuer à un biais de classement lors du calcul des trajectoires.

L'alimentation des enfants à 2 ans a été décrite sur la base d'une analyse en composante principale reposant sur une approche « a posteriori », qui permet d'identifier des similitudes des habitudes alimentaires ou des groupes d'aliments consommés sur la base de leurs intercorrélations. Une approche « a priori » qui se base sur des connaissances existantes concernant les relations entre les nutriments, les aliments et les pathologies aurait pu permettre l'étude de l'utilité de régimes alimentaires reconnus comme sains.

Des interrogations subsistent quant à l'importance de facteurs de confusion possibles comme le type de pratique parentale.

5. Perspectives

Cette étude a mis en perspective l'association possible entre alimentation à l'âge de 2 ans et développement de symptômes de TDAH entre 3 et 8 ans. Cependant la nature exploratoire de cette étude implique que d'autres travaux répliquent ces résultats afin de renforcer le niveau de preuve, tout en prenant en compte des variables supplémentaires relatives à l'environnement familial, notamment les pratiques parentales. Par ailleurs ces futures études devront également s'attacher à évaluer de manière plus précise les quantités et les types d'aliments consommés, et éventuellement adopter une approche « a priori » utilisant des profils de régimes alimentaires prédéfinis afin d'en étudier l'intérêt par rapport au TDAH.

6. Conclusion

Cette étude, basée sur un design longitudinal permettant de déterminer les trajectoires développementales des comportements externalisés et sur une approche globale et multidimensionnelle de l'alimentation, a retrouvé une association entre l'alimentation des enfants à l'âge de 2 ans et les trajectoires des symptômes d'hyperactivité-inattention entre 3 et 8 ans. D'autres études sont nécessaires pour préciser les mécanismes impliqués afin de promouvoir une alimentation plus saine dès le plus jeune âge, notamment auprès des populations les moins favorisées qui sont aussi les plus vulnérables et donc susceptibles d'adopter une alimentation dictée par des impératifs économiques (137). Les preuves de plus en plus nombreuses de l'importance de l'alimentation comme facteur influençant la santé mentale viennent s'ajouter à la vaste littérature scientifique qui plaide en faveur d'une alimentation saine pour une meilleure santé dès le plus jeune âge.

Bibliographie

1. Campbell SB, Shaw DS, Gilliom M. Early externalizing behavior problems: toddlers and preschoolers at risk for later maladjustment. *Dev Psychopathol.* 2000;12(3):467-88.
2. Eisenberg N, Cumberland A, Spinrad TL, Fabes RA, Shepard SA, Reiser M, et al. The relations of regulation and emotionality to children's externalizing and internalizing problem behavior. *Child Dev.* août 2001;72(4):1112-34.
3. McMahon RJ. Diagnosis, assessment, and treatment of externalizing problems in children: the role of longitudinal data. *J Consult Clin Psychol.* oct 1994;62(5):901-17.
4. Cicchetti D, Toth SL. A developmental perspective on internalizing and externalizing disorders of childhood: Internalizing and externalizing expressions of dysfunction. Rochester symposium on developmental psychopathology: Internalizing and externalizing expressions of dysfunction [Internet]. 1991 [cité 21 août 2020]; Disponible sur: <https://experts.umn.edu/en/publications/a-developmental-perspective-on-internalizing-and-externalizing-di>
5. Hofstra MB, van der Ende J, Verhulst FC. Child and adolescent problems predict DSM-IV disorders in adulthood: a 14-year follow-up of a Dutch epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* févr 2002;41(2):182-9.
6. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2009 [cité 21 août 2020]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53652/>
7. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* avr 2014;43(2):434-42.
8. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* mars 2015;56(3):345-65.
9. Erskine HE, Ferrari AJ, Nelson P, Polanczyk GV, Flaxman AD, Vos T, et al. Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder for the Global Burden of Disease Study 2010. *J Child Psychol Psychiatry.* déc 2013;54(12):1263-74.
10. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* avr 2015;135(4):e994-1001.
11. Erskine HE, Ferrari AJ, Polanczyk GV, Moffitt TE, Murray CJL, Vos T, et al. The global burden of conduct disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in 2010. *J Child Psychol Psychiatry.* avr 2014;55(4):328-36.
12. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics.* juill 2012;9(3):490-9.
13. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* juin 2007;164(6):942-8.

14. Collège national des Universitaires de Psychiatrie. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. [2e édition révisée]. Tours (France): Presses universitaires François-Rabelais; 2016. 583 p. (L'Officiel ECN).
15. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. août 1997;36(8):1036-45.
16. Nøvik TS, Hervas A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ, et al. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe--ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. déc 2006;15 Suppl 1:115-24.
17. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mars 2010;49(3):217-28.e1-3.
18. Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *J Abnorm Child Psychol*. oct 1996;24(5):555-69.
19. Choi Y, Shin J, Cho KH, Park E-C. Change in household income and risk for attention deficit hyperactivity disorder during childhood: A nationwide population-based cohort study. *J Epidemiol*. 15 nov 2016;27(2):56-62.
20. Larsson H, Sariaslan A, Långström N, D'Onofrio B, Lichtenstein P. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *J Child Psychol Psychiatry*. mai 2014;55(5):428-35.
21. Biederman J, Petty CR, Fried R, Kaiser R, Dolan CR, Schoenfeld S, et al. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry*. août 2008;69(8):1217-22.
22. Rydell M, Taylor MJ, Larsson H. Genetic and environmental contributions to the association between ADHD and affective problems in early childhood-A Swedish population-based twin study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. juill 2017;174(5):538-46.
23. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 1990;29(4):526-33.
24. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1992;49(9):728-38.
25. Pettersson E, Larsson H, Lichtenstein P. Common psychiatric disorders share the same genetic origin: a multivariate sibling study of the Swedish population. *Mol Psychiatry*. mai 2016;21(5):717-21.
26. Pettersson E, Anckarsäter H, Gillberg C, Lichtenstein P. Different neurodevelopmental symptoms have a common genetic etiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(12):1356-65.

27. Pappa I, Fedko IO, Mileva-Seitz VR, Hottenga J-J, Bakermans-Kranenburg MJ, Bartels M, et al. Single Nucleotide Polymorphism Heritability of Behavior Problems in Childhood: Genome-Wide Complex Trait Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. sept 2015;54(9):737-44.
28. Neumann A, Pappa I, Lahey BB, Verhulst FC, Medina-Gomez C, Jaddoe VW, et al. Single Nucleotide Polymorphism Heritability of a General Psychopathology Factor in Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(12):1038-1045.e4.
29. Akutagava-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(2):145-56.
30. Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, de Rossi P, Sharp W. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2013;74(8):599-606.
31. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol*. mai 2007;23(3):297-307.
32. Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry*. mai 2007;12(5):432-42.
33. Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br J Nutr*. juin 2007;97(6):1064-73.
34. Linnet KM, Wisborg K, Obel C, Secher NJ, Thomsen PH, Agerbo E, et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics*. août 2005;116(2):462-7.
35. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. juill 2004;18(3):543-55.
36. Copeland W, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Cumulative prevalence of psychiatric disorders by young adulthood: a prospective cohort analysis from the Great Smoky Mountains Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mars 2011;50(3):252-61.
37. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1987;44(1):69-76.
38. Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence--I. Age- and gender-specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*. sept 1993;34(6):851-67.
39. Wichstrøm L, Berg-Nielsen TS, Angold A, Egger HL, Solheim E, Sveen TH. Prevalence of psychiatric disorders in preschoolers. *J Child Psychol Psychiatry*. juin 2012;53(6):695-705.
40. Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, et al. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child Care Health Dev*. sept 2012;38(5):611-28.

41. Gaysina D, Fergusson DM, Lave LD, Horwood J, Reiss D, Shaw DS, et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems: evidence from 3 independent genetically sensitive research designs. *JAMA Psychiatry*. sept 2013;70(9):956-63.
42. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RAS, et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 5 mars 2016;387(10022):978-87.
43. Ruisch IH, Dietrich A, Glennon JC, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. Maternal substance use during pregnancy and offspring conduct problems: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2018;84:325-36.
44. MacKinnon N, Kingsbury M, Mahedy L, Evans J, Colman I. The Association Between Prenatal Stress and Externalizing Symptoms in Childhood: Evidence From the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Biol Psychiatry*. 15 janv 2018;83(2):100-8.
45. Sandman CA, Curran MM, Davis EP, Glynn LM, Head K, Baram TZ. Cortical Thinning and Neuropsychiatric Outcomes in Children Exposed to Prenatal Adversity: A Role for Placental CRH? *Am J Psychiatry*. 01 2018;175(5):471-9.
46. Barker ED, Maughan B. Differentiating early-onset persistent versus childhood-limited conduct problem youth. *Am J Psychiatry*. août 2009;166(8):900-8.
47. Lukkari S, Hakko H, Herva A, Pouta A, Riala K, Räsänen P. Exposure to obstetric complications in relation to subsequent psychiatric disorders of adolescent inpatients: specific focus on gender differences. *Psychopathology*. 2012;45(5):317-26.
48. Raine A, Brennan P, Mednick SA. Interaction between birth complications and early maternal rejection in predisposing individuals to adult violence: specificity to serious, early-onset violence. *Am J Psychiatry*. sept 1997;154(9):1265-71.
49. Barker ED, Copeland W, Maughan B, Jaffee SR, Uher R. Relative impact of maternal depression and associated risk factors on offspring psychopathology. *Br J Psychiatry*. févr 2012;200(2):124-9.
50. Liu J. Early Health Risk Factors for Violence: Conceptualization, Review of the Evidence, and Implications. *Aggress Violent Behav*. 2011;16(1):63-73.
51. Kim J, Choi I-Y, Dong Y, Wang W-T, Brooks WM, Weiner CP, et al. Chronic fetal hypoxia affects axonal maturation in guinea pigs during development: A longitudinal diffusion tensor imaging and T2 mapping study. *J Magn Reson Imaging*. sept 2015;42(3):658-65.
52. Jaffee SR, Strait LB, Odgers CL. From correlates to causes: can quasi-experimental studies and statistical innovations bring us closer to identifying the causes of antisocial behavior? *Psychol Bull*. mars 2012;138(2):272-95.
53. Johnson AM, Hawes DJ, Eisenberg N, Kohlhoff J, Dudeney J. Emotion socialization and child conduct problems: A comprehensive review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. juin 2017;54:65-80.
54. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Risk factors for conduct disorder and oppositional/defiant disorder: evidence from a New Zealand birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 2010;49(11):1125-33.

55. Trudeau L, Mason WA, Randall GK, Spoth R, Ralston E. Effects of parenting and deviant peers on early to mid-adolescent conduct problems. *J Abnorm Child Psychol.* nov 2012;40(8):1249-64.
56. Moore AA, Silberg JL, Roberson-Nay R, Mezuk B. Life course persistent and adolescence limited conduct disorder in a nationally representative US sample: prevalence, predictors, and outcomes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2017;52(4):435-43.
57. Wesseldijk LW, Bartels M, Vink JM, van Beijsterveldt CEM, Ligthart L, Boomsma DI, et al. Genetic and environmental influences on conduct and antisocial personality problems in childhood, adolescence, and adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* sept 2018;27(9):1123-32.
58. Kendler KS, Aggen SH, Patrick CJ. Familial influences on conduct disorder reflect 2 genetic factors and 1 shared environmental factor. *JAMA Psychiatry.* janv 2013;70(1):78-86.
59. Salvatore JE, Dick DM. Genetic influences on conduct disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;91:91-101.
60. Henry J, Dionne G, Viding E, Vitaro F, Brendgen M, Tremblay RE, et al. Early warm-rewarding parenting moderates the genetic contributions to callous-unemotional traits in childhood. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(12):1282-8.
61. Akbarian S, Liu C, Knowles JA, Vaccarino FM, Farnham PJ, Crawford GE, et al. The PsychENCODE project. *Nature Neuroscience.* déc 2015;18(12):1707-12.
62. Thurnham DI, Northrop-Clewes CA. Inflammation and biomarkers of micronutrient status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(6):458-63.
63. McMahon RJ, Frick PJ. Evidence-based assessment of conduct problems in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol.* sept 2005;34(3):477-505.
64. Magnus W, Nazir S, Anilkumar AC, Shaban K. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>
65. Mohan L, Yilanli M, Ray S. Conduct Disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470238/>
66. Ghattas H. Food security and nutrition in the context of the nutrition transition. Technical Paper. [Internet]. 2014 [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.fao.org/publications/card/fr/c/903f859a-9d40-492a-9213-8a3b34841475>
67. Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *Journal of Physiological Anthropology.* 24 juill 2014;33(1):22.
68. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr.* janv 2014;99(1):181-97.
69. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* oct 2013;74(4):580-91.

70. Opie RS, O'Neil A, Itsiopoulos C, Jacka FN. The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* août 2015;18(11):2074-93.
71. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship Between Diet and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Am J Public Health.* 10 sept 2014;104(10):e31-42.
72. Jacka FN. Nutritional Psychiatry: Where to Next? *EBioMedicine.* 21 févr 2017;17:24-9.
73. Pina-Camacho L, Jensen SK, Gaysina D, Barker ED. Maternal depression symptoms, unhealthy diet and child emotional-behavioural dysregulation. *Psychol Med.* juill 2015;45(9):1851-60.
74. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Steegers-Theunissen RPM, Hofman A, Jaddoe VWV, Verhulst FC, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and child internalising and externalising problems. The Generation R Study. *Clin Nutr.* févr 2014;33(1):115-21.
75. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine.* 12 sept 2013;11(1):200.
76. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves C-A, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* déc 2016;3(12):1147-56.
77. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry.* avr 2016;21(4):554-64.
78. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc.* août 2010;69(3):333-40.
79. Watzl B, Kulling SE, Möseneder J, Barth SW, Bub A. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr.* nov 2005;82(5):1052-8.
80. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev.* sept 2014;45:46-62.
81. Dean OM, van den Buuse M, Bush AI, Copolov DL, Ng F, Dodd S, et al. A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice. *Curr Med Chem.* 2009;16(23):2965-76.
82. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience.* févr 2017;20(2):145-55.
83. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.
84. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research.* 15 janv 2015;277:32-48.

85. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science*. 8 juin 2012;336(6086):1268-73.
86. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*. sept 2012;37(9):1369-78.
87. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 16 juill 2019;11(7):E1613.
88. Del-Ponte B, Quinte GC, Cruz S, Grellert M, Santos IS. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 01 2019;252:160-73.
89. Mesirow MS, Cecil C, Maughan B, Barker ED. Associations between Prenatal and Early Childhood Fish and Processed Food Intake, Conduct Problems, and Co-Occurring Difficulties. *J Abnorm Child Psychol*. juill 2017;45(5):1039-49.
90. Wiles NJ, Northstone K, Emmett P, Lewis G. 'Junk food' diet and childhood behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*. avr 2009;63(4):491-8.
91. Bos DJ, van Montfort SJT, Oranje B, Durston S, Smeets PAM. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? *Eur Neuropsychopharmacol*. mars 2016;26(3):546-61.
92. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*. déc 2014;15(12):771-85.
93. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. nov 2006;75(4-5):259-69.
94. Donev R, Thome J. Inflammation: good or bad for ADHD? *Atten Defic Hyperact Disord*. déc 2010;2(4):257-66.
95. Königs A, Kiliaan AJ. Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1869-82.
96. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. juin 2008;233(6):674-88.
97. Ergas D, Eilat E, Mendlovic S, Sthoeger ZM. n-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. janv 2002;4(1):34-8.
98. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmair H, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*. sept 2015;40(10):2298-306.
99. Chang JP-C, Su K-P, Mondelli V, Pariante CM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(3):534-45.

100. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0156432.
101. Sinn N, Bryan J, Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. mai 2008;78(4-5):311-26.
102. Barragán E, Breuer D, Döpfner M. Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2017;21(5):433-41.
103. Gillies D, Sinn JK, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 juill 2012;(7):CD007986.
104. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. oct 2011;50(10):991-1000.
105. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*. déc 2008;138(12):2534-6.
106. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-Lasting Neural and Behavioral Effects of Iron Deficiency in Infancy. *Nutr Rev*. mai 2006;64(5 Pt 2):S34-91.
107. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2087-95.
108. Ben-Shachar D, Livne E, Spanier I, Zuk R, Youdim MB. Iron modulates neuroleptic-induced effects related to the dopaminergic system. *Isr J Med Sci*. sept 1993;29(9):587-92.
109. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1468S-72S.
110. Oner O, Oner P, Bozkurt OH, Odabas E, Keser N, Karadag H, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. août 2010;41(4):441-7.
111. Cortese S, Azoulay R, Castellanos FX, Chalard F, Lecendreux M, Chechin D, et al. Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *World J Biol Psychiatry*. mars 2012;13(3):223-31.
112. Juneja M, Jain R, Singh V, Mallika V. Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr*. nov 2010;47(11):955-8.
113. Adisetiyo V, Jensen JH, Tabesh A, Deardorff RL, Fieremans E, Di Martino A, et al. Multimodal MR imaging of brain iron in attention deficit hyperactivity disorder: a noninvasive biomarker that responds to psychostimulant treatment? *Radiology*. août 2014;272(2):524-32.
114. Wang Y, Huang L, Zhang L, Qu Y, Mu D. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 3 janv 2017 [cité 13 sept 2020];12(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207676/>

115. Sachdev P. The neuropsychiatry of brain iron. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1993;5(1):18-29.
116. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr.* nov 2000;130(11):2831-7.
117. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr.* 1 avr 2011;141(4):740S-746S.
118. Youdim MB, Ben-Shachar D, Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(3 Suppl):607-15; discussion 615-617.
119. Qiu A, Crocetti D, Adler M, Mahone EM, Denckla MB, Miller MI, et al. Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* janv 2009;166(1):74-82.
120. Kiddie JY, Weiss MD, Kitts DD, Levy-Milne R, Wasdell MB. Nutritional status of children with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *Int J Pediatr.* 2010;2010:767318.
121. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 2012;51(10):1003-1019.e20.
122. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol.* févr 2003;114(2):184-98.
123. Yorbik O, Ozdag MF, Olgun A, Senol MG, Bek S, Akman S. Potential effects of zinc on information processing in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 avr 2008;32(3):662-7.
124. Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc.* nov 2000;59(4):541-52.
125. Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N. Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000;10(2):111-7.
126. Kirby K, Floriani V, Bernstein H. Diagnosis and management of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children. *Curr Opin Pediatr.* avr 2001;13(2):190-9.
127. Chen MD, Lin PY, Sheu WH. Zinc coadministration attenuates melatonin's effect on nitric oxide production in mice. *Biol Trace Elem Res.* sept 1999;69(3):261-8.
128. Lepping P, Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS Drugs.* sept 2010;24(9):721-8.
129. Bettger WJ, Reeves PG, Moscatelli EA, Reynolds G, O'Dell BL. Interaction of zinc and essential fatty acids in the rat. *J Nutr.* mars 1979;109(3):480-8.
130. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* août 2005;15(4):619-27.

131. Song MK, Adham NF. Evidence for an important role of prostaglandins E2 and F2 in the regulation of zinc transport in the rat. *J Nutr.* déc 1979;109(12):2152-9.
132. McGee R, Williams S, Anderson J, McKenzie-Parnell JM, Silva PA. Hyperactivity and serum and hair zinc levels in 11-year-old children from the general population. *Biol Psychiatry.* 15 juill 1990;28(2):165-8.
133. Izenwasser SE, Garcia-Valdez K, Kantak KM. Stimulant-like effects of magnesium on aggression in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* déc 1986;25(6):1195-9.
134. Mahmoud MM, El-Mazary A-AM, Maher RM, Saber MM. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Italian Journal of Pediatrics.* 29 déc 2011;37(1):60.
135. Peters J, Dollman J, Petkov J, Parletta N. Associations between parenting styles and nutrition knowledge and 2-5-year-old children's fruit, vegetable and non-core food consumption. *Public Health Nutr.* nov 2013;16(11):1979-87.
136. ELLIS B, NIGG J. Parenting Practices and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Partial Specificity of Effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* févr 2009;48(2):146-54.
137. Manyanga T, Tremblay MS, Chaput J-P, Katzmarzyk PT, Fogelholm M, Hu G, et al. Socioeconomic status and dietary patterns in children from around the world: different associations by levels of country human development? *BMC Public Health.* 16 mai 2017;17(1):457.

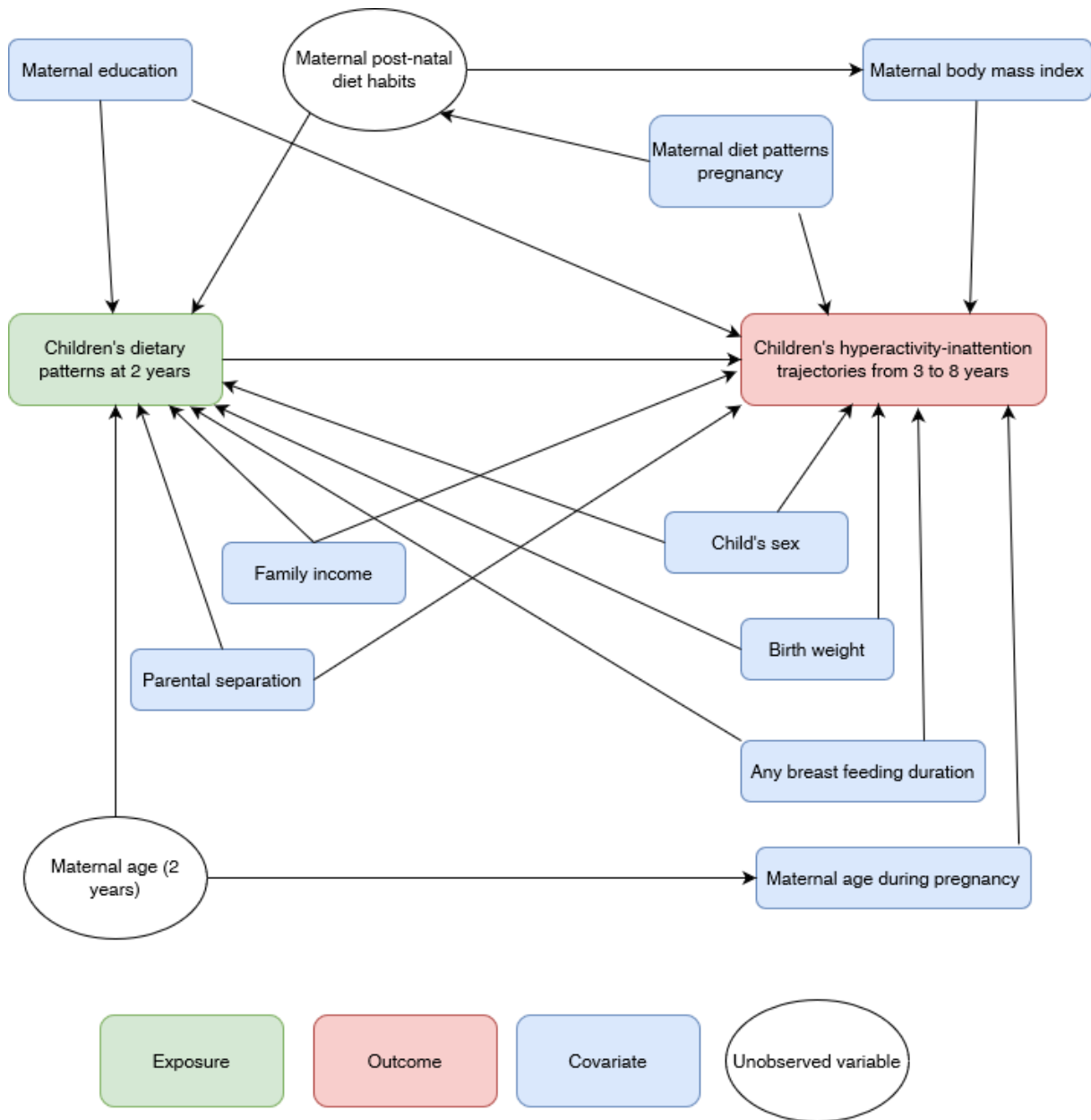
Supplementary material

Children's diet at 2 years and trajectories of hyperactivity-inattention symptoms and conduct problems between 3 and 8 years: the EDEN cohort

Nicolas IV

Online Supplementary Material

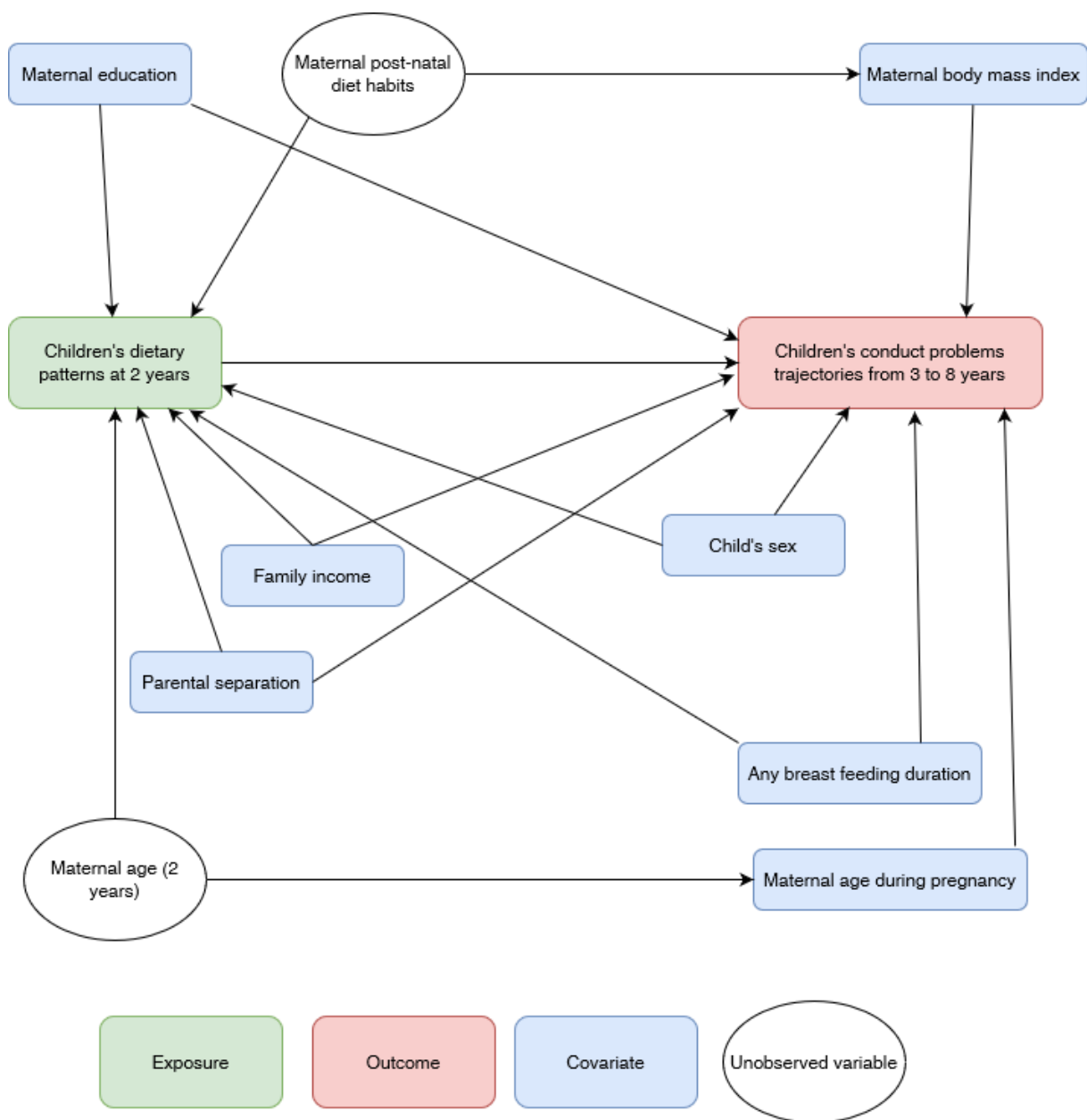
Supplementary figure 1. Directed acyclic graph illustrating relationships between developmental trajectories of hyperactivity-inattention and dietary patterns of children at 2 years old.



- Maternal education → Children's dietary patterns at 2 years (1–6)
- Maternal education → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (7,8)
- Maternal age → Children's dietary patterns at 2 years (9)
- Maternal age → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (10)
- Maternal BMI → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (11)
- Maternal diet during pregnancy → Maternal post-natal dietary habits → Children's dietary patterns at 2 years (12)
- Children's sex → Children's dietary patterns at 2 years (13)
- Children's sex → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (14–18)
- Birth weight → Children's dietary patterns at 2 years (19)
- Birth weight → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (20)
- Breast feeding duration → Children's dietary patterns at 2 years (21)

- Breast feeding duration → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (22)
- Family income → Children's dietary patterns at 2 years (23)
- Family income → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (24)
- Parental separation → Children's dietary patterns at 2 years (25)
- Parental separation → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (26)
- Maternal diet during pregnancy → Children's hyperactivity-inattention trajectory from 3 to 8 years (27)

Supplementary figure 2. Directed acyclic graph illustrating relationships between developmental trajectories of conduct problems and dietary patterns of children at 2 years.



Maternal education → Children's dietary patterns at 2 years (1–6)

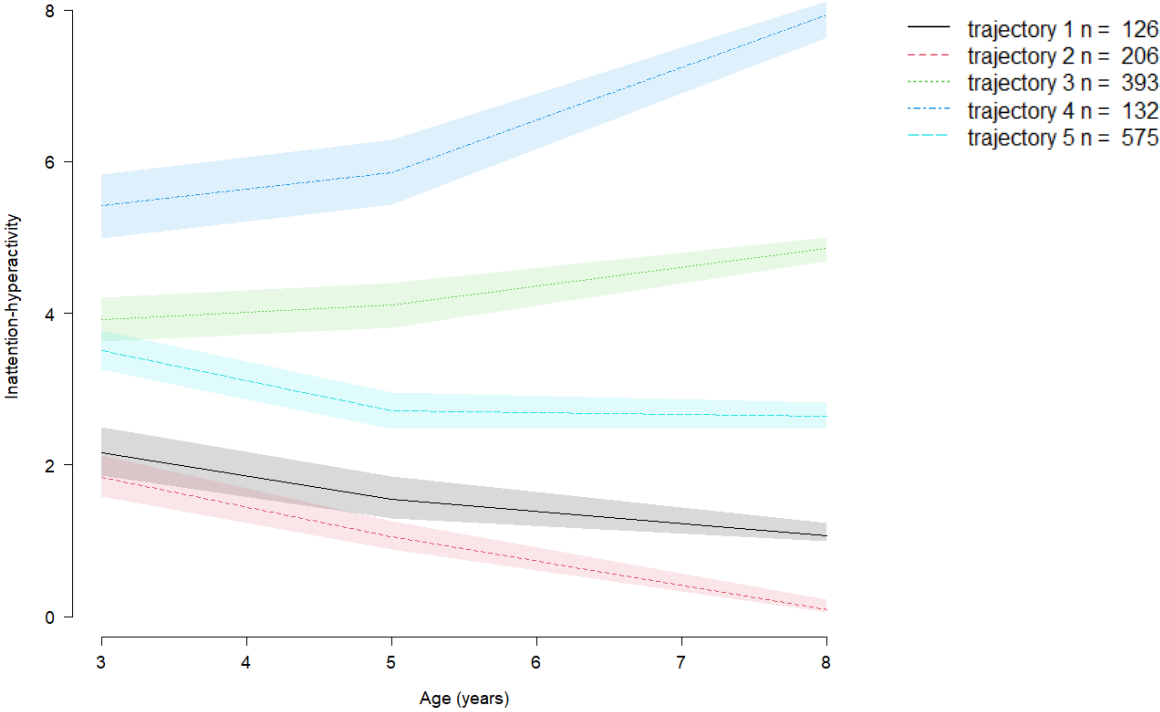
Maternal education → Children's conduct problem trajectories from 3 to 8 years (28)
 Maternal age → Children's dietary patterns at 2 years (9)
 Maternal age → Children's conduct problems trajectories from 3 to 8 years (29)
 Maternal BMI → Children's conduct problems trajectories from 3 to 8 years (30)
 Maternal post-natal dietary habits → Children's dietary patterns at 2 years (12)
 Maternal post-natal dietary habits → Maternal BMI (31)
 Children's sex → Children's dietary patterns at 2 years (13)
 Children's sex → Children's conduct problems trajectories from 3 to 8 years (32,33)
 Breast feeding duration → Children's dietary patterns at 2 years (21)
 Breast feeding duration → Children's conduct problems trajectories from 3 to 8 years (34)
 Family income → Children's dietary patterns at 2 years (23)
 Family income → Children's conduct problems trajectory from 3 to 8 years (28)
 Parental separation → Children's dietary patterns at 2 years (25)
 Parental separation → Children's conduct problems trajectories from 3 to 8 years (35)

1. Smithers LG, Brazionis L, Golley RK, Mittinty MN, Northstone K, Emmett P, et al. Associations between dietary patterns at 6 and 15 months of age and sociodemographic factors. *Eur J Clin Nutr.* juin 2012;66(6):658-66.
2. Vereecken CA, Keukelier E, Maes L. Influence of mother's educational level on food parenting practices and food habits of young children. *Appetite.* août 2004;43(1):93-103.
3. Fisk CM, Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM, et al. Influences on the quality of young children's diets: the importance of maternal food choices. *Br J Nutr.* janv 2011;105(2):287-96.
4. North K, Emmett P. Multivariate analysis of diet among three-year-old children and associations with socio-demographic characteristics. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC) Study Team. *Eur J Clin Nutr.* janv 2000;54(1):73-80.
5. Northstone K, Emmett P. Multivariate analysis of diet in children at four and seven years of age and associations with socio-demographic characteristics. *Eur J Clin Nutr.* juin 2005;59(6):751-60.
6. Ystrom E, Niegel S, Vollrath ME. The impact of maternal negative affectivity on dietary patterns of 18-month-old children in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Matern Child Nutr.* juill 2009;5(3):234-42.
7. Soheilipour F, Shiri S, Ahmadkhaniha HR, Abdollahi E, Hosseini-Baharanchi FS. Risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control study in 5 to 12 years old children. *Med Pharm Rep.* avr 2020;93(2):175-80.
8. Hjern A, Weitoft GR, Lindblad F. Social adversity predicts ADHD-medication in school children – a national cohort study. *Acta Paediatrica.* 2010;99(6):920-4.
9. Kristiansen AL, Lande B, Sexton JA, Andersen LF. Dietary patterns among Norwegian 2-year-olds in 1999 and in 2007 and associations with child and parent characteristics. *British Journal of Nutrition.* juill 2013;110(1):135-44.

10. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Almqvist C, Kuja-Halkola R, Sjölander A, et al. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. déc 2014;43(6):1815-24.
11. Li L, Lagerberg T, Chang Z, Cortese S, Rosenqvist MA, Almqvist C, et al. Maternal pre-pregnancy overweight/obesity and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a systematic review, meta-analysis and quasi-experimental family-based study. *Int J Epidemiol*. 1 juin 2020;49(3):857-75.
12. Ashman AM, Collins CE, Hure AJ, Jensen M, Oldmeadow C. Maternal diet during early childhood, but not pregnancy, predicts diet quality and fruit and vegetable acceptance in offspring. *Matern Child Nutr*. 2016;12(3):579-90.
13. Lioret S, Betoko A, Forhan A, Charles M-A, Heude B, de Lauzon-Guillain B. Dietary Patterns Track from Infancy to Preschool Age: Cross-Sectional and Longitudinal Perspectives. *J Nutr*. 1 avr 2015;145(4):775-82.
14. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. juill 2012;9(3):490-9.
15. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. août 1997;36(8):1036-45.
16. Nøvik TS, Hervas A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ, et al. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe--ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. déc 2006;15 Suppl 1:115-24.
17. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mars 2010;49(3):217-28.e1-3.
18. Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *J Abnorm Child Psychol*. oct 1996;24(5):555-69.
19. Oliveira A, de Lauzon-Guillain B, Jones L, Emmett P, Moreira P, Ramos E, et al. Birth weight and eating behaviors of young children. *J Pediatr*. janv 2015;166(1):59-65.
20. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. sept 2007;96(9):1269-74.
21. Shim JE, Kim J, Mathai RA, STRONG Kids Research Team. Associations of infant feeding practices and picky eating behaviors of preschool children. *J Am Diet Assoc*. sept 2011;111(9):1363-8.
22. Shamberger R. Attention-deficit disorder associated with breast-feeding: a brief report. *J Am Coll Nutr*. août 2012;31(4):239-42.
23. Kim K, Shin SC, Shim JE. Nutritional status of toddlers and preschoolers according to household income level: overweight tendency and micronutrient deficiencies. *Nutr Res Pract*. oct 2015;9(5):547-53.

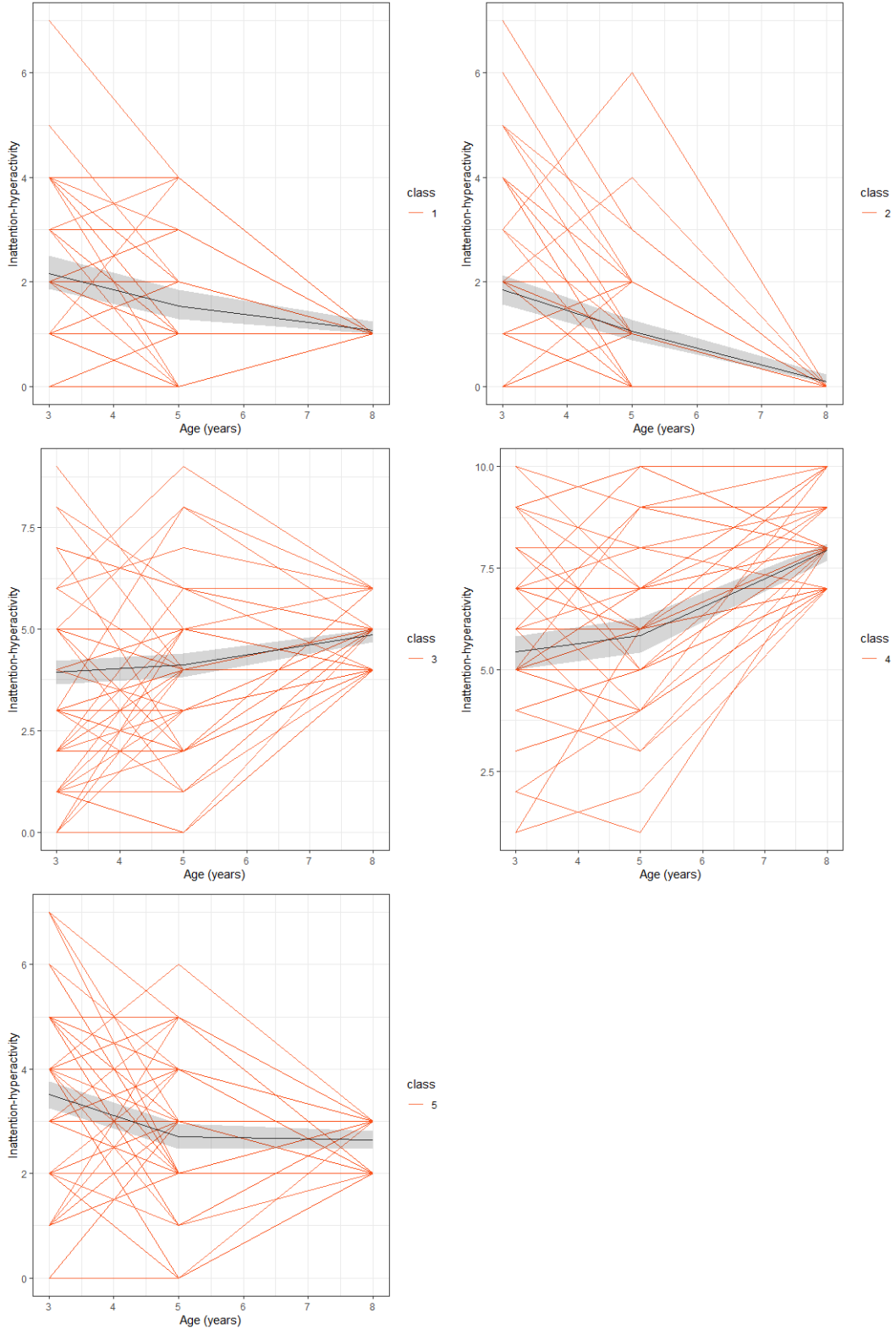
24. Larsson H, Sariaslan A, Långström N, D'Onofrio B, Lichtenstein P. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *J Child Psychol Psychiatry*. mai 2014;55(5):428-35.
25. Baek YJ, Paik HY, Shim JE. Association between family structure and food group intake in children. *Nutr Res Pract*. août 2014;8(4):463-8.
26. Sasser TR, Beekman CR, Bierman KL. Preschool Executive Functions, Single-Parent Status, and School Quality Predict Diverging Trajectories of Classroom Inattention in Elementary School. *Dev Psychopathol*. août 2015;27(3):681-93.
27. Galera C, Heude B, Forhan A, Bernard JY, Peyre H, Van der Waerden J, et al. Prenatal diet and children's trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems from 3 to 8 years: the EDEN mother-child cohort. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(9):1003-11.
28. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Risk factors for conduct disorder and oppositional/defiant disorder: evidence from a New Zealand birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 2010;49(11):1125-33.
29. INSERM Collective Expertise Centre. Conduct: Disorder in children and adolescents. In: INSERM Collective Expert Reports [Internet]. Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2000 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7133/>
30. Menting MD, van de Beek C, de Rooij SR, Painter RC, Vrijkotte TGM, Roseboom TJ. The association between pre-pregnancy overweight/obesity and offspring's behavioral problems and executive functioning. *Early Human Development*. 1 juill 2018;122:32-41.
31. Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am J Clin Nutr*. juin 2003;77(6):1417-25.
32. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1987;44(1):69-76.
33. Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence--I. Age- and gender-specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*. sept 1993;34(6):851-67.
34. Poton WL, Soares ALG, de Oliveira ERA, Gonçalves H. Breastfeeding and behavior disorders among children and adolescents: a systematic review. *Rev Saude Publica* [Internet]. 29 janv 2018 [cité 3 sept 2020];52. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802715/>
35. Daryanai I, Hamilton JL, Abramson LY, Alloy LB. Single Mother Parenting and Adolescent Psychopathology. *J Abnorm Child Psychol*. oct 2016;44(7):1411-23.

Supplementary figure 3. Mean developmental trajectories of inattention-hyperactivity in children between 3 and 8 years old. EDEN Cohort, France, 2005-2011.

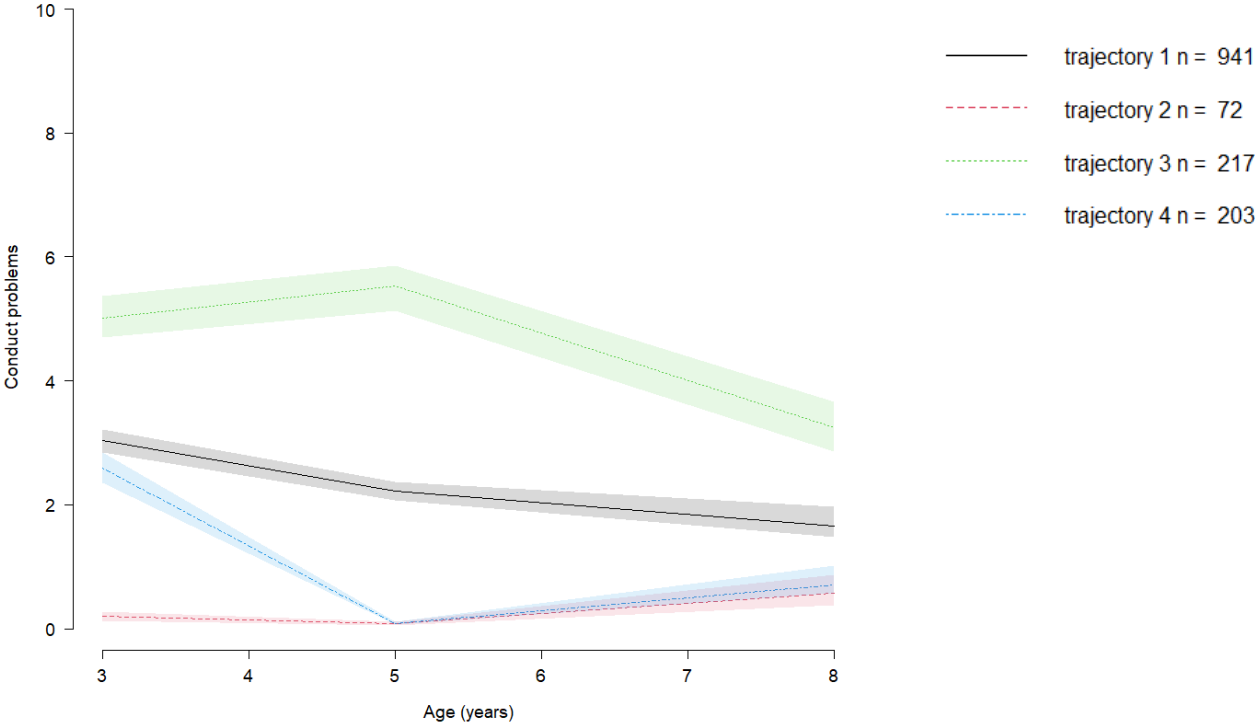


Five trajectories of hyperactivity-inattention symptoms were identified. BIC and AIC were equal to 13773.09 and 13620.35, respectively. The mean posterior probability of belonging to the highest trajectory was 0.87. 75.8 % of individuals in this group had a posterior probability greater than 0.7 and 0.9.

Supplementary figure 4. Individual trajectories within each developmental trajectory class of inattention-hyperactivity. EDEN Cohort, France, 2005-2011.

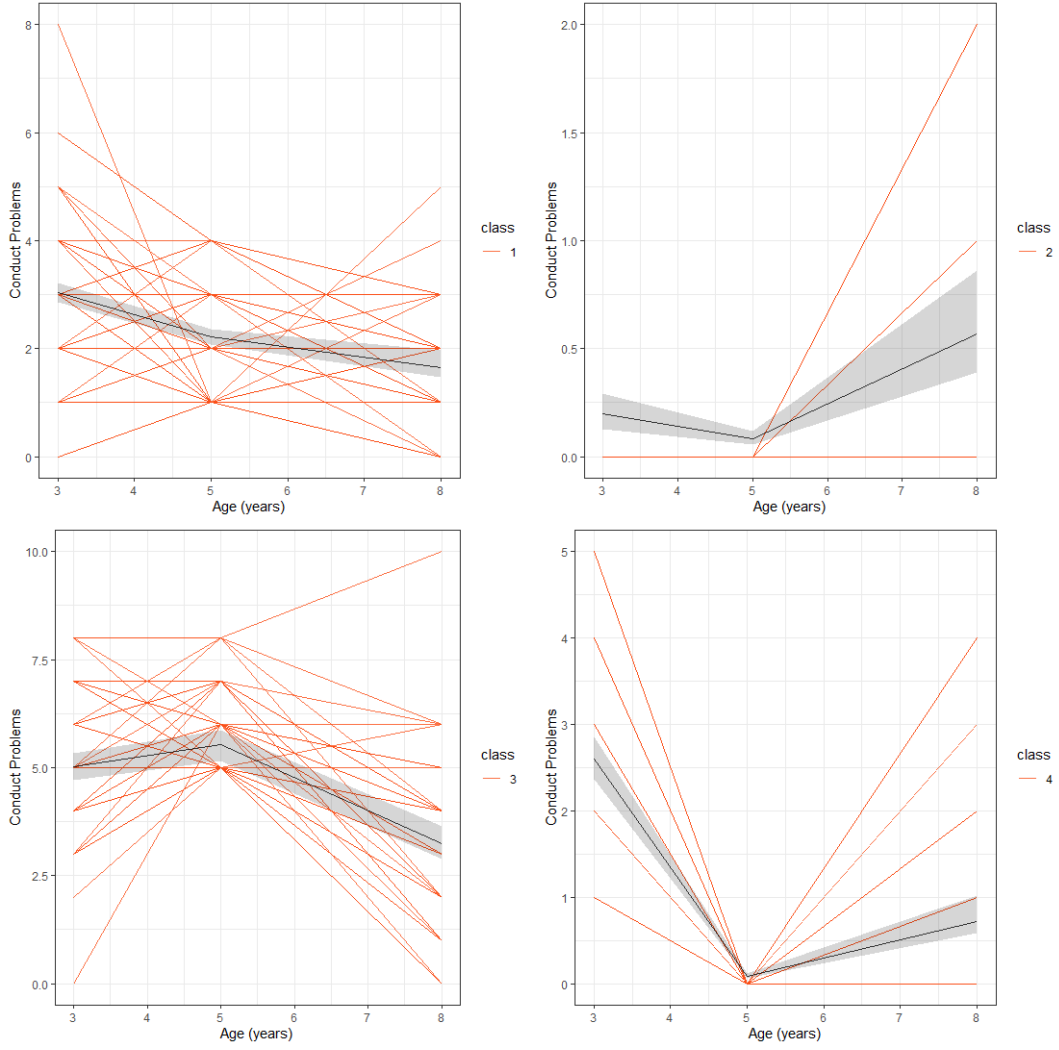


Supplementary figure 5. Mean developmental trajectories of conduct problems in children between 3 and 8 years old. EDEN Cohort, France, 2005-2011



Four conduct problems trajectories were identified. BIC and AIC were equal to 12243.02 and 12111.33, respectively. The mean posterior probability of belonging to the highest trajectory was 0.90. 86.6% and 83.4% of individuals in this group had a posterior probability greater than 0.7 and 0.9, respectively.

Supplementary figure 6. Individual trajectories within each developmental trajectory class of conduct problems. EDEN Cohort, France, 2005-2011.



Supplementary table 1. Characteristics of excluded and included populations. EDEN cohort, France, 2005-2011.

	All	Excluded (n=570)	Included (n=1432)	<i>p</i>
Child characteristics				
Male sex	1000 (52.5)	254 (53.9)	746 (52.1)	0.490
Birth weight (kg)	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.5	0.114
Gestational age (weeks)	39.2 ± 1.8	39.1 ± 1.9	39.3 ± 1.7	0.689
Mode of delivery				
spontaneous vaginal delivery	1405 (74.0)	343 (73.0)	1062 (74.3)	0.004
surgical vaginal delivery	195 (10.3)	35 (7.4)	160 (11.2)	
cesarean section	299 (15.7)	92 (19.6)	207 (14.5)	
Any breast-feeding duration				
No	504 (26.6)	138 (30.0)	366 (25.6)	0.041
[0-6] months	1031 (54.5)	251 (54.6)	780 (54.5)	
>6 months	357 (18.9)	71 (15.4)	286 (20.0)	
Children's dietary patterns ¹				
Processed and fast foods	0.0 ± 1.0	0.2 (1.1)	0.0 ± 1.0	0.030
Guidelines	0.0 ± 1.0	-0.2 (1.0)	0.0 ± 1.0	0.003
Baby foods	0.0 ± 1.0	0.0 (1.0)	0.0 ± 1.0	0.780
Parental characteristics				
Maternal age (years) ²	29.0 ± 5.0	27.7 ± 5.3	29.5 ± 4.7	<0.001
Maternal BMI (kg/m ²) ¹				
≤18.5	56 (7.4)	9 (9.8)	47 (7.0)	0.672
18.5–25	478 (62.8)	57 (62.0)	421 (62.9)	
25–30	150 (19.7)	19 (20.7)	131 (19.6)	
≥30	77 (10.1)	7 (7.6)	70 (10.5)	
Maternal education (years)	13.6 ± 2.7	12.6 ± 2.7	13.9 ± 2.6	<0.001
Maternal dietary patterns ²				
Healthy	0.0 ± 1.0	0.0 ± 1.2	0.0 ± 0.9	0.789
Western	0.0 ± 1.0	0.0 ± 1.1	0.0 ± 0.9	0.001
Maternal smoking (cigarettes) ²	1.5 ± 3.4	2.6 ± 4.8	1.1 ± 2.7	<0.001
Maternal alcohol consumption ²	137 (7.1)	29 (5.9)	108 (7.5)	0.220
Maternal depression (CES-D) ²	11.0 ± 7.8	NA	11.0 ± 7.8	NA
Maternal anxiety (STAI) ²	30.0 ± 9.7	NA	30.0 ± 9.7	NA
Maternal cannabis use ¹	47 (3.3)	9 (6.0)	38 (3.0)	0.087
Maternal employment ¹				
no, housewife	111 (7.8)	20 (13.5)	91 (7.2)	0.002
no, maternity leave	66 (4.7)	10 (6.8)	56 (4.4)	
no, parental leave	182 (12.9)	23 (15.5)	159 (12.5)	
no, student	22 (1.6)	3 (2.0)	19 (1.5)	
no, unemployed or looking for a job	71 (5.0)	12 (8.1)	59 (4.7)	
no, other situation (disability, pension)	3 (0.2)	1 (0.7)	2 (0.2)	
yes	961 (67.9)	79 (53.4)	882 (69.6)	
Paternal age (years) ²	33.9 ± 76.2	31.1 ± 6.3	34.8 ± 87.7	0.125
Paternal employment ¹				
no, student	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	<0.001
no, unemployed or looking for a job	62 (4.4)	17 (12.1)	45 (3.6)	
no, other situation (disability, pension)	17 (1.2)	2 (1.4)	15 (1.2)	
yes	1328 (94.3)	122 (86.5)	1206 (95.2)	
Parental separation ²	122 (6.4)	65 (13.3)	57 (4.0)	<0.001
Family income per month ¹				
<450 euros	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	
451-800 euros	40 (2.9)	15 (10.3)	25 (2.0)	
801-1500 euros	114 (8.2)	22 (15.1)	92 (7.3)	
1501-2300 euros	345 (24.7)	41 (28.1)	304 (24.3)	
2301-3000 euros	387 (27.7)	31 (21.2)	356 (28.4)	
3000-3800 euros	270 (19.3)	22 (15.1)	248 (19.8)	
3801-4500 euros	131 (9.4)	10 (6.8)	121 (9.7)	
>4500 euros	110 (7.9)	5 (3.4)	105 (8.4)	

¹ data obtained when child was 2 years old; ² data obtained during pregnancy; BMI, body mass index; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; NA, not available

Supplementary table 2. Association between children's dietary patterns at 2 years old and developmental trajectories of inattention-hyperactivity and conduct problems. Sensitivity analysis on complete data. EDEN cohort, France, 2005-2011.

	Unadjusted model (N=1252)		Adjusted model * (N ₁ =572; N ₂ =641)	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Hyperactivity-inattention				
Processed and fast foods	1.07	0.90 - 1.28	1.13	0.82 - 1.56
Guidelines	0.73	0.60 - 0.90	0.49	0.34 - 0.71
Baby foods	1.46	1.20 - 1.76	1.79	1.30 - 2.47
Conduct problems				
Processed and fast foods	1.08	0.93 - 1.25	1.18	0.95 - 1.46
Guidelines	0.98	0.84 - 1.14	0.93	0.74 - 1.17
Baby foods	1.19	1.02 - 1.38	1.43	0.88 - 1.37

OR, odds ratio; CI, confidence interval;

*Common adjustments for inattention-hyperactivity and conduct problems:

Children's sex, maternal education, maternal BMI, parental separation, family income, mother's age at pregnancy, breastfeeding duration. Additional adjustment for inattention-hyperactivity: birth weight, prenatal maternal nutrition;

N₁, number of subjects for hyperactivity-inattention;

N₂, number of subjects for conduct problems.

Supplementary table 3. Association between children's dietary patterns at 2 years old and developmental trajectories of inattention-hyperactivity and conduct problems. Sensitivity analysis with additional confounders and confounders selected according to the augmented backward elimination procedure. EDEN cohort, France, 2005-2011.

	Ajusted model ¹ (N ₁ =444; N ₂ =500)		Adjusted model ² (N ₁ =476; N ₂ =547)	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Hyperactivity-inattention				
Processed and fast foods (per SD)	1.37	0.90 - 2.1	1.36	0.92 - 2.00
Guidelines (per SD)	0.42	0.26 - 0.67	0.47	0.31 - 0.71
Baby foods (per SD)	1.63	1.12 - 2.37	1.66	1.17 - 2.35
Conduct problems				
Processed and fast foods (per SD)	1.26	0.96 - 1.65	1.22	0.97 - 1.55
Guidelines (per SD)	1.07	0.81 - 1.41	1.00	0.79 - 1.29
Baby foods (per SD)	1.17	0.90 - 1.51	1.12	0.88 - 1.42

OR, odds ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation

¹Common adjustments with additional confounders for inattention-hyperactivity and conduct problems: Children's sex, maternal education, maternal BMI at 2 years, parental separation, family income, mother's age at pregnancy, any breast feeding duration, gestational age, paternal age, mode of delivery, maternal alcohol consumption during pregnancy, maternal smoking during pregnancy, maternal depression during pregnancy, maternal anxiety during pregnancy, maternal cannabis use at 2 years, maternal employment at 2 years, and paternal employment at 2 years. Additional adjustment for inattention-hyperactivity: birth weight, prenatal maternal nutrition;

²Adjustments selected according to the augmented backward elimination procedure.

Adjustments for hyperactivity-inattention: Maternal dietary patterns during pregnancy, maternal BMI, birth weight, family income, children's sex, gestational age, maternal depression during pregnancy, maternal employment at 2 years, paternal employment at 2 years. Adjustments for conduct problems: maternal BMI at 2 years, family income, children's sex, maternal alcohol consumption during pregnancy, maternal anxiety during pregnancy;

N₁, number of subjects for hyperactivity-inattention;

N₂, number of subjects for conduct problems

How to estimate a latent process mixed model using lcmm function (Proust-Lima) (1,2)

Each dynamic phenomenon can be characterized by a latent process ($\Lambda(t)$) which evolves in continuous time t . When modeling repeated measures of marker, it is usually not conceived as a latent process measured with error. Yet this is the underlying assumption made by the mixed model theory. Function `lcmm` exploits this framework to extend the linear mixed model theory to any type of outcome (ordinal, binary, continuous with any distribution).

The latent process mixed model

The quantity of interest defined as a latent process is modeled according to time using a linear mixed model:

$$\Lambda(t) = X(t)\beta + Z(t)u_i + w_i(t)$$

where:

- $X(t)$ and $Z(t)$ are vectors of covariates ($Z(t)$ is included in $X(t)$);
- β are the fixed effects (i.e., population mean effects);
- u_i are the random effects (i.e., individual effects); they are distributed according to a zero-mean multivariate normal distribution with covariance matrix B ;
- ($w_i(t)$) is a Gaussian process that might be added in the model to relax the intra-subject correlation structure.

The relationship between the latent process of interest and the observations of the marker Y_{ij} (for subject i and occasion j) is simultaneously defined in an equation of observation:

$$Y_{ij} = H(\Lambda(t_{ij}) + \varepsilon_{ij}; \eta)$$

where:

- t_{ij} is the time of measurement for subject i and occasion j ;
- ε_{ij} is an independent zero-mean Gaussian error;
- H is the link function (parameterized by η) that transforms the latent process into the scale and metric of the marker.

Different parametric families are used. When the marker is continuous, H^{-1} is a parametric family of increasing monotonic functions among:

- the linear transformation: this reduces to the linear mixed model (2 parameters)
- the Beta cumulative distribution family rescaled (4 parameters)
- the basis of quadratic I-splines with m knots ($m+2$ parameters)

Steps to determine trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems.

Only time (Children's age) was used to determine latent processes. There were no other covariates involved in the models.

First, we fitted latent process mixed models without and with random effect to test if quadratic and cubic terms of time (Children's age) had a significant fixed effect and random effect. We found that there were significant quadratic effects for fixed and random effects for both outcome trajectories.

Second, we fitted different latent process mixed model with quadratic effect of time in fixed and random effects, and with different numbers of groups (ranging from 2 to 5 groups) and different quadratic I-splines link functions. To select the most appropriate link function, we compared the different models based on the Bayesian information criterion, the Akaike information criterion, the mean posterior probability of belonging to the worst trajectory, the percentage of individuals of the

worst trajectory who had a posterior probability greater than 0.7 and 0.9 of belonging to their trajectory. We selected a model with five trajectories and an I-splines link function with five nodes located at the quantiles of the SDQ hyperactivity-inattention subscale score distribution for the hyperactivity-inattention trajectories, and a model with four trajectories and an I-splines link function with three nodes located at the quantiles of the SDQ conduct problems subscale score distribution for the conduct problems trajectories.

Bibliography

1. Proust-Lima C, Philipps V, Lique B. Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package lcmm. *Journal of Statistical Software* 2017;78:1–56.
2. The latent process mixed model [Internet]. [cited 2021 Sep 17]. Available from: https://cran.r-project.org/web/packages/lcmm/vignettes/latent_process_model_with_lcmm.html

Alimentation de l'enfant à l'âge de 2 ans et trajectoires développementales de symptômes d'hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite

Contexte : Bien que le rôle de l'alimentation soit de plus en plus reconnu en psychiatrie, les données sont encore rares en ce qui concerne son impact précoce sur les principaux troubles du comportement de l'enfance (i.e. l'hyperactivité-inattention et les troubles du comportement).

Objectif : L'objectif de cette étude était d'explorer la relation entre l'alimentation des enfants à 2 ans et les trajectoires développementales d'hyperactivité-inattention et de troubles de conduite entre 3 et 8 ans. **Méthodes :** Nous avons analysé les données de 1 432 dyades mère-enfant de la cohorte française EDEN (Etude des déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'enfant). Trois types d'alimentation, intitulés « Guidelines », « Processed, fast foods », et « Baby foods » ont été identifiés à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire chez des enfants âgés de 2 ans dans une étude précédente. Le Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) a été utilisé pour évaluer les problèmes d'hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite à 3, 5 et 8 ans et construire des trajectoires connexes de 3 à 8 ans. Les relations entre l'alimentation des enfants à 2 ans et les trajectoires développementales les plus défavorables de problèmes d'hyperactivité-inattention et de problèmes de conduite ont été déterminées à l'aide de régressions logistiques multivariées, ajustées des facteurs de confusion socio-économiques, maternels et liés à l'enfant. **Résultats :** Le score lié au type d'alimentation « Guidelines » était négativement associé au risque de problèmes d'hyperactivité-inattention (OR= 0,75 ; IC 95 % = 0,60-0,94), contrairement à l'adhésion à l'alimentation de type « Baby foods » (OR= 1,41 ; IC 95 % = 1,16-1,71). **Conclusion :** Des types distincts d'alimentation des enfants à 2 ans prédisaient des trajectoires développementales de problèmes d'hyperactivité-inattention entre 3 et 8 ans. Ces résultats soulignent la pertinence de mener d'autres études pour clarifier les mécanismes impliqués.

Mots clés : problèmes d'hyperactivité-inattention, problèmes de conduite, problèmes externalisés, alimentation, enfance.

Children's diet at 2 years and trajectories of hyperactivity-inattention symptoms and conduct problems between 3 and 8 years

Background: Although the role of diet is increasingly acknowledged in psychiatry, data is still scarce regarding its early impact on the most significant behavioral disorders of childhood (i.e. hyperactivity-inattention and conduct problems). **Objective:** The objective of this study was to explore the relation between children's dietary patterns at 2 years and developmental trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems between 3 and 8 years. **Methods:** We recruited 1,432 mother-child dyads from the French EDEN (Etude des déterminants pré- et postnatals précoces du développement et de la santé de l'enfant) motherchild cohort to conduct the analyses. Three dietary patterns, labeled 'Guidelines', 'Processed, fast foods', and 'Baby foods', were identified using a food frequency questionnaire in children aged 2 years in a previous study. The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) was used to assess hyperactivity-inattention and conduct problems at 3, 5 and 8 years of age and build related trajectories from 3 to 8 years. The relation between children's dietary patterns at 2 years and the worst developmental trajectory of hyperactivity-inattention and conduct problems were determined with multivariable logistic regressions adjusted for potential socioeconomic, maternal and child confounders. **Results:** The score on the "Guidelines" dietary pattern was negatively associated with the risk of hyperactivity-inattention problems (OR= 0.75; 95% CI= 0.60-0.94), contrary to adherence to the "Baby foods" dietary pattern (OR= 1.41; 95% CI= 1.16-1.71). **Conclusion:** Distinct patterns of children's diet at 2 years were predictive of developmental trajectories of hyperactivity-inattention problems between 3 and 8 years. These results highlight the relevance of conducting further studies to clarify the mechanisms involved.

Key words: hyperactivity-inattention problems, conduct problems, externalizing problems, dietary patterns, childhood.