



**HAL**  
open science

**Statut en acides gras polyinsaturés à longue chaîne à 36 semaines d'âge corrigé et résultats cognitifs et comportementaux à 5 ans, chez les grands prématurés : une étude de cohorte multicentrique prospective et longitudinale**

Perrine Marion

► **To cite this version:**

Perrine Marion. Statut en acides gras polyinsaturés à longue chaîne à 36 semaines d'âge corrigé et résultats cognitifs et comportementaux à 5 ans, chez les grands prématurés : une étude de cohorte multicentrique prospective et longitudinale. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04078925

**HAL Id: dumas-04078925**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04078925v1>**

Submitted on 29 Apr 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2022**

**N°**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 21/10/2022

Par

**Perrine MARION**

**EPINUTRI :**

**Statut en acides gras polyinsaturés à longue chaîne  
à 36 semaines d'âge corrigé et résultats cognitifs et  
comportementaux à 5 ans, chez les grands prématurés:  
une étude de cohorte multicentrique prospective et longitudinale**

Dirigée par Mr le Pr Alexandre LAPILLONNE

JURY

Mme la Professeure Laurence FOIX

Présidente

Mr le Professeur Alexandre LAPILLONNE

Directeur

Mme le Docteur Isabelle GUELLEC

Membre du jury

Mr. le Professeur Noel PERETTI

Membre du jury

Mme le Docteur Virginie RIGOURD

Membre du jury

Le 19/09/2022

## Remerciements

Au Pr Lapillonne, pour m'avoir fait découvrir et aimer cette belle spécialité qu'est la néonatalogie. Merci pour votre enseignement, votre encadrement, votre patience et vos précieux conseils. Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse de médecine. Je vous remercie également de me faire confiance, en me permettant de revenir dans votre équipe en tant que Dr Junior pour compléter ma formation.

Au Pr Foix, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse de médecine. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Dr Guellec, pour son aide précieuse dans la réalisation de cette thèse. Merci pour la réalisation des analyses statistiques, pour votre patience et votre soutien sans faille.

Au Pr Peretti, d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Au Dr Rigourd, d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

A l'équipe de réanimation néonatale de Necker de m'avoir initiée à la réanimation néonatale.

Au Dr Assaf pour son enseignement enrichissant, peu importe l'heure du jour ou de la nuit. Au Pr Kermorvant, d'avoir accepté d'être ma tutrice et de m'avoir conseillée tout au long de mon cursus.

A l'équipe de réanimation néonatale de Port Royal, d'avoir confirmé ma vocation. En particulier au Pr Jarreau, de m'avoir laissée la possibilité de m'autonomiser et de prendre

confiance en moi. Au Dr Aubelle, merci pour ta gentillesse, ton enseignement, merci de m'avoir poussée et encouragée à me dépasser. Merci d'être toujours disponible.

A l'équipe de réanimation pédiatrique et néonatale de Bicêtre, de m'avoir enseignée avec tant de bonne humeur et de bienveillance. Au Pr Tissières, pour son enseignement, son écoute et sa patience. Je vous remercie de m'avoir permis de découvrir, en plus de la néonatalogie, la réanimation pédiatrique. Je vous suis très reconnaissante de me faire confiance en m'ouvrant la porte du monde scientifique, et en me permettant d'intégrer votre équipe pour exercer pleinement cette belle vocation.

Au Dr Carrière, je te remercie de m'avoir enseigné avec tant de bonne humeur, que ce soit à Port Royal ou à Bicêtre. Je te remercie également de me faire l'honneur d'avoir accepté d'encadrer mon mémoire de DES.

Au Dr Laudouar, je te remercie pour ton enseignement, d'être présente et de m'encourager dans ma voie professionnelle.

A toute l'équipe de réanimation chirurgicale de Necker. Au Dr Bustaret, je te remercie pour ton enseignement, peu importe l'heure, peu importe la fatigue. Au Dr Jugie, je te remercie pour ton écoute, ton soutien dans cette dernière ligne droite.

A mes chefs de cliniques et assistants, mes P.H., mes P.H.U., mes M.C.U.-P.H.et P.U.P.H. Parce que l'apprentissage de la médecine est un compagnonnage quotidien, je vous remercie d'avoir pris le temps d'être là pour moi, de m'avoir encadrée et formée à la pratique de la médecine et des relations humaines avec les patients.

A mes co-internes, Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés, pour les instants de doute comme de joie. En particulier, à Camille pour ta joie de vivre et ton enthousiasme. Merci pour nos éclats de rire, qui ont permis de supporter quelques moments difficiles.

A ma famille sans qui rien n'aurait été possible.

A mes grands-parents, présents à chaque étape de ma vie, mes piliers essentiels. Que de merveilleux souvenirs avec vous, depuis ma petite enfance et encore de nombreux à venir. Je vous remercie infiniment pour votre soutien sans faille depuis des années et pour votre amour.

A mes parents, je vous remercie pour votre rigueur, pour m'avoir encouragée et poussée à me surpasser, et surtout pour m'avoir supportée à chaque étape de ma vie, y compris dans les moments difficiles. C'est grâce à tout votre amour et votre implication que j'ai pu me construire une vie équilibrée et heureuse. Je suis fière d'être votre fille.

A mon frère, toujours présent à mes côtés pour me protéger, m'encourager et m'aimer. Même à distance, tu restes le grand frère protecteur, sur qui je peux compter, et je t'en remercie.

Merci également à Jean Lou de répondre présent à n'importe quel moment, merci pour ta joie de vivre et tes précieux conseils. Merci à Estelle, pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton soutien. Merci à Morgane, pour ta bonne humeur et ton soutien. Et merci à Camille, de m'avoir acceptée dans ta vie.

Au reste de ma famille, cousines et cousins avec qui j'ai grandi et qui ont participé à forger ma personnalité. Merci également à mes tantes et mes oncles qui ont toujours été présents pour moi.

A mes amis, en particulier, Gladys, Estelle et Julie, avec qui je partage ma passion et bien au-delà, qui sont restées présentes malgré les contraintes de mes études.

A mes amis de P1, sans qui je n'aurais pas pu avoir mon concours. En particulier à Clément, merci pour ta présence et ton soutien sans faille, malgré les années, depuis plus de 10 ans.

A mon compagnon, Philippe, avec qui je partage ma vie depuis plus de 5 ans. Je te remercie de m'avoir toujours encouragée, soutenue, et de répondre présent à chaque fois que j'ai besoin d'aide. Je te remercie de me permettre de m'épanouir dans ma vie privée et professionnelle. Merci pour tous nos merveilleux moments passés, présents et à venir.

## Résumé

**Introduction** : Les effets de la supplémentation en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) sur le développement neurologique des grands prématurés montrent des résultats discordants dans la littérature. Un suivi à long terme est rarement rapporté. Les objectifs principaux étaient d'étudier, chez les grands prématurés, l'impact de l'apport lipidique, évalué par l'étude du statut en AGPI-LC, sur le déficit cognitif et les troubles du comportement à 5 ans.

**Méthodes** : Étude de cohorte prospective multicentrique avec un suivi longitudinal sur 5 ans. Les taux sanguins d'AGPI-LC étaient mesurés sur sang total à 36 semaines d'âge corrigé (AC)  $\pm$  1 semaine, exprimés en % des acides gras totaux (%<sub>AGT</sub>), et comparés à une cohorte contrôle de nouveau-nés à terme en bonne santé. Les associations entre le statut en AGPI-LC avec le déficit cognitif et les troubles du comportement à 5 ans étaient réalisées par une analyse univariée puis multivariée, ajustée sur les facteurs démographiques confondants (âge gestationnel, statut socio-économique, pays de naissance maternel, type de grossesse et comorbidités néonatales graves).

**Résultats** : 139 nourrissons étaient inclus. 102(73,4 %) avaient une évaluation à 5 ans. Les %<sub>AGT</sub> d'acides linoléique (LA) et alpha-linolénique (ALA) étaient 1,8 et 3,6 fois plus élevés chez les prématurés que chez les enfants nés à terme ( $p < 0,001$ ), alors que les %<sub>AGT</sub> d'acide arachidonique (ARA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA) étaient 1,6 et 2,4 fois plus faibles ( $p < 0,001$ ). En analyse univariée, parmi les AGPI-LC, seul un %<sub>AGT</sub> plus élevé d'ARA était associé au déficit cognitif et aux troubles du comportement à 5 ans ( $p = 0,002$  et  $p = 0,02$ ). En analyse multivariée, les facteurs associés au déficit cognitif à 5 ans étaient, le %<sub>AGT</sub> plus élevé d'ARA ( $OR_{[95\% CI]} 1.7_{[1.1-2.6]}$ ,  $p = 0.02$ ), un statut socio-économique précaire (sans emploi :  $OR_{[95\% CI]} 10.6_{[1.5-75.3]}$ ,  $p = 0,02$  - femme au foyer :  $OR_{[95\% CI]} 7.1_{[1.1-47.3]}$ ,  $p = 0.04$ ), une mère de nationalité

non française ( $OR_{[95\% CI]} 4.9_{[1.1-21.7]}$ ,  $p=0.03$ ) et des comorbidités néonatales graves ( $OR_{[95\% CI]} 8.6_{[1.4-50.7]}$ ,  $p=0.02$ ) . Après ajustement sur les facteurs confondants, seul un  $\%_{AGT}$  plus élevé d'ARA restait associé aux troubles du comportement à 5 ans :  $OR_{[IC 95\%]}=2,61_{[1,21-5,61]}$ ,  $p=0,01$ ) .

**Conclusion** : Le statut en AGPI-LC des nourrissons grands prématurés à 36 semaines d'AC nourris avec les régimes actuels est significativement différent de celui des enfants nés à terme. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, le taux sanguin d'ARA à 36 semaines d'âge corrigé est significativement associé à des scores cognitifs et comportementaux plus faibles à 5 ans.

**Spécialité :**

Pédiatrie, néonatalogie.

**Mots clés français :**

Acides gras polyinsaturés à longue chaîne, Prématurés, Déficit cognitif, Troubles du comportement, Allaitement.



## Abstract

Introduction: The effects of long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) supplementation on the neurological development of premature babies show inconsistent results in the literature. Long term follow-up is seldom reported. The main objectives were to evaluate, in very preterm infants, the effect of lipid intake, reflected by the LC-PUFA status, on cognitive deficiency and behaviour difficulties at 5 years.

Methods: Multicenter prospective cohort study with 5-year longitudinal follow-up. LC-PUFA status was assessed using peripheral blood PUFAs levels. Measurement was performed in very preterm infants at 36 ( $\pm$  1) weeks corrected age, reported as a percentage of total fatty acids (%<sub>TFA</sub>). Results were then compared to a control cohort of healthy term neonates. Mains outcomes were cognitive deficiency and behaviour difficulties at 5 years. Associations between LC-PUFA status and outcomes were performed using univariate and multivariate analyses, adjusted for confounding demographic factors (gestational age, socio-economic status, country of birth, type of pregnancy and severe neonatal comorbidities).

Results: 139 infants were included. 102 (73.4%) had a 5-year assessment. The %<sub>TFA</sub> of linoleic acid (LA) and alpha-linolenic acid (ALA) were 1.8 and 3.6 times higher in preterm infants than in full-term infants ( $p < 0.001$ ), while the %<sub>TFA</sub> of arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA) were 1.6 and 2.4 times lower ( $p < 0.001$ ). In univariate analysis, among LC-PUFAs, only a higher % of ARA was associated with cognitive deficiency and behaviour difficulties ( $p = 0.002$  and  $p = 0.02$ ). In multivariate analysis, factors associated with cognitive deficiency were: higher %<sub>TFA</sub> of ARA (OR<sub>[95% CI]</sub> 1.7<sub>[1.1-2.6]</sub>,  $p = 0.02$ ), precarious socio-economic status (unemployed : OR<sub>[95% CI]</sub> 10.6<sub>[1.5-75.3]</sub>,  $p = 0.02$  – housewife : OR<sub>[95% CI]</sub> 7.1<sub>[1.1-47.3]</sub>,  $p = 0.04$ ), a non-French origin mother (OR<sub>[95% CI]</sub> 4.9<sub>[1.1-21.7]</sub>,  $p = 0.03$ ) and severe neonatal comorbidities (OR<sub>[95% CI]</sub> 8.6<sub>[1.4-50.7]</sub>,  $p = 0.02$ ). After adjusting for confounding factors, only a higher %<sub>TFA</sub> of ARA remained associated with behaviour difficulties at 5 years : OR<sub>[95% CI]</sub> = 2.6<sub>[1.2-5.6]</sub>,  $p = 0.01$ .

Conclusion: The LC-PUFA status of very preterm infants fed with current standard diets was significantly different from of full-term infants. After adjusting for potential confounding factors, the ARA blood level was significantly associated with lower cognitive and behavioral difficulties at 5 years.

Key words: Breastfeeding, behavior, cognition, polyunsaturated fatty acids, preterm infants.

## Liste des abréviations

AC : âge corrigé

AG : acides gras

AGPI-LC : acides gras polyinsaturés à longue chaîne

ALA : Acide alpha linoléique

ARA : acide arachidonique

ASQ : Questionnaire sur l'âge et les stades

CJP : critère de jugement principal

CJS : critère de jugement secondaire

CSP : classe socio-professionnelle

DHA : acide docosahexaénoïque

FADs : desaturase des acides gras

FRI : index de raisonnement fluide

FSIQ=Full Scale Intelligence Quotient

GMFCS : Gross Motor Function Classification System

IVS : Index visuospatial

MDI : Mental développement index

n3 : oméga 3

n6 : oméga 6

LA : acide linoléique

PSI : Index de vitesse de traitement

SA : semaine d'aménorrhée

SCPE : Surveillance of cerebral Palsy in Europe

SDQ : Questionnaire sur les compétences et les difficultés

QI : quotient intellectuel

VCI : Index de compréhension verbale

WPPSI-IV=Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 4e edition

WMI : Index de mémoire de travail

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>14</b>
<b>Patients et méthodes</b> .....	<b>17</b>
Population .....	17
Taux d'acides gras polyinsaturés dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé .....	18
Évaluation neurodéveloppementale .....	19
Analyses statistiques .....	21
Éthique .....	22
<b>Résultats</b> .....	<b>23</b>
Population .....	23
Taux d'AGPI-LC sanguins à 36 semaines d'âge corrigé .....	23
Déficit cognitif à 5 ans .....	24
Troubles du comportement à 5 ans .....	25
Association entre les taux sanguins d'AGPI-LC et les résultats secondaires .....	25
<b>Discussion</b> .....	<b>26</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>30</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>31</b>
<b>Figures</b> .....	<b>34</b>
Légendes .....	34
Figure 1 : Diagramme de flux .....	35
Figure 2 : Comparaison du taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total, chez les grands prématurés à 36 semaines d'âge corrigé par rapport aux enfants nés à terme .....	36
Figure 3 : Comparaison du taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé, chez les enfants en allaitement artificiel, allaitement mixte ou allaitement maternel exclusif. ....	37

<b>Tableaux</b> .....	<b>38</b>
Tableau 1 : Caractéristiques de la population .....	38
Tableau 2 : Comparaison entre les enfants prématurés évalués à 5 ans et les perdus de vue .....	39
Tableau 3 : Taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total, chez les grands prématurés à 36 semaines d'âge corrigé .....	40
Tableau 4 : Association entre les taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé et les résultats neurodéveloppementaux à 2 ans et 5 ans.....	41
Tableau 5 : Corrélation entre les taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé et les domaines cognitifs évalués par la version française de l'échelle d'intelligence préscolaire et primaire de Wechsler 4 <sup>e</sup> édition à 5 ans.....	43
Tableau 6 : Association entre les taux sanguins d'ARA à 36 semaines et les déficiences cognitives ou les difficultés comportementales à 5 ans, après ajustement sur les facteurs confondants. ....	44
<b>Annexes</b> .....	<b>45</b>
Annexe 1 : Taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total chez les grands prématurés évalués à 36 semaines d'âge corrigé, comparés à ceux des enfants nés à terme.....	45
Annexe 2 : Définition des mesures de résultats neurodéveloppementaux à 5 ans et classification des handicaps neurodéveloppementaux .....	46
Annexe 3 : Association entre le résultat neurodéveloppemental à 5 ans et les caractéristiques sociales et cliniques .....	47
Annexe 4 : Taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé selon le type d'allaitement. ....	48
<b>Permis d'imprimer</b> .....	<b>49</b>

## Introduction

Les processus de développement neurologique dépendent fortement de la présence en temps voulu de nutriments spécifiques en quantité suffisante. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC), notamment l'acide arachidonique (ARA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), sont des composants essentiels au développement du système nerveux central (1). Ils s'accumulent dans les tissus neuronaux tout au long du développement du fœtus, du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant, mais à plus grande vitesse au cours du dernier trimestre de la grossesse, pendant la période de croissance rapide et intense du cerveau (1). Dans le cerveau, la rétine et les cellules neuronales, l'ARA et le DHA participent à la structure des membranes et aux fonctions de signalisation (2). Des études expérimentales ont établi un lien entre la privation d'AGPI-LC et une baisse des capacités cognitives et d'apprentissage.

Les enfants nés prématurément présentent un risque plus élevé de déficit cognitif ainsi que de troubles du comportement et de l'attention, par rapport aux enfants nés à terme (3). Une disponibilité inadéquate de nutriments, tels que les AGPI-LC, peut contribuer aux mauvais résultats de développement de ces enfants (4). La synthèse d'ARA et de DHA, à partir de LA et d'ALA respectivement, est possible chez les prématurés, mais elle est insuffisante pour couvrir les besoins (5). Par conséquent, les AGPI-LC disponibles pour l'accrétion cérébrale dépendent à la fois de l'apport d'ARA et de DHA préformés et de leur synthèse endogène (4)(6). L'amélioration du développement neurologique et de l'acuité visuelle des nourrissons après l'apport de DHA dans certains essais a conduit à la pratique standard de préparations pour prématurés contenant environ 0,3 % des acides gras totaux sous forme de DHA, avec au moins la même quantité d'ARA (4). Dans les populations occidentales, les prématurés nourris au sein dépendent du lait maternel, qui fournit, en moyenne, le même niveau de DHA (environ 0,3% des AG totaux) et environ 0,5 % des acides gras totaux sous forme d'ARA (4).

Les données issues de méta-analyses, d'études contrôlées randomisées sur l'effet de la supplémentation en DHA (avec ou sans ARA) sur le développement neurologique ainsi que d'études cliniques, montrent toutefois des résultats discordants (7)(8)(9). Cela peut être le reflet de variations dans la méthodologie des études, mais également, peut-être, une supplémentation en AGPI-LC inadéquate. En effet, des controverses subsistent quant à la quantité adéquate d'AGPI-LC à fournir aux prématurés, car les quantités utilisées en routine ne correspondent pas à l'accrétion normale *in utero*, et peuvent donc ne pas répondre aux besoins des prématurés en pleine croissance (1).

L'apport relatif de LA et d'ALA est important pour la synthèse et la conversion endogène en ARA et DHA, respectivement. Il a été montré qu'un apport alimentaire élevé en LA pourrait diminuer la synthèse et la conversion endogène du DHA, par compétition des oméga 6 (n-6) avec les oméga 3 (n-3), en bloquant la Delta 6 désaturase (enzyme commune aux deux voies) (10). Ces dernières années, la consommation d'AGPI-LC n-6 a progressivement augmenté dans le monde entier, et l'augmentation des apports alimentaires en LA par les mères a fait augmenter la teneur moyenne en LA du lait maternel (11). Les préparations pour nourrissons, y compris les préparations pour prématurés, fournissent beaucoup plus de LA que d'ALA, avec un rapport compris entre 6 et 15 (12). Des études suggèrent qu'une consommation élevée d'AGPI-LC n-6 aurait un impact négatif sur le développement neurologique des enfants. Par exemple, un apport néonatal élevé en LA a été associé à une altération du développement neurologique jusqu'à 18 mois chez les prématurés (13) et jusqu'à 2-3 ans chez les enfants nés à terme (14). Dans le même ordre d'idée, l'apport maternel du rapport entre les acides gras n-6 et n-3 pendant la grossesse est associé au neurodéveloppement du nourrisson à l'âge de 6 mois (15).



Devant cette inadéquation nutritionnelle chez les enfants nés grands prématurés avec des apports élevés en LA et sous-optimaux en DHA, que ce soit à partir du lait maternel ou des préparations pour prématurés, nous avons conçu une étude de cohorte longitudinale prospective, dont les objectifs principaux étaient d'évaluer l'effet de l'apport lipidique pendant l'hospitalisation, reflété par les taux sanguins d'AGPI-LC dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé, sur les résultats cognitifs et comportementaux à 5 ans chez les enfants nés grands prématurés.

## Patients et méthodes

### Population

Nous avons conçu une étude de cohorte prospective multicentrique (l'étude EPINUTRI), imbriquée dans l'étude de cohorte prospective nationale française EPIPAGE-2 (16), dans le but d'évaluer les effets de la nutrition précoce sur le neurodéveloppement des grands prématurés. Les enfants éligibles étaient des prématurés nés avant 32 semaines de gestation, inclus dans l'étude EPIPAGE-2, admis dans l'un des 12 centres participants de la région parisienne, ayant bénéficié d'une évaluation de leur statut en AGPI-LC à 36 semaines d'âge corrigé, et dont les parents ont signé le formulaire de consentement éclairé et approprié. Les critères d'exclusion étaient les nourrissons dont les parents ont retiré leur consentement au cours de l'étude, ceux perdus de vue à 5 ans et ceux décédés avant l'âge de 5 ans.

Les caractéristiques démographiques des enfants comprenaient des données maternelles et obstétriques, comme le pays de naissance (*i.e.* France ou autres pays), le statut socio-économique des parents, la parité, les grossesses multiples, la corticothérapie anténatale, et la naissance par césarienne. Le statut socio-économique était défini comme le statut professionnel le plus élevé du foyer, ou de la mère en cas de mère célibataire.

Les caractéristiques comprenaient également des données sur l'enfant et la période néonatale, comme l'âge gestationnel à la naissance, le poids de naissance, le sexe, le type d'allaitement à la sortie de néonatalogie (artificiel, mixte ou maternel exclusif) et les morbidités néonatales graves. Les comorbidités néonatales graves étaient définies par une dysplasie broncho-pulmonaire grave, une entérocolite ulcéronécrosante (stades 2-3 de Bell), une rétinopathie grave (stade 3 ou 4), ou une anomalie cérébrale grave vue à l'échographie

transcrânienne (hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV, ou leucomalacie périventriculaire kystique).

#### Taux d'acides gras polyinsaturés dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé

Un échantillon de sang total a été prélevé à 36 ( $\pm 1$ ) semaines d'âge corrigé pour le dosage des AGPI-LC (LA, ALA, ARA et DHA). Parallèlement, un groupe de 23 nouveau-nés en bonne santé, sans aucune comorbidité, nés à terme et après une grossesse unique sans incident, a été utilisé comme témoin pour les niveaux d'AGPI-LC sanguins à la naissance (dosage réalisé à 3 jours de vie).

Les mesures des niveaux d'AGPI-LC sanguins ont été effectuées comme décrit précédemment par Bailey-Hall et al. (17). Rapidement, 4 gouttes de sang total périphérique ont été recueillies sur un papier filtre imprégné de 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol (papier chromatographique Whatman 3MM, Whatman Inc, Florham Park, New Jersey). L'échantillon de sang a été séché pendant une nuit à température ambiante et conservé à  $-80^{\circ}\text{C}$  jusqu'à l'analyse. Les échantillons sur papier filtre ont été transférés dans des tubes à essai avec un standard interne d'acide gras 23 :0, directement saponifiés avec de l'hydroxyde de sodium et méthylés avec du trifluorure de bore à 14% dans du méthanol, sans étape d'extraction préalable. Les esters méthyliques d'acides gras ont été séparés par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire sur un système Agilent Series 6890 (Agilent, Wilmington, Delaware, Etats-Unis) équipé d'une colonne FAMEWAX de 30 m (Restek, State College, Pennsylvanie, Etats-unis). Un rapport de flux divisé de 20 :1 avec de l'hélium comme porteur et un gradient de température programmé de  $130^{\circ}\text{C}$  à  $250^{\circ}\text{C}$  a été utilisé. Les esters méthyliques d'acides gras ont été identifiés par détection par ionisation de flamme. Les temps de rétention ont été comparés à un standard d'esters méthyliques d'acides gras mélangés (NuChek Prep, Elysian, Minnesota,

Etats-unis). Les acides gras ont été quantifiés par comparaison avec l'étalon interne 23:0 (NuChek Prep, Elysian, Minnesota, Etats-unis). Les résultats étaient exprimés en pourcentages des acides gras totaux.

### Évaluation neurodéveloppementale

À l'âge de 2 ans, les évaluations comprenaient un entretien avec les parents, un questionnaire parental auto-rempli (*i.e.* le questionnaire sur l'âge et les stades, ASQ) et un examen neurologique standardisé (*i.e.* le test de Denver) par un pédiatre, comme décrit précédemment (3).

À l'âge de 5 ans, un bilan neurologique comprenait un entretien avec les parents, un questionnaire parental auto-rempli, un examen clinique par un pédiatre et une évaluation par un psychologue. Ce bilan permettait d'évaluer en particulier le déficit cognitif, les troubles du comportement, la paralysie cérébrale, les handicaps neuromoteurs et sensoriels, et le handicap global (18). Si l'enfant était trop handicapé pour participer, une autorisation parentale était demandée pour contacter des centres de rééducation afin de fournir des informations permettant la classification des handicaps.

### *Critères de jugement principaux*

Les principaux résultats neurodéveloppementaux étaient le déficit cognitif et les troubles du comportement à 5 ans. Ces deux critères ont été évalués comme décrit précédemment (18). En résumé, le déficit cognitif a été évalué à l'aide de la version française de l'échelle d'intelligence préscolaire et primaire de Wechsler, 4e édition (19). Ce test mesure les capacités cognitives dans cinq domaines (indices visuospatiaux, compréhension verbale,

mémoire de travail, raisonnement fluide, vitesse de traitement), aboutissant à un quotient intellectuel composite, reflétant le niveau global d'intelligence. Le déficit cognitif est défini par un quotient intellectuel complet <93.

Les troubles du comportement ont été évalués à l'aide d'un questionnaire parental auto-administré (*i.e.* le questionnaire sur les compétences et les difficultés, SDQ), conçu pour dépister l'hyperactivité, les problèmes émotionnels, l'inattention, le comportement et les problèmes avec les pairs. Le score total a été calculé à partir du score obtenu pour chaque domaine (20). Les difficultés comportementales étaient définies par un score total SDQ  $\geq 90^{\text{ème}}$  centile (seuil  $\geq 19$ ).

#### *Critères de jugement secondaires*

Le déficit neurodéveloppemental à 2 ans a été évalué à l'aide de l'ASQ (21), score comprenant 30 items qui couvrent 5 domaines de développement : motricité globale, motricité fine, capacités de communication, compétences personnelles-sociales et capacités de résolution de problèmes. Chaque domaine comprend des sous-questions, dont les réponses à chaque tâche ont été classées de la façon suivante : oui (10 points), parfois (5 points) ou pas encore (0 point). Les sous-totaux ont été ensuite additionnés pour donner un score pour chaque domaine allant de 0 à 60, puis un score total a été calculé avec un maximum de 300 points. Le déficit neurodéveloppemental était défini par au moins un des 5 domaines sous le seuil (3). La paralysie cérébrale était définie selon les critères diagnostiques de la *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* (SCPE) et évaluée à l'aide du *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) (18)(22). L'infirmité motrice cérébrale était définie par un niveau GMFCS de 1 à 5. Les données sur l'audition et la vision ont été obtenues à partir des rapports médicaux disponibles lors de l'examen médical. Le handicap visuel était défini par une acuité visuelle

binoculaire <5/10 (18). Le handicap auditif était défini par une perte d'audition supérieure ou égale à 40 dB (18).

### Analyses statistiques

Nous avons d'abord comparé les caractéristiques maternelles, obstétriques et néonatales entre les enfants suivis et perdus de vue, lors du bilan neurologique à 5 ans.

Les taux sanguins d'AGPI-LC étaient exprimés en pourcentage des acides gras (AG) totaux. Nous avons comparé les taux moyens ( $\pm 1SD$ ) d'AGPI-LC pour chaque semaine d'âge gestationnel. Puis nous avons comparé les taux d'AGPI-LC des enfants prématurés à 36 semaines d'âge corrigé avec ceux des enfants nés à terme.

Les associations entre les taux d'AGPI-LC à l'âge corrigé de 36 semaines et les critères de jugements primaires et secondaires ont d'abord été testées en analyse univariée : association entre les AGPI-LC (LA, ALA, ARA, DHA et les ratios LA/ALA et ARA/DHA) et le déficit cognitif, les troubles du comportement, l'infirmité motrice cérébrale, les déficits visuels et auditifs à 5 ans, et le score ASQ anormal à 2 ans. Les associations univariées ont été évaluées, selon les variables testées, par les tests du Chi-2, Mann-Whitney ou par corrélation (test de Spearman). Puis, les variables ont été testées en analyse multivariée par régression logistique binaire pour leur indépendance d'association avec les critères de jugement primaires et secondaires. Les facteurs confondants intégrés au modèle de régression logistique étaient : l'âge gestationnel, le statut socio-économique du foyer, le pays de naissance de la mère (France ou autre), le type de grossesse (unique ou multiple) et les comorbidités néonatales graves. Les enfants sans handicap étant la référence. Les variables catégorielles sont exprimées en nombres et pourcentages, et les variables continues en moyennes +/- 1 déviation standard ou médianes

et interquartiles<sub>25-75</sub>. Tous les tests étaient bilatéraux. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS version 9.4 et R 4.1.2/RStudio 2022.07.1.

### Éthique

Les évaluations neurodéveloppementales n'étaient réalisées qu'après informations complètes données aux familles puis recueil de leur consentement éclairé par écrit. Cette étude a été approuvée par les comités d'éthique appropriés, Comité consultatif sur le traitement des données relatives à la santé des personnes à des fins de recherche (référence N° 11.210 et 11.210bis) et le comité de protection des personnes (référence 12-551). L'étude a également été déclarée sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (référence NCT01486173 et NTC02184650).

## Résultats :

### Population

317 nourrissons nés prématurément étaient éligibles dans l'étude de cohorte EPINUTRI. Parmi eux, 139 ont été prélevés (échantillon de sang total) à 36 semaines d'âge corrigé pour l'évaluation des taux d'AGPI-LC et ont été inclus dans l'étude (tableau 1 ; figure 1). A l'âge de 5 ans, 37 (26,6%) enfants étaient perdus de vue, et 102 (73,4%) enfants avaient eu au moins une évaluation neurodéveloppementale. Parmi ces 102 enfants, 74 (53,2%) avaient été complètement évalués pour les différents critères principaux et secondaires. Les évaluations manquantes étaient dues au fait, soit que l'enfant était trop handicapé pour une évaluation clinique standardisée, soit que certains parents refusaient une évaluation formelle.

Les enfants perdus de vue étaient plus fréquemment nés de parents avec un statut socio-économique inférieur ( $p=0,03$ ), de mères multipares ( $p=0,05$ ) et nourris par un allaitement artificiel ( $p=0,02$ ) (tableau 2).

### Taux d'AGPI-LC sanguins à 36 semaines d'âge corrigé

Les taux sanguins moyens de LA, ALA, ARA et DHA chez l'ensemble des prématurés inclus dans l'étude étaient respectivement de 16,1 ( $\pm 2,7$ ) % d'AG totaux, 0,43 ( $\pm 0,18$ ) % d'AG totaux, 9,2 ( $\pm 1,8$ ) % d'AG totaux et 2,2 ( $\pm 0,6$ ) % d'AG totaux (tableau 3). Les pourcentages d'AG totaux de LA et de ALA étaient respectivement 1,8 et 3,6 fois plus élevés chez les prématurés que chez les enfants nés à terme ( $p<0,001$ ) (figure 2, annexe 1). En revanche, ceux d'ARA et de DHA étaient respectivement 1,6 et 2,4 fois plus faibles chez les prématurés que chez les enfants nés à terme ( $p<0,001$ ). Le ratio LA/ALA était significativement plus faible chez les



prématurés que chez les enfants nés à terme ( $p < 0,001$ ), tandis que le ratio ARA/DHA était significativement plus élevé ( $p < 0,001$ ).

Les prématurés nourris par allaitement artificiel à 36 semaines d'âge corrigé présentaient des taux de LA et de ALA significativement plus élevés que ceux nourris exclusivement au sein ( $p = 0,02$  et  $p = 0,015$ , respectivement), mais aucune association significative n'était objectivée avec le type d'allaitement pour les ARA et les DHA (Figure 3).

#### Déficit cognitif à 5 ans

Le déficit cognitif à 5 ans était associé à des taux plus élevés d'ARA ( $p = 0,002$ ) mais n'était pas associé aux taux de DHA, LA et ALA (tableau 4). Dans l'analyse détaillée des domaines cognitifs à 5 ans, parmi les cinq domaines évalués pour déterminer les capacités cognitives, on observe une tendance avec une association inverse entre les taux d'ARA et les indices de compréhension verbale ( $p = 0,07$ ), de raisonnement fluide ( $p = 0,07$ ) et de vitesse de traitement ( $p = 0,06$ ) (tableau 5). La compréhension verbale ( $p = 0,003$ ), le raisonnement visuospatial ( $p = 0,03$ ) et la vitesse de traitement ( $p = 0,03$ ) étaient négativement associés au ratio ARA/DHA sanguin. De même, le ratio sanguin LA/ALA était négativement associé à des indices plus faibles de raisonnement fluide ( $p = 0,03$ ), de mémoire de travail ( $p = 0,03$ ) et de vitesse de traitement ( $p = 0,008$ ).

Les données démographiques associées à un déficit cognitif à 5 ans étaient un statut socio-économique précaire ( $p < 0,001$ ), une mère née en dehors de la France ( $p = 0,002$ ), une grossesse unique ( $p = 0,04$ ) et des comorbidités néonatales graves ( $p = 0,02$ ) (Annexe 3).

En analyse multivariée, les facteurs associés au déficit cognitif à 5 ans étaient, le %AGT plus élevé d'ARA (OR<sub>[95% CI]</sub> 1.7<sub>[1.1-2.6]</sub>,  $p = 0,02$ ), un statut socio-économique précaire (sans emploi : OR<sub>[95% CI]</sub> 10.6<sub>[1.5-75.3]</sub>,  $p = 0,02$  - femme au foyer : OR<sub>[95% CI]</sub> 7.1<sub>[1.1-47.3]</sub>,  $p = 0,04$ ), une mère de

nationalité non française ( $OR_{[95\% CI]} 4.9_{[1.1-21.7]}$ ,  $p=0.03$ ) et des comorbidités néonatales graves ( $OR_{[95\% CI]} 8.6_{[1.4-50.7]}$ ,  $p=0.02$ ). (Tableau 6).

#### Troubles du comportement à 5 ans

Parmi les taux d'AGPI-LC, un taux d'ARA élevé à 36 semaines d'AC était associé à des troubles du comportement ( $p=0,02$ ). Après ajustement sur les facteurs confondants démographiques, seul un taux élevé d'ARA restait indépendamment associé aux troubles du comportement à 5 ans ( $OR_{[IC 95 \%]} = 2,61_{[1,21 - 5,61]}$ ,  $p=0,01$ ).

#### Association entre les taux sanguins d'AGPI-LC et les résultats secondaires

79 (56,8%) enfants inclus ont eu une évaluation à l'âge de 2 ans, par le questionnaire Ages and Stages (ASQ). Un score ASQ plus élevé à 2 ans était associé de manière significative à des taux plus élevés de DHA ( $p = 0,03$ ).

Aucune association significative n'a été trouvée pour le handicap visuel, le handicap auditif ni la paralysie cérébrale à 5 ans pour aucun des AGPI-LC.

## Discussion :

Une approche pour définir un apport adéquat en ARA et DHA lors de l'alimentation des grands prématurés serait de viser des niveaux similaires à ceux observés dans le sang du fœtus *in utero*. Le taux de transfert placentaire augmentant au cours de la grossesse, le statut en DHA et ARA des prématurés devrait augmenter au cours de l'hospitalisation pour atteindre, à un âge corrigé proche du terme prévu, des niveaux comparables à ceux des enfants à terme à la naissance (23). Notre étude montre que les taux sanguins d'AGPI-LC des grands prématurés ayant atteint l'âge corrigé de 36 semaines n'étaient pas similaires à ceux des enfants nés à terme. En effet, les taux sanguins de LA et ALA étaient significativement plus élevés que ceux observés chez les enfants nés à terme, ce qui est en faveur d'un apport postnatal élevé des précurseurs en AGPI-LC (11). En revanche, les taux sanguins d'ARA et de DHA étaient significativement plus faibles, mettant en évidence une carence de métabolites dans ce groupe de grands prématurés. Dans ce contexte d'un apport élevé en précurseurs, nos résultats sont ainsi cohérents avec les résultats antérieurs, suggérant que la capacité de synthèse endogène du DHA et de l'ARA à partir de l'ALA et du LA, respectivement, est insuffisante pour couvrir les besoins élevés en DHA et en ARA chez les prématurés en pleine croissance (17). Dans notre étude, la différence des taux sanguins d'AGPI-LC entre les prématurés et les enfants nés à terme était d'un facteur de -1,6 pour l'ARA et de -2,4 pour le DHA, ce qui est cohérent avec un taux de synthèse plus élevé de l'ARA que du DHA (24)(25). Ainsi, les valeurs observées, en particulier pour l'ARA, reflètent probablement les effets combinés de l'apport alimentaire d'ARA préformé et de la conversion à partir du LA, qui est partiellement régulée par les polymorphismes des enzymes désaturases des AG (FADs) (26). Enfin, notre étude renforce, une nouvelle fois, les données déjà rapportées dans la littérature,

en montrant que le statut en AGPI-LC à 36 semaines d'âge corrigé est similaire chez les prématurés de moins de 32 SA, quel que soit l'âge gestationnel.

L'impact de l'altération du statut des AGPI-LC, à proximité du terme prévu, sur le bon développement neurologique ou non, nécessite plus d'évaluations, principalement sur le long terme. Notre étude a montré que les grands prématurés présentant des taux sanguins de DHA plus élevés avaient un meilleur développement à court terme, évalué par le score d'ASQ à 2 ans. Les conclusions des études antérieures divergent, mais plusieurs études sont en accord avec nos résultats, en montrant une amélioration de la fonction cognitive au cours des deux premières années de vie, dans le groupe des prématurés ayant reçu un apport accru en DHA (23). Néanmoins, cet effet s'estompe avec l'âge car aucune association n'est observée à l'âge de 5 ans. De même, une dose de DHA d'environ 1% des acides gras totaux contre 0,3%, a amélioré les scores de développement mental (MDI) à 18 mois d'âge réel dans le sous-groupe des filles, et des prématurés avec un poids de naissance inférieur à 1250 gr (8). Cependant, aucun bénéfice n'a été observé sur le long terme à l'âge de 7 ans (9).

Les interactions entre les différents AGPI-LC et leurs rôles respectifs, dans le développement et le fonctionnement du cerveau, sont complexes. Dans notre étude, nous avons trouvé une association négative significative entre les niveaux sanguins d'ARA à 36 semaines d'âge corrigé et les fonctions cognitivo-comportementales à 5 ans. On aurait pu s'attendre à un résultat inverse car l'ARA, présent abondamment dans le cerveau, y joue un rôle essentiel. Il est un composant principal des phospholipides dans les membranes plasmiques des cellules neuronales, et est également important pour le développement des processus synaptiques (27). Certains essais randomisés ont également montré l'importance d'assurer un apport adéquat en ARA, parallèlement à la supplémentation en DHA (c'est-à-dire un rapport ARA/DHA compris entre 1/0,5 et 1/1). Néanmoins ces essais ont été menés, non pas chez les prématurés, carencés en DHA, mais chez des nourrissons à terme et en bonne santé (26).

Notre étude soulève donc la question d'un statut optimal en ARA, chez les grands prématurés, physio-pathologiquement carencés en DHA. La question de l'innocuité d'apports élevés en précurseurs, tels que le LA, ou du ratio élevé entre les acides gras n-6 sur n-3 pendant la période périnatale a récemment été soulevée dans la littérature (11)(28)(29). Des études précliniques montrent que la quantité de LA dans l'alimentation est inversement associée à la teneur en DHA dans le cerveau, et que la réduction de cet apport en LA a un effet positif, d'une part, sur le développement structurel du cerveau et, d'autre part, sur les fonctions neurocognitives (30)(31). Une vaste étude de cohorte prospective réalisée chez des nouveau-nés à terme montre que la teneur en LA du lait maternel est négativement associée aux scores moteurs et cognitifs à 2-3 ans, et réduit le QI verbal à 5-6 ans (32)(13). Une association significative a été trouvée entre les niveaux plasmatiques maternels de LA augmenté pendant la grossesse et le risque de traits autistiques chez les enfants à 6 ans (33). Notre étude, en montrant une association entre les taux sanguins d'ARA augmentés et les déficits cognitifs ainsi que les troubles du comportement chez les prématurés carencés en DHA, est cohérente avec cette littérature. Elle souligne ainsi l'importance d'un l'équilibre entre l'ensemble des AGPI-LC au cours du développement précoce et donc la nécessité d'études approfondies évaluant la supplémentation en acides gras polyinsaturés à longue chaîne spécifiques.

Les raisons pour lesquelles des taux sanguins d'ARA plus élevés sont associés à des déficits cognitifs et des troubles du comportement restent incertaines. Les prématurés présentent physio-pathologiquement un risque plus élevé d'inflammation, en partie induite par une susceptibilité plus grande aux infections, ce qui contribue à un développement neurologique défavorable (34). La dysrégulation de la réponse inflammatoire aiguë peut être due au déséquilibre entre les médiateurs pro-inflammatoires, tels que les leucotriènes et les prostaglandines qui sont principalement synthétisés à partir de l'ARA, et les médiateurs anti-inflammatoires, tels que les lipoxines, les résolvines, les protectines et les marésines qui sont

principalement synthétisés à partir des AGPI-LC n-3 (11). L'ARA est également sensible à la peroxydation, et il a été démontré que des concentrations accrues de LA et d'ARA accélèrent la mort cellulaire (35).

Nous avons choisi la technique de l'échantillon de sang capillaire pour le dosage des AGPI-LC parce qu'elle est facile à collecter et à stocker à faible coût, et qu'elle permet d'évaluer le statut en AGPI-LC dans des études épidémiologiques multicentriques. Le dosage des AGPI-LC sur sang capillaire reflète la quantité des AGPI-LC dans les globules rouges et le plasma combinés et rend donc difficile la comparaison avec d'autres études. Cependant, cette technique a été utilisée dans plusieurs études, avec des résultats significatifs (36)(37)(38). Comme une étude de validation récente a montré que le sang total capillaire est une alternative efficace aux érythrocytes et au plasma comme biomarqueur des apports en AGPI-LC, nous pensons que cette méthode peut être utilisée en toute confiance (39).

Par ailleurs, le nombre de nourrissons inclus et suivis est limité mais ceci est contrebalancé d'une part, par le caractère prospectif de notre étude et le suivi à long terme jusqu'à l'âge de 5 ans, et d'autre part, par des évaluations neurologiques effectuées selon des tests psychométriques standardisés et validés.

## Conclusion :

En conclusion, nos données confirment que le statut en AGPI-LC des grands prématurés à 36 semaines d'âge corrigé nourris avec des régimes à forte teneur en LA et ALA, mais à teneur sous-optimale en ARA et DHA, n'est pas similaire à celui d'enfants à terme. Ce déséquilibre pourrait participer aux troubles de développement cognitivo-comportementaux des enfants à 5 ans, notamment un taux élevé d'ARA. Nos résultats soulignent l'importance d'apports équilibrés en acides gras préformés mais aussi en acides gras essentiels. D'autres études sont nécessaires pour évaluer plus précisément l'apport spécifique en AGPI-LC dans l'alimentation des enfants prématurés.

Le 19/09/2022

## Bibliographie :

1. Lapillonne A, Moltu SJ. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Clinical Outcomes of Preterm Infants. *Ann Nutr Metab.* 2016;69 Suppl 1:35–44.
2. Shrestha N, Sleep SL, Cuffe JSM, Holland OJ, Perkins AV, Yau SY, et al. Role of omega-6 and omega-3 fatty acids in fetal programming. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020 May;47(5):907–15.
3. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017 Aug 16;358:j3448.
4. Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CHL, Uauy R. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr.* 2013 Mar;162(3 Suppl):S37-47.
5. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Dec 1;58(12):1559–70.
6. Lapillonne A, Jensen CL. Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009 Sep;81(2–3):143–50.
7. Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, Aurvåg AK, Rønnestad A, Grønn M, et al. Improved Cognitive Development Among Preterm Infants Attributable to Early Supplementation of Human Milk With Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid. *Pediatrics.* 2008 Jun 1;121(6):1137–45.
8. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed High-Dose Docosahexaenoic Acid: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009 Jan 14;301(2):175.
9. Collins CT, Gibson RA, Anderson PJ, McPhee AJ, Sullivan TR, Gould JF, et al. Neurodevelopmental outcomes at 7 years' corrected age in preterm infants who were fed high-dose docosahexaenoic acid to term equivalent: a follow-up of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015 Mar 18;5(3):e007314–e007314.
10. Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP. Conversion of  $\alpha$ -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of  $\alpha$ -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun 1;84(1):44–53.
11. Carlson SE, Schipper L, Brenna JT, Agostoni C, Calder PC, Forsyth S, et al. Perspective: Moving Toward Desirable Linoleic Acid Content in Infant Formula. *Adv Nutr.* 2021 Dec 1;12(6):2085–98.
12. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, Strandvik B. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Jul;61(1):8–17.
- 13.; the EDEN Mother-Child Cohort Study Group, Bernard JY, Armand M, Garcia C, Forhan A, De Agostini M, et al. The association between linoleic acid levels in colostrum and child cognition at 2 and 3 y in the EDEN cohort. *Pediatr Res.* 2015 Jun;77(6):829–35.
14. Lassek WD, Gaulin SJC. Linoleic and docosahexaenoic acids in human milk have



opposite relationships with cognitive test performance in a sample of 28 countries. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014 Nov;91(5):195–201.

15. Kim H, Kim H, Lee E, Kim Y, Ha EH, Chang N. Association between maternal intake of n-6 to n-3 fatty acid ratio during pregnancy and infant neurodevelopment at 6 months of age: results of the MOCEH cohort study. *Nutr J*. 2017 Apr 18;16(1):23.

16. EPIPAGE 2 Writing Group, Ancel PY, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014 Dec;14(1):97.

17. Carnielli VP, Simonato M, Verlato G, Luijendijk I, De Curtis M, Sauer PJ, et al. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm newborns fed formula with long-chain polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2007 Nov 1;86(5):1323–30.

18. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2021 Apr 28;n741.

19. Pearson Clinical & Talent Assessment. WPPSI-IV - Wechsler Intelligence Scale for Children - 4th ed. <https://www.pearsonclinical.fr/wpsi-iv-echelle-dintelligence-de-wechsler-pour-la-periode-pre-scolaire-et-primaire-quatrieme-edition>.

20. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997 Jul;38(5):581–6.

21. ASQ.

22. Ghassabian A, Sundaram R, Bell E, Bello SC, Kus C, Yeung E. Gross Motor Milestones and Subsequent Development. *Pediatrics*. 2016 Jul 1;138(1):e20154372.

23. Koletzko B, Lapillonne A. Lipid Requirements of Preterm Infants. In: Koletzko B, Cheah FC, Domellöf M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB, editors. *World Review of Nutrition and Dietetics* [Internet]. S. Karger AG; 2021 [cited 2022 Aug 31]. p. 89–102. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/514749>

24. Carnielli VP, Pederzini F, Vittorangeli R, Luijendijk IH, Boomaars WE, Pedrotti D, et al. Plasma and red blood cell fatty acid of very low birth weight infants fed exclusively with expressed preterm human milk. *Pediatr Res*. 1996 Apr;39(4 Pt 1):671–9.

25. Salem N, Wegher B, Mena P, Uauy R. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Natl Acad Sci*. 1996 Jan 9;93(1):49–54.

26. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr*. 2019 Oct 26;nqz252.

27. Hadley K, Ryan A, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients*. 2016 Apr 12;8(4):216.

28. Taha AY. Linoleic acid—good or bad for the brain? *Npj Sci Food*. 2020 Dec;4(1):1.

29. Klevebro S, Juul SE, Wood TR. A More Comprehensive Approach to the Neuroprotective Potential of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Preterm Infants Is Needed—Should We Consider Maternal Diet and the n-6:n-3 Fatty Acid Ratio? *Front Pediatr*. 2020 Jan 10;7:533.
30. Schipper L, Bouyer K, Oosting A, Simerly RB, van der Beek EM. Postnatal dietary fatty acid composition permanently affects the structure of hypothalamic pathways controlling energy balance in mice. *Am J Clin Nutr*. 2013 Dec 1;98(6):1395–401.
31. Yam K, Schipper L, Reemst K, Ruigrok SR, Abbink MR, Hoeijmakers L, et al. Increasing availability of  $\omega$ -3 fatty acid in the early-life diet prevents the early-life stress-induced cognitive impairments without affecting metabolic alterations. *FASEB J*. 2019 Apr;33(4):5729–40.
32. Bernard JY, Armand M, Peyre H, Garcia C, Forhan A, De Agostini M, et al. Breastfeeding, Polyunsaturated Fatty Acid Levels in Colostrum and Child Intelligence Quotient at Age 5-6 Years. *J Pediatr*. 2017 Apr;183:43-50.e3.
33. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Ghassabian A, Rijlaarsdam J, Jaddoe VVW, Verhulst FC, et al. Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits: The Generation R Study. *Am J Epidemiol*. 2016 May 1;183(9):792–9.
34. Strunk T, Inder T, Wang X, Burgner D, Mallard C, Levy O. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis*. 2014 Aug;14(8):751–62.
35. Seiler A, Schneider M, Förster H, Roth S, Wirth EK, Culmsee C, et al. Glutathione Peroxidase 4 Senses and Translates Oxidative Stress into 12/15-Lipoxygenase Dependent- and AIF-Mediated Cell Death. *Cell Metab*. 2008 Sep;8(3):237–48.
36. de la Garza Puentes A, Montes Goyanes R, Chisaguano Tonato AM, Castellote AI, Moreno-Torres R, Campoy Folgoso C, et al. Evaluation of less invasive methods to assess fatty acids from phospholipid fraction: cheek cell and capillary blood sampling. *Int J Food Sci Nutr*. 2015 Nov 17;66(8):936–42.
37. Metherel AH, Buzikievich LM, Charkhzarin P, Patterson AC, Peel AC, Howorth AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid profiling using fingertip-prick whole blood does not require overnight fasting before blood collection. *Nutr Res*. 2012 Aug;32(8):547–56.
38. Ryan AS, Nelson EB. Assessing the Effect of Docosahexaenoic Acid on Cognitive Functions in Healthy, Preschool Children: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008 May;47(4):355–62.
39. Meyer BJ, Sparkes C, Sinclair AJ, Gibson RA, Else PL. Fingertip Whole Blood as an Indicator of Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Changes during Dose-Response Supplementation in Women: Comparison with Plasma and Erythrocyte Fatty Acids. *Nutrients*. 2021 Apr 23;13(5):1419.

[Figures :](#)

[Légendes :](#)

**Figure 1** : Diagramme de flux

**Figure 2** : Comparaison du taux acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total, chez les grands prématurés à 36 semaines d'âge corrigé par rapport aux enfants nés à terme.

2A : Taux de LA, en % d'acides gras totaux, selon le terme

2B : Taux d'ALA, en % d'acides gras totaux, selon le terme

2C : Ratio LA/ALA selon le terme

2D : Taux d'ARA, en % d'acides gras totaux, selon le terme

2E : Taux de DHA, en % d'acides gras totaux, selon le terme

2F : Ratio ARA/DHA selon le terme

**Figure 3** : Comparaison du taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé, chez les enfants en allaitement artificiel, allaitement mixte ou allaitement maternel exclusif.

2A : Taux de LA, en % d'acides gras totaux, selon le type d'allaitement

2B : Taux d'ALA, en % d'acides gras totaux, selon le type d'allaitement

2C : Ratio LA/ALA selon le type d'allaitement

2D : Taux d'ARA, en % d'acides gras totaux, selon le type d'allaitement

2E : Taux de DHA, en % d'acides gras totaux, selon le type d'allaitement

2F : Ratio ARA/DHA selon le type d'allaitement

Figure 1 : Diagramme de flux

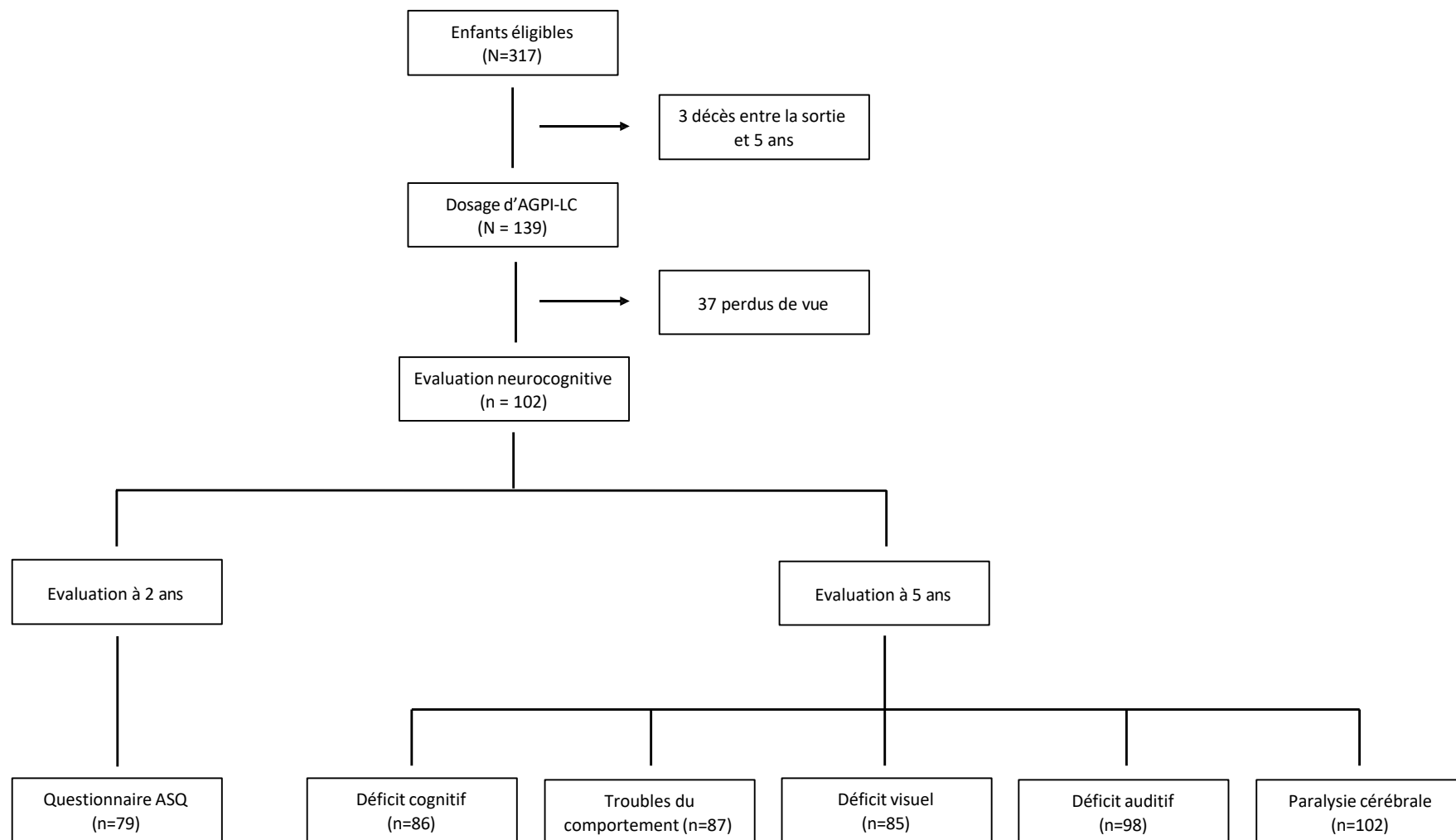


Figure 2 : Comparaison du taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total, chez les grands prématurés à 36 semaines rapport aux enfants nés à terme.

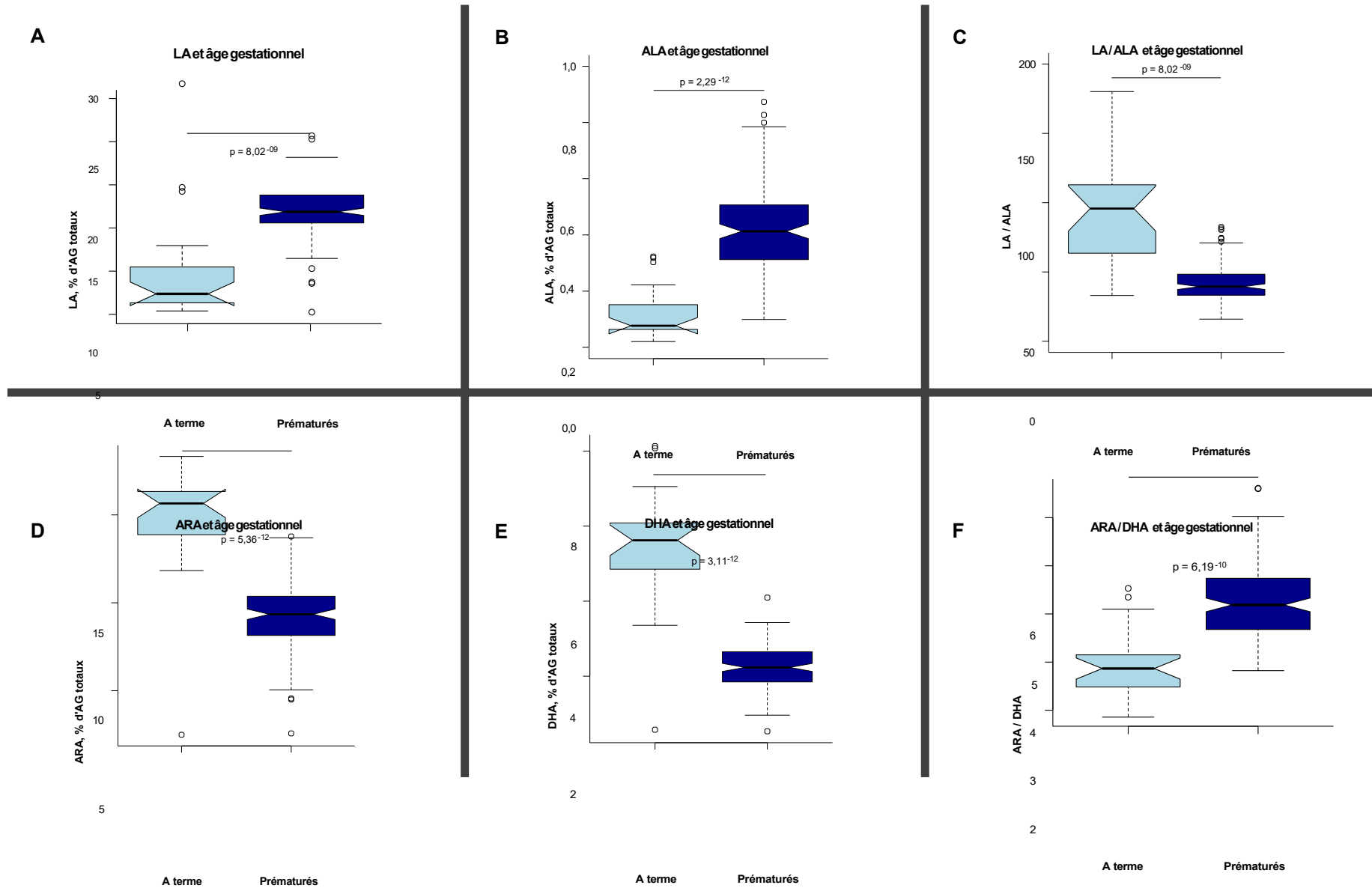
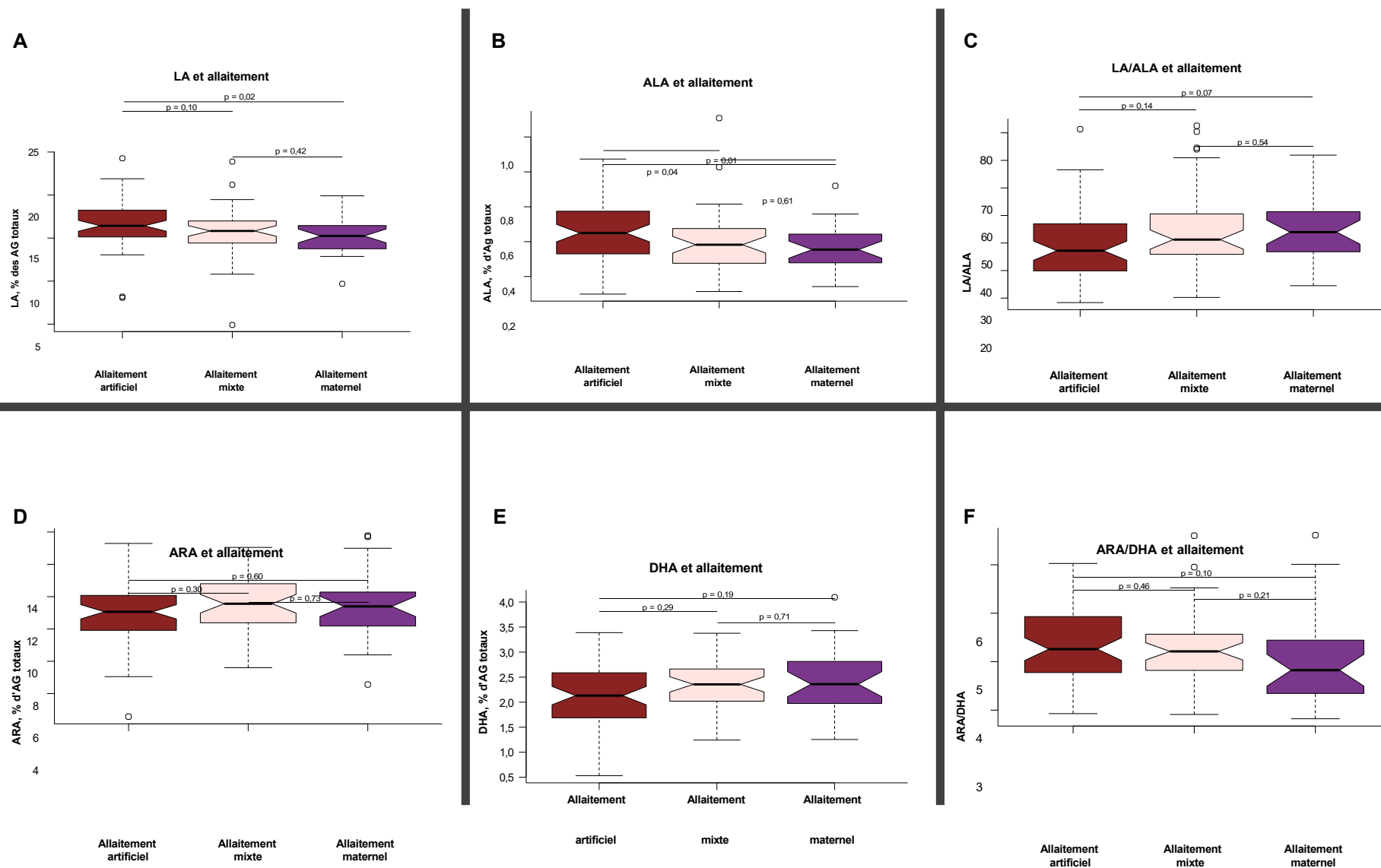




Figure 3 : Comparaison du taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé, chez les enfants en allaitement artificiel, allaitement mixte ou allaitement maternel exclusif.



Tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

CARACTERISTIQUES	PRÉMATURÉS (N= 139)
<u>MATERNELLES</u>	
Pays de naissance, n (%)	
France	87 (62,6)
En dehors de la France	52 (37,4)
Statut socio-économique du foyer, n (%)	
En activité professionnelle (CSP 1)	49 (36,6)
Sans emploi (CSP 2)	27 (20,2)
Au foyer (CSP 3)	33 (24,6)
Etudiant (CSP 4)	18 (13,4)
Autre (CSP 5)	7 (5,2)
<u>OBSTETRIQUES</u>	
Parité, n (%)	
Primipare	77 (57)
1 enfant	29 (21,5)
2 ou plusieurs enfants	29 (21,5)
Type de grossesse, n (%)	
Unique	105 (75,5)
Multiple	34 (24,5)
Corticothérapie anténatale, n (%)	
Oui	69 (50,7)
Type d'accouchement, n (%)	
Césarienne	31 (22,8)
<u>NEONATALES</u>	
Age gestationnel (SA), médiane (IQR1-3)	29+3 (27+2 – 30+5)
Poids de naissance (gr), médiane (IQR1-3)	1080 (900 – 1400)
Sexe, n (%)	
Masculin	73 (52,5)
Allaitement, n (%)	
Artificiel	60 (43,2)
Mixte	44 (31,7)
Maternel exclusif	28 (20,1)
Comorbidités néonatales sévères, n (%)	25 (18)



Tableau 2 : Comparaison entre les enfants prématurés évalués à 5 ans et les perdus de vue

Variables	Perdus de vue, n = 37 (26,7%)	Suivis, n = 102 (73,3%)	p
<b><u>VARIABLES MATERNELLES</u></b>			
<b>Pays de naissance, n (%)</b>			0,21
En dehors de la France	17 (45,9)	35 (34,3)	
<b>Statut socioéconomique du foyer, n (%)</b>			0,03
En activité professionnelle (CSP 1)	13 (38,3)	36 (36)	
Sans emploi (CSP 2)	3 (8,8)	24 (24)	
Au foyer (CSP 3)	6 (17,6)	27 (27)	
Etudiant (CSP 4)	9 (26,5)	9 (9)	
Autre (CSP 5)	3 (8,8)	4 (4)	
<b><u>VARIABLES OBSTETRIQUES</u></b>			
<b>Parité, n (%)</b>			0,05
Primipare	15 (40,5)	62 (63,3)	
1 enfant	12 (32,5)	17 (17,3)	
2 ou plusieurs enfants	10 (27,0)	19 (19,4)	
<b>Type de grossesse, n (%)</b>			0,64
Multiple	8 (21,6)	26 (25,5)	
<b>Corticothérapie anténatale, n (%)</b>			0,62
Oui	17 (45,9)	52 (52)	
<b>Type d'accouchement, n (%)</b>			0,56
Césarienne	8 (21,6)	23 (22,6)	
<b><u>VARIABLES NEONATALES</u></b>			
<b>Age gestationnel, médiane</b>	28,3	28,6	0,4
<b>Poids de naissance, médiane</b>	1161,5	1172,3	0,88
<b>Sexe, n (%)</b>			0,83
Garçon	20 (54,1)	53 (52)	
<b>Comorbidités néonatales sévères, n (%)</b>	6 (16,7)	19 (18,6)	0,79
<b>Allaitement</b>			0,002
Artificiel	25 (75,0)	35 (35,0)	
Mixte	6 (18,8)	38 (39,2)	
Maternel exclusif	3 (6,2)	25 (25,8)	

Tableau 3 : Taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total, chez les grands prématurés à 36 semaines d'âge corrigé  
 Les résultats sont donnés en pourcentage d'acides gras totaux (moyenne  $\pm$  1SD) et par semaine de gestation.

Terme AGPI-LC	24 SA	25 SA	26 SA	27 SA	28 SA	29 SA	30 SA	31 SA	Moyenne	p
LA	18,36 +/- 0,59	16,80 +/- 3,75	15,78 +/- 3,25	16,54 +/- 1,70	15,69 +/- 2,28	16,07 +/- 3,05	15,56 +/- 2,33	16,34 +/- 2,38	16,07 +/- 2,69	0,66
ALA	0,57 +/- 0,16	0,47 +/- 0,26	0,43 +/- 0,15	0,51 +/- 0,33	0,47 +/- 0,19	0,39 +/- 0,16	0,40 +/- 0,16	0,40 +/- 0,13	0,43 +/- 0,18	0,40
ARA	8,90 +/- 1,53	9,01 +/- 2,32	8,51 +/- 2,69	9,66 +/- 2,14	9,03 +/- 1,13	9,20 +/- 1,24	9,42 +/- 1,92	9,51 +/- 1,80	9,21 +/- 1,84	0,70
DHA	2,02 +/- 0,58	2,30 +/- 0,78	2,01 +/- 0,64	2,42 +/- 0,48	2,34 +/- 0,54	2,20 +/- 0,57	2,23 +/- 0,59	2,33 +/- 0,56	2,24 +/- 0,59	0,66

Tableau 4 : Association entre les taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé et les résultats neurodéveloppementaux à 2 ans et 5 ans.

**4A** : Association entre les taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé et critères de jugement principaux. À 5 ans, le déficit cognitif a été évalué à l'aide de la version française de l'échelle d'intelligence préscolaire et primaire de Wechsler, 4ème édition. Les troubles du comportement ont été évalués à l'aide du questionnaire compétences et difficultés.

Les résultats sont donnés en pourcentage d'acides gras totaux (moyenne  $\pm$  1SD)

AGPI-LC	Critères de jugement principaux			Déficit neurocognitif à 5 ans			Troubles du comportement à 5 ans		
	Non	Oui	p	Non	Oui	p	Non	Oui	p
LA	15,78 +/- 2,28	15,78 +/- 3,41	0,99	15,61 +/- 2,83	16,44 +/- 2,23	0,26			
ALA	0,41 +/- 0,14	0,42 +/- 0,22	0,90	0,40 +/- 0,17	0,49 +/- 0,22	0,22			
ARA	8,81 +/- 1,74	9,92 +/- 1,47	0,002	8,98 +/- 1,77	10,13 +/- 1,37	0,02			
DHA	2,20 +/- 0,65	2,30 +/- 0,49	0,44	2,18 +/- 0,59	2,40 +/- 0,69	0,30			
LA/ALA	8,46 +/- 1,82	8,28 +/- 1,24	0,61	8,52 +/- 1,68	8,02 +/- 1,42	0,28			
ARA/DHA	4,16 +/- 0,79	4,43 +/- 0,74	0,10	4,27 +/- 0,80	4,37 +/- 0,71	0,67			

Tableau 4 : Association entre les taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé et les résultats neurodéveloppementaux à 2 ans et 5 ans.

4B : Association entre les taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé et critères de jugement secondaires. A 5 ans, l'infirmité motrice cérébrale a été définie selon les critères diagnostiques de la Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) et classée à l'aide du Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Les données sur l'audition et la vision ont été obtenues à partir des rapports médicaux disponibles lors de l'examen médical, le handicap visuel étant défini par une acuité visuelle bilatérale < 5/10 et le handicap auditif par une perte d'audition d'au moins 40 dB. À 2 ans, le déficit neurodéveloppemental a été évalué à l'aide du questionnaire Ages and Stages. Les résultats sont donnés en pourcentage d'acides gras totaux (moyenne ± 1SD)

Critères de jugement secondaires	Déficit visuel à 5 ans			Déficit auditif à 5 ans			Paralysie cérébrale à 5 ans			ASQ anormal à 2 ans		
	Non	Oui	p	Non	Oui	p	Non	Oui	p	Non	Oui	p
AGPI-LC												
LA	15,72 +/- 2,53	18,34 +/- 4,04	0,28	15,8 +/- 2,57	15,9 +/- 0,52	0,91	15,74 +/- 2,68	15,38 +/- 2,16	0,71	15,98 +/- 2,65	16,18 +/- 2,59	0,74
ALA	0,41 +/- 0,16	0,59 +/- 0,35	0,39	0,41 +/- 0,17	0,31 +/- 0,06	0,12	0,41 +/- 0,17	0,38 +/- 0,20	0,80	0,42 +/- 0,18	0,46 +/- 0,24	0,41
ARA	9,27 +/- 1,66	9,28 +/- 1,76	0,99	9,20 +/- 1,74	8,12 +/- 2,01	0,59	9,18 +/- 1,73	8,90 +/- 1,46	0,67	9,16 +/- 1,90	8,81 +/- 1,16	0,38
DHA	2,23 +/- 0,54	2,54 +/- 0,86	0,52	2,25 +/- 0,60	1,72 +/- 0,48	0,33	2,23 +/- 0,58	2,39 +/- 0,84	0,66	2,35 +/- 0,66	2,06 +/- 0,36	0,03
LA/ALA	8,41 +/- 1,46	8,14 +/- 2,21	0,82	8,35 +/- 1,64	9,87 +/- 1,66	0,40	8,40 +/- 1,59	7,83 +/- 2,23	0,56			
ARA/DHA	4,27 +/- 0,74	3,86 +/- 0,87	0,41	4,22 +/- 0,74	4,74 +/- 0,12	0,003	4,25 +/- 0,75	3,98 +/- 0,94	0,52			

Tableau 5 : Corrélation entre les taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé et les domaines cognitifs évalués par la version française de l'échelle d'intelligence préscolaire et primaire de Wechsler 4<sup>e</sup> édition à 5 ans.

R\* : coefficient de corrélation

A\*\* : pente de la courbe

Evaluation neurocognitive à 5 ans	Score composite : Index compréhension verbale (VCI)			Score composite : Index visuospatial (IVS)			Score composite : Index de raisonnement fluide (FRI)			Index de mémoire de travail (WMI)			Index de Vitesse de traitement (PSI)		
	R*	A**	p	R*	A**	p	R*	A**	p	R*	A**	p	R*	A**	p
AGPI-LC															
LA	0,08	-0,50	0,49	0,04	0,19	0,72	0,001	0,004	0,99	0,08	0,47	0,45	0,24	1,15	0,02
ALA	0,01	1,37	0,91	0,06	4,68	0,57	0,17	14,79	0,11	0,14	13,17	0,18	0,19	14,40	0,08
ARA	0,20	-2,14	0,07	0,07	-0,56	0,50	0,20	-1,74	0,07	0,16	-1,45	0,15	0,20	-1,56	0,06
DHA	0,08	2,36	0,50	0,13	2,82	0,25	0,03	-0,77	0,78	0,02	-0,05	0,99	0,02	0,41	0,87
LA/ALA	0,13	-0,19	0,22	0,11	-0,11	0,33	0,24	-0,28	0,03	0,23	-0,28	0,03	0,28	-0,29	0,008
ARA/DHA	0,32	-7,58	0,003	0,23	-3,98	0,03	0,17	-3,31	0,12	0,12	-2,40	0,28	0,23	-3,97	0,03

Tableau 6 : Association entre les taux sanguins d'ARA à 36 semaines et les déficiences cognitives ou les difficultés comportementales à 5 ans, après ajustement sur les facteurs confondants.

Ajustement sur l'âge gestationnel, le statut socio-économique des parents, le pays de naissance de la mère, le type de grossesse et les comorbidités néonatales.

Variables	Critères de jugement principaux		Déficit cognitif		Troubles du comportement	
	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
ARA	0,02	1,70 (1,10-2,62)	0,01	2,61 (1,21 – 5,61)		
Age gestationnel	0,45	0,98 (0,94-1,03)	0,09	0,94 (0,86-1,01)		
Statut socioéconomique foyer						
- En activité professionnelle (CSP1)	Ref		Ref			
- Sans emploi (CSP2)	0,02	10,6 (1,49 – 75,33)	0,33	0,27 (0,02-3,77)		
- Au foyer (CSP3)	0,04	7,05 (1,05 – 47,30)	0,73	1,47 (0,16-13,29)		
- Etudiant (CSP4)	0,09	9,12 (0,69 – 121,13)	0,99	-		
- Autre (CSP5)	0,99	-	0,22	5,70 (0,36 – 90,63)		
Pays de naissance maternel						
- France	Ref		Ref			
- Autres	0,03	4,96 (1,14 – 21,66)	0,87	1,19 (0,15 – 9,27)		
Type de grossesse						
- Simple	Ref		Ref			
- Multiple	0,20	2,37 (0,64 – 8,73)	0,09	0,08 (0,01 – 1,55)		
Comorbidités néonatales graves						
- Non	Ref		Ref			
- Oui	0,02	8,57 (1,45 – 50,71)	0,08	5,65 (0,79 – 40,13)		
DHA	0,42	1,58 (0,52 – 4,82)	0,17	2,28 (0,70 – 7,48)		
Age gestationnel	0,51	0,99 (0,95 – 1,03)	0,16	0,96 (0,90 – 1,02)		
Statut socioéconomique foyer						
- En activité professionnelle (CSP1)	Ref		Ref			
- Sans emploi (CSP2)	0,02	8,98 (1,41 – 57,32)	0,55	0,49 (0,05 – 5,23)		
- Au foyer (CSP3)	0,03	7,72 (1,27 – 47,15)	0,78	1,34 (0,18 – 10,15)		
- Etudiant (CSP4)	0,08	8,56 (0,76 – 96,62)	0,99	-		
- Autre (CSP5)	0,99	-	0,16	6,85 (0,46 – 102,26)		
Pays de naissance maternel						
- France	Ref		Ref			
- Autres	0,02	4,97 (1,24 – 19,89)	0,80	1,28 (0,19 – 8,64)		
Type de grossesse						
- Simple	Ref		Ref			
- Multiple	0,15	2,55 (0,72 – 9,04)	0,22	0,20 (0,02 – 2,70)		
Comorbidités néonatales graves						
- Non	Ref		Ref			
- Oui	0,04	5,60 (1,11 – 28,22)	0,23	2,78 (0,51 – 16,32)		

## Annexes

Annexe 1 : Taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total chez les grands prématurés évalués à 36 semaines d'âge corrigé, comparés à ceux des enfants nés à terme.

Les résultats sont donnés en pourcentage d'acides gras totaux (moyenne  $\pm$  1SD)

AGPI-LC	Terme	Enfants prématurés	Enfants à terme	p
LA		16,07 +/- 2,69	9,18 +/- 5,87	<0,001
ALA		0,43 +/- 0,18	0,12 +/- 0,09	<0,001
ARA		9,20 +/- 1,84	14,83 +/- 3,21	<0,001
DHA		2,24 +/- 0,59	5,38 +/- 1,61	<0,001
Ratio LA/ALA		42,11 +/- 13,73	105,12 +/- 66,79	<0,001
Ratio ARA/DHA		4,24 +/- 0,76	2,93 +/- 0,68	<0,001

Annexe 2 : Définition des mesures de résultats neurodéveloppementaux à 5 ans et classification des handicaps neurodéveloppementaux

WPPSI-IV=Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 4e edition

FSIQ=Full Scale Intelligence Quotient

GMFCS=Gross Motor Function Classification System

SDQ=Strengths and difficulties questionnaire

**CRITÈRES NEURO-  
DEVELOPPEMENTAUX**

**DÉFINITION OU CLASSIFICATION**

<b>DEFICIT COGNITIF-ECHELLE D'INTELLIGENCE EVALUEE PAR LE TEST WPPSI 4<sup>E</sup> EDITION</b>	
NON	FSIQ 93-119 (-1 to +1 déviation standard) ou $\geq 120$ ( $\geq 1$ déviation standard)
OUI	FSIQ $< 93$ (-2 déviations standards)
<b>TROUBLES DU COMPORTEMENT-STRENGTHS AND DIFFICULTIES QUESTIONNAIRE (SDQ) COMPLETE PAR LES PARENTS</b>	
NON	Total SDQ score $< 90^{\text{th}}$ percentile
OUI	Total SDQ score $\geq 90^{\text{th}}$ percentile (limite $\geq 19$ )
<b>DEFICIT VISUEL-ACUITE VISUELLE MESUREE PAR L'ECHELLE SANDER-ZANLONGUI ET AVEC LUNETTES SI BESOIN</b>	
NON	Acuité visuelle binoculaire $\geq 5/10$ or consultation ophtalmique dans les 12 derniers mois rapportées comme normale
OUI	Acuité visuelle binoculaire $< 5/10$
<b>DEFICIT AUDITIF-EVALUATION CLINIQUE PENDANT EXAMEN</b>	
NON	Pas de perte d'audition ou audition rapportée comme normale
OUI	Perte d'audition $\geq 40$ dB
<b>PARALYSIE CÉRÉBRALE-EXAMINATION MÉDICALE</b>	
NON	Pas de paralysie cérébrale
OUI	Score GMFCS compris entre 1 et 5



Annexe 3 : Association entre le résultat neurodéveloppemental à 5 ans et les caractéristiques sociales et cliniques

Critères de jugement principaux	Déficit cognitif, n (%)	Troubles du comportement, n (%)
<b>Facteurs confondants</b>		
Statut socio-économique du foyer		
- En activité professionnelle (CSP 1)	2 (5,9)	4 (33,3)
- Sans emploi (CSP 2)	11 (32,4)	2 (16,7)
- Au foyer (CSP 3)	12 (35,3)	3 (25)
- Etudiant (CSP 4)	5 (14,7)	1 (8,3)
- Autre (CSP 5)	4 (11,7)	2 (16,7)
p	< 0,001	0,33
Pays de naissance maternel :		
- France	15 (42,9)	7 (58,3)
- Autre	20 (57,1)	5 (41,7)
p	0,002	0,52
Type de grossesse :		
- Unique	21 (60)	10 (90,9)
- Multiple	14 (40)	1 (9,1)
p	0,04	0,17
Sexe :		
- Masculin	20 (57,1)	9 (75)
- Féminin	15 (42,9)	3 (25)
p	0,46	0,10
Comorbidités néonatales :		
- Non	24 (68,6)	8 (66,7)
- Oui	11 (31,4)	4 (33,3)
p	0,02	0,29
Allaitement :		
- Maternel exclusif	6 (17,6)	3 (25)
- Mixte	14 (41,2)	3 (25)
- Artificiel	14 (41,2)	6 (50)
p	0,49	0,48

Annexe 4 : Taux d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans le sang total à 36 semaines d'âge corrigé selon le type d'allaitement.

Les résultats sont donnés en pourcentage d'acides gras totaux (moyenne  $\pm$  1SD)

AGPI-LC \ Allaitement	Allaitement artificiel	Allaitement mixte	Allaitement maternel
LA	16,62 +/- 2,67	15,68 +/- 2,93	15,27 +/- 2,13
ALA	0,47 +/- 0,17	0,40 +/- 0,18	0,36 +/- 0,12
ARA	8,94 +/- 1,82	9,49 +/- 1,64	9,45 +/- 2,07
DHA	2,13 +/- 0,58	2,29 +/- 0,54	2,42 +/- 0,64
LA/ALA	39,31 +/- 12,10	44,82 +/- 15,68	45,49 +/- 12,45
ARA/DHA	4,33 +/- 0,71	4,27 +/- 0,76	4,04 +/- 0,91

[Permis d'imprimer](#)

Vu, le Président de thèse  
Université Pierre et Marie Curie  
Professeur Laurence FOIX

Vu, le Doyen de l'UFR de Médecine  
Université de Paris  
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

Date : 19/09/2022

Vu, la Présidente d'Université de Paris  
Professeure Christine CLERICI

Pour la Présidente et par délégation,  
Le Doyen Philippe RUSZNIEWSKI