



Etude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'ENfant (EDEN)

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

<http://eden.vjf.inserm.fr>

Résumé du protocole initial

De plus en plus d'arguments suggèrent que la santé d'un individu commence à se construire in utero. L'étude EDEN a pour but de mieux cerner les caractéristiques du développement fœtal et des premiers mois de vie qui influencent le développement et la santé ultérieure de l'enfant. En 2000 au moment de la conception de l'étude, les données accumulées dans la littérature au cours des deux décennies précédentes formaient déjà un pré-requis suffisant pour mettre en place une étude longitudinale chez l'homme afin de confirmer, dans le contexte actuel, les relations entre des facteurs prénatals et la santé ultérieure des enfants, de tester les hypothèses sur les mécanismes potentiels et d'en générer de nouvelles.

L'étude EDEN a en outre pour objectif de fournir de nouveaux éléments pour identifier les nouveau-nés à risque de problèmes de santé ou de retard de développement à moyen et long terme.

En effet, au delà des critères classiques comme les malformations congénitales, la prématurité et le petit poids de naissance, ce projet vise à mieux connaître la valeur prédictive pour le devenir de l'enfant de facteurs comme l'environnement, la nutrition, le tabac à la fois au moment de la grossesse mais aussi dans les premiers mois de vie de l'enfant. L'hypothèse est que pendant la période du développement fœtal et pendant les premiers mois de vie, l'organisme est très sensible à certaines expositions même à faible dose. Ces expositions interagissent certainement entre elles et avec les facteurs de risques classiques de handicap. L'étude permettra d'étudier la valeur prédictive de ces expositions et des anomalies du déroulement de la grossesse sur le développement et la santé ultérieure de l'enfant

Mieux les connaître peut ouvrir de nouvelles possibilités de prévention.

EDEN est la première étude en France qui permette d'étudier le rôle d'un nombre important d'expositions très précoces, dès la période prénatale, sur le développement et la santé de l'enfant.

Le projet regroupe plusieurs équipes d'épidémiologie, de sciences sociales et de cliniciens.

I- Etat des connaissances au lancement de l'étude

En dehors des effets avérés de certains toxiques (médicaments, alcool à forte dose...) ou états pathologiques (diabète..) maternels, il existe de plus en plus d'éléments suggérant que des variations moins extrêmes des conditions dans lesquelles l'embryon puis le fœtus se développent influencent le développement et la santé ultérieure de l'enfant puis de l'adulte. Plusieurs aspects de la santé de l'enfant sont concernés :

1- Le développement clinique et biologique de l'enfant

Dans ce domaine, les premiers éléments de connaissance proviennent des études épidémiologiques menées en Angleterre par David Barker et son équipe qui ont mis en évidence une association entre un faible poids de naissance et un risque élevé de mortalité cardiovasculaire chez l'adulte (Barker, 1998). Ces études, puis d'autres de par le monde, ont confirmé des associations entre un petit poids de naissance ou d'autres mesures anthropométriques à la naissance telles qu'une petite taille, un faible indice pondéral ou un périmètre crânien élevé pour le poids de naissance et des conditions pathologiques chez l'adulte : hypertension artérielle, insulino-résistance et diabète de type 2, bronchopneumopathies obstructives chroniques, développement d'autoanticorps, taux élevé d'immunoglobulines E (Barker, 1998). Ces observations intrigantes, reliant des événements de santé séparés par de nombreuses années, ont amené David Barker à formuler l'hypothèse que des événements survenant très précocement, sur un organisme en plein développement et encore immature, comme le fœtus ou l'enfant dans ses premiers mois de vie, pouvaient avoir des conséquences sur la santé ultérieure.

Chez l'animal, des manipulations expérimentales des conditions de gestation ont apporté de solides arguments en faveur de la théorie de Barker. Les mécanismes précis de ces relations ne sont pas connus, mais certaines hypothèses ont été avancées : des conditions de grossesse particulières représenteraient une entrave au développement de certaines lignées cellulaires ou, au contraire, favoriseraient le développement préférentiel d'autres lignées. Il est possible également que des altérations fonctionnelles soient en cause telles que, par exemple, des modifications durables de l'expression de certains gènes.

Depuis les premières observations épidémiologiques faites chez l'adulte, qui reposaient sur des cohortes de sujets nés dans la première moitié du vingtième siècle, un certain nombre d'études ont trouvé des relations identiques chez les enfants ou les adultes jeunes (Blake, 2001, Leger, 1997, Annesi-Maesano, 2001). Ces études ont montré que ces relations peuvent être encore observées en dépit des conditions nutritionnelles améliorées de l'après-guerre et que l'on peut en détecter les conséquences dès l'enfance.

La période fœtale apparaît donc comme une période de vulnérabilité avec un risque de conséquences à long terme. Néanmoins, cette période de vulnérabilité semble s'étendre aux premiers mois de vie extra-utérine, comme le suggèrent les données reliant allaitement maternel avec d'une part, le développement de l'obésité, d'autre part l'apparition des allergies chez l'enfant.

Malgré des résultats initialement assez controversés (Martorell 2001), les études épidémiologiques les plus récentes retrouvent que l'allaitement maternel est associé à une moindre fréquence du surpoids ou de l'obésité chez l'enfant, après ajustement sur les principaux facteurs de confusion connus (Charles 2003). Les mécanismes ne sont pas connus. Ils pourraient être liés à la composition

du lait, à la quantité ingérée à chaque tétée, à la mise en place d'un comportement alimentaire différent.

Certaines des relations mises en évidence ne concernent que les hommes. Des modifications du développement et du fonctionnement de l'appareil génital masculin, telle que l'incidence accrue de cryptorchidies et d'hypospadias, (Adami, 1994) pourraient être pour une part d'origine environnementale, liées à l'effet sur la fonction endocrine de substances utilisées en agriculture, contenues dans l'alimentation, les produits ménagers, les cosmétiques, et regroupées sous le terme de perturbateurs endocriniens (Sharpe, 1993).

2- Le développement psychomoteur, cognitif et comportemental de l'enfant

Des facteurs comme le retard de croissance intra-utérin sévère (Larroque, 2001) ou l'exposition prénatale à un certain nombre de toxiques à doses moyennement élevées (Needleman, 1994), ont un effet démontré sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant et du jeune adulte. La question qui se pose est celle des effets sur le système nerveux central en développement d'une exposition prénatale ou au début de la vie à des substances connues neurotoxiques chez l'adulte et/ou pour lesquelles des effets ont été mis en évidence chez l'animal. Peu d'études se sont intéressées aux effets potentiels de l'exposition fœtale ou néonatale à la fumée de tabac (Eskenazi, 1999) dont on sait qu'elle affecte le développement et la croissance fœtale, alors que 25% des femmes enceintes sont fumeuses et que 50% des nourrissons sont exposés à la fumée de tabac de leurs parents (Lelong, 2001). Inversement, d'autres expositions pour lesquelles il existe des suspicions (Riley, 1986) sont trop rares pour que leurs effets sur le développement psychomoteur et cognitif puissent facilement être mis en évidence dans une étude de cohorte. Cependant, des marqueurs biologiques du fonctionnement du système nerveux central au début de la vie (système des monoamines et du calcium intra-cellulaire) (Berger-Sweeney, 1997 ; Klinteberg 1990-91) pourraient être mis en relation avec ces expositions.

Si le rôle du contexte social et des stimulations de l'enfant dans le développement psychomoteur est bien connu, la question reste de savoir comment ces facteurs peuvent ou non « compenser » le déficit lié aux expositions prénatales, au retard de croissance intra-utérin, à la souffrance fœtale et aux autres situations pré et périnatales défavorables (Ramey, 1998). La valeur prédictive pour le développement cognitif du caractère précoce ou non des premières acquisitions, dans le domaine de la motricité et du langage notamment (Aylward, 2000, Columbo, 1993), les relations entre développement moteur et développement cognitif, les relations entre troubles cognitifs et troubles du comportement chez l'enfant, par exemple, troubles spécifiques du développement du langage et hyperactivité chez l'enfant mais aussi risque de pathologie psychiatrique chez l'adulte (Baker, 1987 ; Bearden, 2000 ; Cohen 2000), restent très discutées.

Ces éléments de la littérature suggèrent donc que, dans des domaines très variés, allant du métabolisme et de la croissance au développement psychomoteur, des facteurs précoces sont susceptibles d'influencer durablement le devenir de l'individu. Si les hypothèses que suggèrent actuellement ces éléments de littérature sont vraies, de nombreux facteurs sont susceptibles d'intervenir. Leur identification suppose une étude longitudinale prolongée débutant par l'enregistrement précis de facteurs d'exposition et de santé maternels prénatals ainsi que de marqueurs du développement fœtal.

II- Objectifs

L'objectif général de l'étude est d'examiner les relations entre d'une part, des facteurs d'exposition et d'état de santé maternels pendant la grossesse, le développement du fœtus in utero, l'état de l'enfant à la naissance et dans les premiers mois de vie et, d'autre part, le développement et la santé ultérieure de l'enfant.

Un suivi du développement de l'enfant est organisé et se décompose en trois niveaux successifs qui permettront de préciser l'enchaînement des événements et de faire des hypothèses sur les chaînes de causalité :

- *La femme enceinte et le fœtus* : il s'agira d'étudier les relations entre des facteurs d'exposition maternels et de l'état de santé maternel, et le développement du fœtus évalué par des méthodes non invasives (échographie, doppler).

- *Le nouveau-né* : les facteurs d'exposition et de santé maternels et les marqueurs du développement fœtal seront mis en relation avec l'état de l'enfant à la naissance.

- *Le jeune enfant* : les facteurs les plus prédictifs de l'état de santé de l'enfant d'âge préscolaire, de son développement psychomoteur, cognitif et comportemental, mais aussi de phénotypes intermédiaires associés aux maladies de l'adulte seront recherchés parmi les paramètres des deux niveaux précédents et ceux relevés pendant les premiers mois de vie.

Dans le cadre de cet objectif général, l'étude met l'accent sur un certain nombre d'objectifs spécifiques qui concernent :

1-La santé de l'enfant

- Les aspects cliniques et biologiques : ils concernent en priorité le développement staturo-pondéral et de l'adiposité, la pression artérielle, le développement d'allergies, la fonction respiratoire, la survenue d'infections, l'état de l'appareil génital masculin et une évaluation métabolique de l'enfant à l'âge de 5 ans

- Le développement psychomoteur, cognitif et comportemental : la valeur prédictive des facteurs prénatals, périnatals et postnatals précoces sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant d'âge préscolaire sera spécifiquement recherchée. On regardera notamment comment le contexte social et familial interagit avec ces facteurs, permettant ainsi d'aborder les mécanismes de protection ou de vulnérabilité durant la première année de vie.

- Ces différents domaines de la santé de l'enfant, clinique et biologique, développement psychomoteur et cognitif, ne sont pas indépendants. Leurs relations seront étudiées et les mécanismes communs en amont recherchés.

2-Les déterminants, marqueurs de risque ou/et de protection étudiés

-*L'état clinique maternel* : en particulier l'état nutritionnel et métabolique maternel et la présence de pathologies pendant la grossesse.

-*Les marqueurs génétiques* : seront recherchés des marqueurs génétiques qui pourraient modifier l'effet des facteurs précoces étudiés (facteurs d'exposition et de santé maternels et marqueurs du développement fœtal et des premiers mois de vie) sur la santé de l'enfant.

-*Les expositions environnementales pré et postnatales* : le tabac, les toxiques de l'environnement domestique ou professionnel, l'exposition aux rayonnements ionisants chez les parents, les contacts avec des allergènes et l'alimentation de la mère et de l'enfant feront l'objet d'une évaluation détaillée au moyen de questionnaires et de marqueurs biologiques

-*Les facteurs sociaux* : une situation sociale défavorisée est souvent associée à un cumul de facteurs de risque qui peuvent influencer sur le déroulement de la grossesse et intervenir sur l'état de l'enfant à la naissance, ainsi que sur sa santé ultérieure. Un des objectifs de l'étude est de mieux comprendre comment ces facteurs interagissent avec des déterminants cliniques et biologiques précoces pour influencer la santé de l'enfant d'âge préscolaire.

-*Les facteurs psychoaffectifs* : l'état de santé mentale de la femme pendant la grossesse, ainsi que la qualité du support conjugal et familial, seront également être pris en compte.

-*Les anomalies des examens pratiqués pendant la grossesse* : cette étude permettra d'examiner les relations entre les anomalies d'examens pratiqués dans le cadre de la surveillance de la grossesse, comme le doppler ou certains examens biologiques, et la santé et le développement ultérieur de l'enfant. En effet, les évaluations courantes se limitent majoritairement aux relations avec l'état de l'enfant à la naissance.

III- Méthodologie

La méthodologie est celle d'une étude épidémiologique longitudinale. Des femmes enceintes sont recrutées dans deux maternités au début de leur grossesse, avant la 24^{ème} semaine d'aménorrhée. Elles sont suivies pendant leur grossesse, puis avec leur enfant pendant 5 ans.

1-Nombre de sujets

Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été fait sous différentes hypothèses raisonnables d'intensité des associations (par exemple des risques relatifs voisins de 2). Un effectif de 2000 offre une puissance suffisante pour des critères de jugement quantitatifs, qualitatifs fréquents (prévalence de 10%) ou qualitatifs plus rares, à condition de les mettre en relation avec des facteurs de risque fréquents.

2-Recrutement

Le recrutement s'est effectué dans les maternités des Centres Hospitalo-Universitaires de Nancy depuis septembre 2003 et de Poitiers depuis février 2003.

Le recrutement s'est terminé fin 2006 avec l'inclusion de 2002 femmes

3-Recueil de données

Les différents examens de l'étude se font ou se sont faits selon le calendrier suivant :

Grossesse :

- < 24 semaines d'aménorrhée (SA) : recrutement et premier autoquestionnaire maternel
- 20-24 SA : échographie-doppler
- 24-28 SA : examen spécifique pour l'étude comprenant questionnaires maternels n°1, biologie maternelle avec test de charge en glucose systématique et examen clinique, questionnaire père remis à la mère, port d'un capteur de certains polluants de l'air pendant 7 jours
- 30-34 SA : échographie-doppler

Accouchement : recueil de sang du cordon et de fragments de placenta

Suites de couches : questionnaires maternels n°2, questionnaire père si non récupéré auparavant et biologie paternelle, examen spécifique du nouveau-né, recueil de lait maternel

Suivi de l'enfant : (voir détail des examens cliniques en annexe)

- questionnaires postaux à 4 et 8 mois
- à 1 an : examen clinique, tests cognitifs et moteurs et questionnaires
- à 2 ans : questionnaire adressé par voie postale aux parents
- à 3 ans : examen clinique, tests cognitifs et moteurs et questionnaires
- à 4 ans : questionnaire adressé par voie postale aux parents
- à 5 ans : examen clinique, tests cognitifs et moteurs, questionnaires et biologie

(voir détail du contenu des examens en annexe)

Plusieurs collections biologiques sont constituées : sérothèque, plasmathèque, banque d'ADN à partir du sang maternel pendant la grossesse et du sang du cordon à la naissance, congélation d'urine et de salive maternelles pendant la grossesse, congélation de fragments de placenta, congélation de colostrum maternel et de méconium du nouveau-né, conservation de cheveux de la mère et de l'enfant à différents âges, sérum, plasma et urines de l'enfant à 5 ans, ADN du père. Un centre de biologie responsable de la conservation et de la gestion des collections biologiques est établi dans chaque centre.

IV- Organisation de l'étude

Ce projet regroupe plusieurs équipes d'épidémiologie de l'Inserm ainsi que les équipes des maternités participantes, qui sont les équipes fondatrices du projet.

Des équipes scientifiques spécialisées, collaboratrices sur des aspects de recherche viennent s'adjoignent au fur et à mesure de l'établissement de projets spécifiques.

L'étude est placée sous la responsabilité d'un Comité de pilotage composé de chercheurs de l'INSERM (I Annesi-Maesano, MA Charles, M De Agostini, B Heude, M Kaminski, R Slama) et de représentants des maternités (V Goua, O Thiébauges, R Hankard).

Dans chaque centre, le recrutement, le recueil d'informations et le suivi des femmes enceintes puis des mères et de leur enfant est assuré par du personnel engagé spécifiquement pour l'étude.

Deux autres structures veillent au bon déroulement de l'étude. Le Comité des investigateurs comprend le comité de pilotage et au moins un représentant de chaque équipe de recherche participante. Il est responsable des orientations de l'étude et de l'utilisation des collections biologiques. Le Conseil Scientifique est composé du comité de pilotage et d'experts scientifiques extérieurs au projet.

Le but du projet est d'établir la part des déterminants précoces de la santé de l'enfant. Si le suivi initial de la cohorte se déroule bien celui-ci pourrait être prolongé au-delà des 5 ans des enfants. Un certain nombre d'arguments épidémiologiques et de l'expérimentation animale suggèrent que la plasticité importante de la période fœtale des premiers mois de vie est à l'origine non seulement d'une sensibilité particulière à certains toxiques mais également d'une « programmation » durable de certaines fonctions de l'organisme par des conditions d'environnement dès la vie intra-utérine. La contribution de ces phénomènes à la santé ultérieure des individus reste débattue (Kramer, 2000), en particulier en regard de tous les facteurs environnementaux susceptibles d'intervenir sur la santé pendant l'enfance et la vie adulte. La réponse à cette question essentielle ne peut provenir que d'une étude épidémiologique longitudinale. Elle nécessite une collaboration véritable d'équipes ayant des compétences complémentaires.

IV- Déroulement de l'étude

Les effectifs pour les différentes étapes terminées de l'étude sont:

- **femmes incluses : 2002**
- échographies du premier trimestre : 1923
- femmes examinées **et** prélevées au 6^{ème} mois de grossesse : 1872
- échographies du 3^{ème} trimestre : 1842
- **accouchements : 1907**
- prélèvements de sang du cordon : 1551
- pères participant : 1765 (dont 77 % ont eu un prélèvement biologique)
- questionnaire postal 4 mois : 1669
- questionnaire postal 8 mois : 1638
- examen enfant 1 an : 1491
- questionnaire 1 an : 1524
- questionnaire postal 2 ans : 1414
- examen enfant 3 an : 1338
- questionnaire 3 an : 1313

Le suivi ultérieur des enfants est en cours.

REFERENCES :

- Adami HO, Bergstrom R, Mohner M *et al.* (1994) Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 59: 33-38.
- Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. (2001) In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 56: 491-7.
- Aylward GP, Werhulst SJ. (2000) Predictive utility of the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener (BINS) risk status classifications: clinical interpretation and application. *Devel Med Child Neur* 42: 25-31.
- Baker L, Cantwell DP. (1987) A prospective psychiatric follow-up of children with speech/language disorders. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 26: 546-53
- Barker DJP (1998) Mothers, babies and health in later life. Edinburgh : Churchill Livingstone.
- Bearden CE, Rosso IM, Hollister JM, Sanchez LE, Hadley T, Cannon TD. (2000) A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 26: 395-410.
- Berger R. & Garnier Y. (1999) Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Research Reviews*, 30 : 107-134.
- Berger-Sweeney J. & Hohmann C.F. (1997) Behavioral consequences of abnormal cortical development : insights into developmental disabilities. *Behav Brain Res* 86 : 121-142.
- Blake KV, Gurrin LC, Beilin LJ, Stanley FJ, Landau LI, Newnham JP (2001) Placental weight and placental ratio as predictors of later blood pressure in childhood. *J Hypertens* 19 : 697-702.
- MA Charles Nutrition foetale et allaitement: conséquences sur le développement et la santé de l'enfant. Faut-il envisager une prévention nutritionnelle précoce? *Cah Nutr Diét* 2003; 38 :157-161.
- Cohen NJ, Vallance DD, Barwick M, Im N, Menna R, Horodezky NB, Isaacson L (2000) The interface between AD/HD and language impairment: an examination of language, achievement, and cognitive processing. *J Child Psychol Psychiat* 41: 353-62.
- Colombo J (1993) *Infant Cognition: predicting later intellectual functioning.* SAGE Publications: London.
- Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Gray IP. (1998) Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia* 41: 1163-1167.
- Eskenazi B, Castorina R. (1999) Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 107: 991-1000.
- Klinteberg B, Orelund L, Hallman J, Wirsén A, Levander S.E, Schalling D. (1990-91) Exploring the Connections between Platelet Monoamine Oxydase Activity and Behavior : Relationships with Performance in Neuropsychological Tasks. *Neuropsychobiol* 23 : 188-96.
- Kramer M. (2000) Association between restricted fetal growth and adult chronic disease : is it causal ? Is it important ? *Am J Epidemiol* 152: 605-8.
- Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. (2001) School difficulties in 20-years-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 108: 111-15
- Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J *et al.* (1997) Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 315: 341-7.
- Lelong N, Kaminski M, Saurel-Cubizolles MJ, Bouvier-Colle MH (sous presse) Postpartum return to smoking among usual smokers who quit during pregnancy. *Eur J Public Health*. 11 :334-9

- Martorell R., Stein A.D., Schroeder D.G. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr*, 2001, 131, 874S-880S
- Needleman HL, Bellinger D (1994) Prenatal exposure to toxicants. Developmental consequences. Johns Hopkins University Press, Baltimore, USA.
- Ramey CT, Ramey SL. (1998) Early intervention and early experience. *Am Psychol* 53: 109-120.
- Riley EP et Vorhees CV eds (1986) Handbook of behavioral teratology. Plenum press, New York, 521 p
- Sharpe RM and Skakkebaek NE. (1993) Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341: 1392-1395.



ANNEXE

COHORTE EDEN : DETAIL DU CONTENU DES EXAMENS DES ENFANTS

Examen du nouveau-né en suites de couche

Mesures anthropométriques

poids et taille de l'enfant

tour de bras.

tour de poignet

périmètre abdominal

mesure des plis cutanés tricipital et sous scapulaire

Température rectale

Recherche de cryptorchidie et d'hypospadias

Relevé de l'examen neurologique du pédiatre

Examen à 1 an

Relevé des informations du carnet de santé

Mesures anthropométriques

Identiques aux mesures à en suites de couches avec ajout de la longueur du segment tête-tronc et du périmètre abdominal

Recherche de cryptorchidie

Examen de la structure osseuse au niveau des phalanges de la main par ultrasons (Bone Profiler DBM Sonic, IGEA Carpi, Italy)

Développement Cognitif et Moteur

Motricité globale

Motricité fine

Langage, observation

Codage de l'échelle ADBB : mesure du retrait relationnel de l'enfant

Prélèvement de cheveux

Examen à 3 ans

Relevé des informations du carnet de santé

Mesures anthropométriques

Identiques aux mesures à 1 an en dehors de l'ajout de la mesure du tour de hanches

Mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (appareil automatique Collin 8800)

Examen de la structure osseuse au niveau des phalanges de la main par ultrasons (Bone Profiler DBM Sonic, IGEA Carpi, Italy)

Examen dentaire (Centre de Nancy uniquement)

Développement Cognitif et Moteur

Développement moteur (habileté manuelle)

Langage

Mémoire

Attention

Prélèvement de cheveux

Fiche de recueil des examens visuels et auditifs effectués lors de l'examen obligatoire de PMI à 4-4 ans remise aux parents

Examen à 5 ans

Relevé des informations du carnet de santé

Mesures anthropométriques enfant

Identiques aux mesures à 3 ans

Composition corporelle par impédancemétrie (Akern BIA 101) de la mère et de l'enfant

Poids et taille assis de la mère

Mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (appareil automatique Collin 8800 pour l'enfant, Omron M4I pour la mère)

Examen de la structure osseuse au niveau des phalanges de la main par ultrasons (Bone Profiler DBM Sonic, IGEA Carpi, Italy)

Spirométrie au moyen du spiromètre portable Spirobank G

Test des préférences alimentaires

Examen Dentaire (à Nancy seulement)

Développement Cognitif et Moteur

Echelle mesurant le niveau global

Développement Moteur (habileté manuelle)

Langage

Calcul

Prélèvement de sang veineux à jeun, d'urine et de cheveux

