

Impact d'une prise en charge multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL d'adolescents présentant un surplus pondéral

Mémoire

Katherine Gagnon

**Maîtrise en sciences cliniques et biomédicales de l'Université Laval
offerte en extension à l'Université du Québec à Chicoutimi**

Maîtres ès sciences (M. Sc.)

Département des sciences de la santé
Université du Québec à Chicoutimi
Chicoutimi, Canada

Faculté de médecine
Université Laval
Québec, Canada

© Katherine Gagnon, 2018

Impact d'une prise en charge multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL d'adolescents présentant un surplus pondéral

Mémoire

Katherine Gagnon

Sous la direction de :

Patricia Blackburn, directrice de recherche

Résumé

La prévalence de l'obésité chez les enfants et les adolescents a augmenté de façon importante depuis les dernières décennies. Celle-ci peut apporter des conséquences néfastes sur la santé cardiovasculaire et ainsi, entraîner un développement précoce de l'athérosclérose. L'obésité est, entre autres, associée à une diminution des niveaux de cholestérol HDL et à une diminution de la fonctionnalité des particules HDL. Récemment, il a été démontré que la fonctionnalité des particules HDL était inversement associée au risque de maladies coronariennes. Cependant, peu d'études se sont intéressées à ce sujet chez les jeunes. L'objectif principal de ce projet de maîtrise était d'évaluer l'impact d'un programme d'intervention multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL chez l'adolescent obèse. Vingt-neuf adolescents (16 garçons et 13 filles) âgés de 11 à 16 ans ont participé à cette étude. Le but de l'intervention était d'améliorer les habitudes alimentaires et d'augmenter le niveau d'activité physique. Les jeunes ont été suivis par une équipe multidisciplinaire et ont participé à trois séances d'entraînement par semaine, et ce, pendant 16 semaines. Les résultats suggèrent qu'un programme d'intervention multidisciplinaire peut contribuer à améliorer le profil de risque et la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL chez des adolescents obèses. De plus, ils indiquent que les changements dans la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL sont liés aux changements dans les concentrations de cholestérol HDL.

Abstract

The prevalence of childhood obesity has significantly increased over the past decades. This increase has had adverse effects on cardiovascular health, leading to early development of atherosclerosis. Obesity is associated with a reduced HDL cholesterol level and with a decreased efflux capacity of HDL particles. Recently, it has been shown that efflux capacity of HDL particles is inversely associated with the risk of coronary heart disease. However, only few studies have addressed this issue in obese adolescents. The main objective of this study was to assess the impact of a multidisciplinary intervention program on HDL cholesterol efflux capacity (CEC) in obese adolescents. Twenty-nine adolescents (16 boys and 13 girls) aged 11 to 16 years were involved in this study. The goal of the intervention was to improve eating habits and increase the level of physical activity. Each youth was followed by a multidisciplinary team and trained three sessions per week for 16 weeks. Results suggest that a multidisciplinary intervention program can help to improve risk profile and HDL CEC in obese adolescents. In addition, results indicate that changes in HDL CEC are related to changes in HDL cholesterol concentrations.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	iv
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements.....	x
Avant-propos	xii
Introduction générale	1
Chapitre 1 : Obésité chez l'enfant et l'adolescent.....	3
1.1 Prévalence de l'obésité	3
1.2 Définition et classification de l'obésité chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.....	4
1.2.1 Classification du surplus de poids et de l'obésité chez l'adulte	4
1.2.2 Classification du surplus de poids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent.....	5
1.3 Conséquences du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent.....	6
1.3.1 Impact du surpoids et de l'obésité sur les facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire	7
1.3.2 Impact du surpoids et de l'obésité sur la santé psychologique	12
1.4 Conséquences à long terme de l'obésité chez l'adolescent.....	14
1.5 Prise en charge de l'obésité et du risque cardiométabolique chez l'adolescent.....	14
1.5.1 Recommandations des différents comités	14
1.5.2 Interventions multidisciplinaires	15
1.6 Conclusion.....	17
Chapitre 2 : La fonctionnalité des particules HDL, le risque cardiovasculaire et l'obésité	18
2.1 Le métabolisme du cholestérol HDL.....	18
2.2 Propriétés et rôles du cholestérol HDL.....	19
2.2.1 Transport inverse du cholestérol.....	19
2.2.2 Propriétés antioxydantes.....	20
2.2.3 Propriétés anti-inflammatoires	21
2.2.4 Activités endothéliales et propriétés antithrombotiques	21
2.3 L'hétérogénéité des particules HDL	22
2.4 Cholestérol HDL et risque de maladies cardiovasculaires	23
2.5 Impact de l'obésité abdominale sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL	24
2.6 Capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL et risque de maladies cardiovasculaires.....	26
2.7 Impact d'interventions non pharmacologiques et pharmacologiques sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL	28
2.7.1 Impact d'interventions axées sur les habitudes de vie sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL	28

2.7.2	Impact d'interventions pharmacologiques sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL.....	31
2.8	Conclusion.....	32
Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses		33
3.1	Formulation des objectifs	33
3.1.1	Objectif principal	33
3.1.2	Objectif secondaire	33
Chapitre 4 : IMPACT OF A 16-WEEK LIFESTYLE MODIFICATION PROGRAM ON HDL CHOLESTEROL EFFLUX CAPACITY IN OBESE ADOLESCENTS.....		34
4.1	Résumé.....	35
4.2	Abstract.....	36
4.3	Introduction.....	37
4.4	Material and methods.....	38
4.4.1	Characteristics of subjects involved	38
4.4.2	Lifestyle intervention program	38
4.4.3	Anthropometric measurements	38
4.4.4	Plasma lipoprotein-lipid measurements	38
4.4.5	Fasting glucose and insulin levels.....	39
4.4.6	HDL cholesterol efflux capacity.....	39
4.4.7	Statistical analysis.....	39
4.5	Results	40
4.6	Discussion	41
Conclusion générale		51
Annexe 1 : Courbe de croissance de l'OMS pour les garçons.....		53
Annexe 1 : Courbe de croissance de l'OMS pour les filles.		54
Annexe 3 : Les approches ou méthodes possibles dans la prise en charge de l'obésité selon différents guides pratiques ¹⁰		55
Références		56

Liste des tableaux

Tableau 1.

Classification du risque pour la santé selon l'IMC.

Tableau 2.

Classification du risque pour la santé à partir de l'IMC et de la circonférence de taille.

Tableau 3.

Valeurs seuils de circonférence de taille selon l'âge et le sexe pour les adolescents.

Tableau 4

Physical characteristics and fasting cardiometabolic risk profile of adolescents before and after the intervention.

Liste des figures

Figure 1.

Métabolisme du cholestérol HDL

Figure 2.

Hétérogénéité des lipoprotéines de haute densité (HDL).

Figure 3.

Association entre les facteurs reliés aux habitudes de vie et à la génétique avec les facteurs traditionnels, les biomarqueurs des particules HDL, et les biomarqueurs de la fonctionnalité des particules HDL.

Figure 4.

Association between HDL cholesterol levels and HDL cholesterol efflux capacity among adolescents after the 16-week intervention.

Figure 5.

Association between intervention-induced changes in HDL cholesterol levels and intervention-induced changes in HDL cholesterol efflux capacity among adolescents after the 16-week intervention.

Figure 6.

Intervention-induced changes in HDL cholesterol efflux capacity in adolescents according to intervention-induced changes in HDL cholesterol levels.

Liste des abréviations

ABCA1 :	<i>Adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1</i>
ABCG1 :	<i>Adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1</i>
Apo A :	Apolipoprotéine A
Apo B :	Apolipoprotéine B
CE :	Esters de cholestérol
CEC :	<i>Cholesterol efflux capacity</i>
CETP :	Protéine de transfert d'esters de cholestérol
CRP :	Protéine C-réactive
DT2 :	Diabète de type 2
EL :	Lipase endothéliale
FRX :	<i>Synthetic farnesoid X receptor</i>
HTA :	Hypertension artérielle
HDL :	Lipoprotéine de haute densité
IG :	Intolérance au glucose
IL-6 :	Interleukine-6
IMC :	Indice de masse corporelle
LCAT :	Lécithine : cholestérol acyltransférase
LDL :	Lipoprotéine de faible densité
LPL :	Lipoprotéine lipase
LXR :	<i>Synthetic liver X receptor</i>
MCV :	Maladies cardiovasculaires
NCEP ATP III :	<i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III</i>
NO :	Oxyde nitrique
PAD :	Pression artérielle diastolique
PAF-AH :	<i>Platelet-activating factor-acetyl hydrolase</i>
PAS :	Pression artérielle systolique
PLTP :	Protéine de transfert de phospholipides
PON1 :	<i>Paraoxonase 1</i>
S1P :	Sphingosine -1-phosphate
SR-BI :	<i>Scavenger receptor class B type I</i>
TG :	Triglycérides
TNF- α :	Facteur nécrosant des tumeurs alpha
VLDL :	Lipoprotéine de très faible densité

Remerciements

L'accomplissement d'un mémoire marque la fin d'une période remplie de moments d'enthousiasme, mais aussi de moments de démotivation. Cette expérience n'aurait pas été la même sans l'aide et l'appui de plusieurs personnes qui m'ont soutenu et qui ont su me motiver. Je souhaite donc remercier ces gens qui ont été si importants tout au long de mon parcours de maîtrise.

J'aimerais tout d'abord remercier les adolescents et leurs familles qui ont permis la concrétisation de cette étude. Je souhaite également souligner la contribution et l'implication des différentes personnes qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de cette étude.

Ma maîtrise n'aurait pas été la même sans la présence d'une personne d'exception et indispensable. Je tiens donc à remercier chaleureusement ma directrice de maîtrise la D^{re} Patricia Blackburn. Au cours de mon parcours universitaire, j'ai eu la chance d'être encadrée par cette personne exceptionnelle et passionnée qui a su m'encourager dans la poursuite de mes études et me transmettre sa passion pour la santé cardiometabolique, les habitudes de vie et la recherche. Merci pour ton temps, ton écoute, ta rigueur et pour tes commentaires toujours constructifs et précieux. Finalement, un gros merci d'avoir toujours cru en mes capacités, de m'avoir fait confiance et d'avoir su m'encourager à poursuivre malgré les embûches.

Je tiens également à exprimer ma gratitude au D^r Benoit Arsenault. Bien que nous n'ayons pas eu la chance de nous rencontrer en personne, je tiens à vous remercier sincèrement pour votre temps et votre expertise en ce qui concerne la mesure de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL.

Pour terminer, j'aimerais remercier chaleureusement les membres de ma famille pour leur soutien inconditionnel. Merci de m'avoir encouragé et d'avoir cru en moi. Merci à mes parents d'être toujours là pour moi. Merci pour votre écoute, votre confiance et vos conseils précieux. Un merci particulier à Andrée, ma mère, pour le temps, l'aide, la générosité et la patience que tu as accordés à la recherche sur le sujet, la lecture et la correction linguistique de mon mémoire. Mille mercis. Je tiens également à remercier mon oncle et ma tante, Robert et France, qui m'ont grandement aidé dans la traduction de mon article. Merci encore pour votre aide. Je veux aussi remercier ma belle-famille, particulièrement mes beaux-parents, Robin et Ghislaine pour leur intérêt envers ma maîtrise et leurs encouragements.

Je ne peux terminer sans souligner la contribution significative de mon conjoint, William. Ton écoute, ta patience, ton aide, ton réconfort, ton humour et ton amour m'ont permis de passer à travers ce défi. Merci d'avoir été présent dans mes moments plus difficiles. Merci de faire partie de ma vie.

Avant-propos

Le présent mémoire est structuré comme suit : l'introduction générale qui est suivie de deux chapitres constituant une revue de littérature portant sur : 1) l'obésité chez l'enfant et l'adolescent et 2) la fonctionnalité des particules HDL, le risque cardiovasculaire et l'obésité. Le troisième chapitre présente les objectifs et les hypothèses du projet de maîtrise. Le chapitre quatre est l'article scientifique. Finalement, le chapitre cinq présente la conclusion générale sur l'impact d'une prise en charge multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL d'adolescents en surplus pondéral.

L'article scientifique a été réalisé grâce à la collaboration de plusieurs personnes. Les résultats présentés au chapitre quatre sont issus d'une cohorte d'adolescents âgés de 11 à 16 ans provenant de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Le principal investigateur de l'étude est la D^{re} Patricia Blackburn. Le D^r Benoit Arsenault a été impliqué en tant que coinvestigateur et la fonctionnalité des particules HDL a été mesurée dans son laboratoire par Marjorie Boyer. D^r Arsenault a également agi à titre d'expert relativement à l'interprétation des résultats se rapportant à la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL. Les D^{res} Dominique Desrosiers et Johanne Harvey ont contribué à l'évaluation médicale et au recrutement des participants. L'article sera soumis prochainement pour publication.

À titre de première auteure de cet article, j'ai été impliquée à divers degrés. J'ai préparé les échantillons sanguins des participants afin de les envoyer au laboratoire du D^r Benoit Arsenault. J'ai assisté ma directrice de maîtrise dans l'analyse statistique des données et j'ai effectué la revue de littérature. De plus, j'ai rédigé le premier jet de l'article scientifique, et ce, sous la supervision de ma directrice de maîtrise.

Introduction générale

Dans les dernières décennies, la prévalence mondiale de l'embonpoint et de l'obésité a augmenté de façon importante¹⁻³. Chez les jeunes Québécois, on constate également une augmentation considérable de la prévalence du surplus de poids et de l'obésité depuis la fin des années 1970³. Récemment (de 2004 à 2009-2013), on observe que la proportion de jeunes Québécois (âgés de 6 à 17 ans) obèses et en surplus de poids est demeurée stable³, à l'instar de d'autres études réalisées au Canada, aux États-Unis et ailleurs dans le monde⁴⁻⁷. Toutefois, la prévalence de l'embonpoint et de l'obésité chez les jeunes Québécois demeure préoccupante (9 % et 16 %, respectivement)³. Aux États-Unis, il semble y avoir une tendance à la hausse d'obésité sévère chez les jeunes^{3, 8, 9}.

La présence d'obésité chez les enfants et les adolescents est associée à des problèmes de santé physique et psychologique¹⁰. En effet, les jeunes atteints d'obésité sont plus susceptibles de développer de l'hypertension, de la résistance à l'insuline, des dyslipidémies, d'avoir une faible estime d'eux-mêmes, d'avoir une plus faible qualité de vie et d'avoir des symptômes d'anxiété et de dépression¹⁰⁻¹⁹. Plusieurs problèmes métaboliques associés à l'obésité peuvent conduire au développement des maladies cardiovasculaires (MCV). En effet, l'obésité est, entre autres, associée à une diminution des concentrations de cholestérol associées aux lipoprotéines de haute densité (HDL)²⁰⁻²². Le cholestérol HDL est considéré comme le « bon cholestérol » puisque ces lipoprotéines possèdent plusieurs propriétés qui protègent contre le développement des MCV²³⁻²⁷. À cet effet, il est bien démontré dans la littérature scientifique que les concentrations de cholestérol HDL sont inversement associées au risque de MCV²⁸⁻³⁴. Toutefois, des données récentes questionnent cette association^{24, 31, 35}. En effet, il semble que la fonctionnalité des particules HDL soit plus étroitement associée au risque de MCV que les concentrations de cholestérol HDL³⁶⁻³⁹. Par ailleurs, il semble également que la présence d'obésité influencerait la fonctionnalité des particules HDL³⁹⁻⁴³. À cet effet, quelques études ont rapporté que les sujets obèses présentent une capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL plus faible³⁹⁻⁴².

Les problèmes reliés à l'excès de poids chez les jeunes deviennent une préoccupation majeure de santé publique^{10, 44}. En ce sens, il devient important de développer des programmes de prévention, mais également d'intervention afin de diminuer ce problème de santé. Le traitement de l'obésité chez les jeunes vise à diminuer le niveau d'obésité et l'ensemble de ses conséquences physiques et psychologiques tout en maintenant ou améliorant le bien-être du jeune¹⁰. Il est démontré que des interventions efficaces doivent être intenses et combinées à la fois à une approche nutritionnelle, à la pratique d'activité physique et à une approche de gestion du comportement¹⁰. Toutefois, très peu d'études se sont intéressées à l'impact d'une

prise en charge multidisciplinaire sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL chez l'adolescent obèse. Des études supplémentaires pourraient permettre d'avoir une meilleure compréhension des effets d'une prise en charge multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL et ainsi, aiderait à élaborer des programmes d'intervention plus efficaces pour favoriser la prise en charge globale du risque cardiométabolique chez l'adolescent.

Le présent mémoire de maîtrise s'inscrit dans un projet de recherche plus vaste dont l'objectif principal était d'étudier la faisabilité d'un programme d'activité physique combiné à un programme d'évaluation et d'intervention multidisciplinaire (médecin, nutritionniste, kinésologue, infirmier, psychologue et travailleur social) dans l'évaluation et le traitement du surplus pondéral chez l'adolescent. Dans le cadre de mon mémoire, je m'intéresse particulièrement à l'impact d'une prise en charge multidisciplinaire sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL.

Chapitre 1 : Obésité chez l'enfant et l'adolescent

1.1 Prévalence de l'obésité

La prévalence croissante de l'embonpoint et de l'obésité est maintenant décrite comme une pandémie ¹. En effet, depuis les années 1975, la prévalence mondiale de l'obésité (déterminée en utilisant l'indice de masse corporelle (IMC)) a presque triplée ². Les récentes estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent qu'en 2016, mondialement, plus de 1,9 milliard d'adultes de plus de 18 ans étaient en surpoids ou obèses ². Entre 1980 et 2013, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents (de 2 à 19 ans) a augmenté remarquablement dans les pays développés (16,9 % à 23,8 % chez les garçons; 16,2 % à 22,6 % chez les filles) ¹. Dans les pays membres (incluant le Canada) de l'*Organisation for Economic Cooperation and Development*, un enfant sur cinq est en surpoids ou obèse ⁴⁵. Cependant, selon des données récentes, l'augmentation des taux d'obésité chez les enfants et les adolescents a ralenti et sa prévalence globale commence possiblement à atteindre un plateau ⁴⁻⁸. Toutefois, on remarque une tendance inquiétante concernant l'obésité sévère chez les jeunes. En effet, l'obésité sévère chez les enfants et les adolescents a augmenté de 4 % à 6 % aux États-Unis ⁸.

Au Canada, des résultats récents démontrent qu'il n'y a pas de différence significative de la prévalence de l'embonpoint et de l'obésité entre 2004 et 2007-2009, chez les jeunes âgés de 6 à 17 ans ^{3, 6}. Toujours, au Canada, selon l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) 2012-2013, la prévalence de l'obésité (déterminée par l'IMC) chez les enfants de 5 à 11 ans et les jeunes de 12 à 17 ans est, respectivement, de 8,8 % et de 16,5 % ⁴⁶. Au Québec, pour la période de 2009 à 2013, environ deux jeunes (de 6 à 17 ans) sur trois ont un poids normal et la prévalence de l'embonpoint était de 16 % et celle de l'obésité était de 9 % ³. Au Québec, on observe également une tendance à la stabilisation du surpoids ^{3, 47, 48}. Pour ce qui est de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, entre 2010-2011, 12 % des adolescents présentaient de l'embonpoint et 6 % présentaient de l'obésité ⁴⁹.

De plus, une augmentation de l'adiposité abdominale chez les jeunes a été observée dans plusieurs pays ^{3, 50-53}; et celle-ci est estimée à l'aide de la mesure de la circonférence de taille ^{3, 54-56}. Entre 1981 et 2007-2011, on a aussi constaté une augmentation de la circonférence de taille moyenne chez les adolescents canadiens et québécois de 4,7 cm et de 2,5 cm, respectivement ³. Pour la période s'étalant de 2007 à 2011, on rapporte d'ailleurs que 85 % des jeunes Québécois avaient une circonférence de taille considérée comme étant à faible risque, 8 % à risque accru et 6 % à risque élevé (obésité abdominale) (Tableau 3) ³.

1.2 Définition et classification de l'obésité chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte

Selon l'OMS, l'obésité se définit comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ^{2, 57}. Le surpoids ou l'obésité peuvent également être définis comme un excès de gras corporel consécutif à un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique ^{10, 58}. Plusieurs organisations comme l'OMS ^{59, 60}, la *National Institutes of Health* ⁶¹ et l'*Institute of Medicine* ⁶² considèrent l'obésité comme une maladie chronique.

1.2.1 Classification du surplus de poids et de l'obésité chez l'adulte

Selon l'OMS, l'IMC serait considéré comme une mesure standard internationale permettant d'estimer le degré général de surpoids ou d'obésité chez l'adulte ^{2, 57}. L'IMC correspond au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètre ². Chez l'adulte, un individu présentant un IMC situé entre 18,5 et 24,9 kg/m² se retrouve dans la catégorie normale ^{57, 63}. Il y a excès de poids lorsque l'IMC se situe entre 25,0 et 29,9 kg/m² et il y a diagnostic d'obésité lorsque celui-ci est ≥ 30 kg/m² ^{57, 63}. Le Tableau 1 présente les différentes classifications de l'IMC et les risques pour la santé qui y sont associés (diabète de type 2 (DT2), dyslipidémies, hypertension artérielle, maladies coronariennes, apnée obstructive du sommeil, etc). La classification de l'IMC présentée au Tableau 1 est valable tant chez les hommes que les femmes âgés de 18 ans et plus, à l'exception des femmes enceintes et qui allaitent, car il peut y avoir une sous-estimation ou une surestimation des risques pour la santé ^{64, 65}. Il y a également exception chez les adultes ayant une forte musculature, les adultes naturellement minces, les jeunes adultes ayant une croissance non terminée et les personnes âgées de plus de 65 ans ^{64, 65}.

Tableau 1 : Classification du risque pour la santé selon l'IMC

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 – 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 – 29,9	Accru
Obésité		
Classe I	30,0 – 34,9	Élevé
Classe II	35,0 – 39,9	Très élevé
Classe III	$\geq 40,0$	Extrêmement élevé

Adapté de : Santé Canada ⁶⁵ et OMS ⁵⁷

Il est aussi important de spécifier que l'IMC ne tient pas compte de la répartition du tissu adipeux ^{3, 65}. Or, la circonférence de taille est une autre mesure complémentaire à l'IMC et elle permet d'apprécier, à l'aide d'un ruban à mesurer, les risques pour la santé associés à l'obésité abdominale chez l'adulte ^{64, 65}. Un excès de

tissu adipeux dans la partie supérieure du corps (forme androïde) est associée à un plus grand risque pour la santé que l'excès de graisse dans la partie inférieure du corps (forme gynoïde) ⁶⁴. Une circonférence de taille égale ou supérieure à 102 cm (40 po) chez l'homme et à 88 cm (35 po) chez la femme est associée à un risque accru de développer des problèmes de santé ⁶⁴. Cependant, comme ce sont des seuils approximatifs, même une circonférence de taille légèrement sous ces valeurs doit être prise au sérieux ⁶⁴. De plus, il a été rapporté qu'une circonférence de taille élevée était associée à une augmentation du risque de développer des problèmes de santé, et ce, même si l'IMC se situe dans l'intervalle dit « normal » ⁶⁴. Pischon et al. ⁶⁶ ont aussi rapporté une association positive entre la circonférence de taille et le risque de décès, et ce, même après ajustement pour l'IMC. Dans cette étude, cette association était également retrouvée chez les participants ayant un IMC normal ⁶⁶. Il semble donc que mesurer la circonférence de taille en plus de l'IMC contribuerait à raffiner l'identification des patients à risque faible ou élevé de décès ⁶⁶. Le Tableau 2 démontre l'intérêt d'interpréter à la fois l'IMC et la circonférence de taille pour évaluer le risque pour la santé associé à l'obésité.

Tableau 2 : Classification du risque pour la santé à partir de l'IMC et de la circonférence de taille

		IMC		
		Normal	Excès de poids	Obésité de classe I
Circonférence de taille	< 102 cm (hommes) < 88 cm (femmes)	Moindre risque	Risque accru	Risque élevé
	≥ 102 cm (hommes) ≥ 88 cm (femmes)	Risque accru	Risque élevé	Risque très élevé

Adapté de : Santé Canada ⁶⁵ et *National Institutes of Health* ⁶¹

Soulignons que l'IMC et la circonférence de taille ne représentent qu'une partie de l'évaluation du risque ⁶⁷. En effet, il faut également tenir compte de plusieurs autres facteurs pour pouvoir préciser les risques pour la santé ⁶⁷. En ce sens, l'âge, les prédispositions génétiques, les habitudes de vie, la présence ou l'absence d'autres problèmes de santé peuvent entre autres influencer le développement de maladies associées à un excès de poids ⁶⁷.

1.2.2 Classification du surplus de poids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent

Chez l'enfant et l'adolescent, la mesure de l'excès de gras corporel est un peu plus complexe que chez l'adulte, et ce, en raison des changements de la composition corporelle observés lors de la croissance ¹⁰. Or, on évalue celui-ci à l'aide de la courbe de croissance de l'IMC construite en fonction de l'âge et du sexe et établie pour une population donnée ¹⁰. Il existe plusieurs courbes de croissance, accessibles en pratique clinique ¹⁰. Internationalement, il n'existe pas de consensus sur le meilleur outil à utiliser pour évaluer la présence d'obésité chez les jeunes ¹⁰. Cependant, trois principales courbes sont utilisées ^{10, 68} : les critères du

Centers for Disease Control and Prevention⁶⁹, ceux de l'International Obesity Task Force⁷⁰ et ceux de l'OMS^{71, 72}. Au Canada, depuis 2010, un collectif formé des Diététistes du Canada, de la Société canadienne de pédiatrie, du Collège des médecins de famille du Canada et des infirmières et infirmiers en santé communautaire du Canada a convenu d'utiliser les courbes de l'OMS (Annexes 1 et 2)^{10, 73}. Selon la courbe de croissance de l'OMS, un jeune de 5 à 19 ans est considéré comme étant en surpoids lorsque son IMC se situe entre le 85^e et le 97^e percentile inclusivement pour l'âge et le sexe, alors que pour être considéré comme obèse, l'IMC du jeune doit être supérieur au 97^e percentile^{10, 74}. Une valeur supérieure au 99,9^e percentile correspond à de l'obésité sévère^{10, 74}.

Pour ce qui est de la circonférence de taille, il n'y a pas encore de consensus dans la littérature scientifique sur les valeurs seuils à utiliser pour identifier l'obésité abdominale chez les jeunes^{3, 75}. Selon l'âge et le sexe, des valeurs pour les jeunes ont toutefois été développées dans la cohorte de *Bogalusa Heart Study*^{76, 77}; et dans des échantillons représentatifs de différents pays⁷⁸⁻⁸⁵. Jolliffe et al.⁸⁶ ont également proposé des critères pour identifier la présence d'obésité abdominale chez les jeunes. Ces valeurs seuils sont ajustées en fonction de l'âge et du sexe et permettent de classer les adolescents dans différentes catégories de risque (risque faible, accru ou élevé de problèmes de santé) selon leur circonférence de taille (Tableau 3)^{3, 86, 87}.

Tableau 3 : Valeurs seuils de circonférence de taille selon l'âge et le sexe pour les adolescents

Âge (ans)	Garçons		Filles	
	Circonférence de taille (cm)		Circonférence de taille (cm)	
	Risque accru	Risque élevé	Risque accru	Risque élevé
12	85,1	94,2	72,5	79,5
13	87,0	96,2	74,2	81,3
14	88,9	98,0	75,7	82,9
15	90,5	99,5	76,8	84,2
16	91,8	100,6	77,7	85,2
17	92,7	101,4	78,5	86,2

Adapté de Jassen et al.⁸⁷ et de Lamontagne et Hamel³

1.3 Conséquences du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent

La présence d'obésité chez les enfants et les adolescents est associée tant à des problèmes de santé physique que psychologique, ainsi qu'à une morbidité et à un taux de mortalité accrue à l'âge adulte¹⁰.

Sur le plan de la santé physique, certains jeunes qui présentent un excès de poids développeront des facteurs de risque des MCV, du DT2 et certaines autres conditions comme l'apnée du sommeil, le syndrome des

ovaires polykystiques, une sténose hépatique ou l'asthme ^{10, 11, 88}. Dans cette partie, seules les conséquences physiques principales associées à l'obésité seront présentées. Sur le plan de la santé psychologique, les enfants et adolescents obèses sont plus à risque d'avoir une diminution de leur qualité de vie, de leur estime de soi et sont également à risque de développer un état dépressif ^{10, 11}.

1.3.1 *Impact du surpoids et de l'obésité sur les facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire*

Avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile, des facteurs de risque auparavant diagnostiqués chez l'adulte sont maintenant identifiés dans les groupes d'âges pédiatriques ⁸⁹⁻⁹². L'excès de poids chez les jeunes est associé à plusieurs altérations métaboliques telles que l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies et la résistance à l'insuline ^{11, 12, 15}.

1.3.1.1 L'hypertension artérielle

Il semble que les jeunes souffrant d'obésité soient plus à risque de présenter de l'HTA ^{10, 44, 92-98}. En effet, une étude transversale de *la National Health and Nutrition Examination Survey* a rapporté une augmentation du risque d'avoir une valeur limite ou élevée de la pression artérielle systolique (PAS) de 2,0 à 4,5 fois chez les jeunes en surpoids et obèses; et de la pression artérielle diastolique (PAD) de 1,8 à 2,3 fois ^{10, 99}. Dans le but d'évaluer la prévalence du surpoids et de l'obésité ainsi que leurs associations avec l'HTA, Dong et al. ¹⁰⁰ ont conduit une enquête transversale représentative de la population du Shandong, en Chine, auprès de 4 898 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et provenant de 140 comtés/districts. Ils ont démontré que la prévalence d'une tension artérielle élevée a augmentée avec l'augmentation de l'IMC ¹⁰⁰. En effet, une tension artérielle élevée a été observée chez 11,4 % des enfants de poids normal, chez 24,9 % des enfants en surpoids et chez 38,7 % des enfants obèses ¹⁰⁰. Quant à eux, Shi et al. ¹⁰¹ ont voulu évaluer l'impact de l'obésité, de la pratique de l'activité physique, de l'histoire familiale et du statut socio-économique sur la pression artérielle d'enfants et d'adolescents canadiens (n = 1850, âgé de 6 à 17 ans). Selon leurs données de la *Canadian Health Measures Survey, Cycle 1, 2007–2009*, ils démontrent que les adolescents obèses (filles et garçons) avaient une PAS plus élevée de 7,6 mm de Hg que les adolescents de poids normal ¹⁰¹. Ils observent également que les adolescents (garçons de 12 à 17 ans) moins actifs avaient à la fois une PAS (~3,9 mm de Hg) et une PAD (~4,9 mm de Hg) plus élevée que les garçons physiquement actifs ¹⁰¹. De plus, ils rapportent que l'histoire familiale d'HTA chez les jeunes filles (6 à 11 ans) et les adolescents (garçons de 12 à 17 ans) était fortement associée à des augmentations de la PAS et de la PAD ¹⁰¹. Au Québec, Paradis et al. ¹⁰² ont réalisé une étude auprès de jeunes âgés de 9, 13 et 16 ans. Ils ont rapporté une PAS pour les garçons (valeur : préhypertension ($\geq 90^e$ à 94^e percentile) ou hypertension ($\geq 95^e$ percentile)) de 12 %, 22 % et 30 %, respectivement.

respectivement et de 14 %, 19 % et 17 % pour les filles, respectivement ¹⁰². Dans cette étude, après ajustement pour l'insuline à jeun et l'histoire familiale d'HTA, la PAS et la PAD moyennes étaient plus élevées chez les jeunes se situant dans les quartiles d'IMC plus élevés ¹⁰². Il semble, donc, que les jeunes obèses ont un risque accru de développer de l'HTA.

1.3.1.2 Les dyslipidémies

L'obésité durant l'enfance est associée à plusieurs facteurs de risque tels que des niveaux élevés de triglycérides (TG), de cholestérol total et de cholestérol associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL), ainsi qu'avec des concentrations réduites de cholestérol HDL ¹⁰³⁻¹⁰⁵. En effet, la *National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study* a mené une étude longitudinale auprès de 2 379 jeunes filles afro-américaines ou caucasiennes et âgées de 9 à 18 ans ¹⁰⁶. Dans cette étude, on rapporte que l'excès de poids est associé à des niveaux faibles de cholestérol HDL et à une augmentation des concentrations de TG ¹⁰⁶. Mokha et al. ¹⁰⁴ ont mené une étude transversale auprès 3 091 jeunes âgés de 4 à 18 ans. Les jeunes ont été classifiés soit dans le groupe « poids normal » (n = 2581; IMC du 5^e percentile au 85^e percentile) ou dans le groupe « surpoids et obèses » (n = 510; IMC \geq 85^e percentile) ¹⁰⁴. Par la suite, les participants de chaque groupe ont été subdivisés en fonction du profil de risque qui a été évalué en fonction de la circonférence de taille (avec ou sans obésité abdominale) ¹⁰⁴. Ils ont démontré que les jeunes dans le groupe poids normal présentant une obésité abdominale étaient 1,66 et 1,47 fois plus à risque d'avoir des niveaux anormaux de cholestérol LDL et de TG, respectivement, comparativement aux jeunes de poids normal sans obésité abdominale ¹⁰⁴. Ces jeunes présentent aussi un risque deux fois plus élevé d'avoir des niveaux faibles de cholestérol HDL ¹⁰⁴. D'autre part, les jeunes du groupe surpoids et obèses sans obésité abdominale avaient 0,53 fois moins de risque d'avoir des niveaux défavorables de cholestérol HDL comparativement à ceux avec obésité abdominale ¹⁰⁴. Ces résultats démontrent l'impact important de la graisse intra-abdominale sur les facteurs de risque de la MCV ¹⁰⁴. Au Brésil, Pereira et al. ¹⁰⁷ ont mené une étude transversale auprès de 470 adolescents âgés de 10 à 14 ans afin d'évaluer la prévalence des dyslipidémies chez les jeunes qui présentent un problème de surpoids ou d'obésité abdominale. Ils ont relevé que la dyslipidémie la plus présente est l'hypoalphalipoprotéïnémie (56 %) et que les jeunes avec un surpoids ou atteints d'obésité abdominale ont des niveaux plus élevés de TG, ainsi que des niveaux plus faibles de cholestérol HDL ¹⁰⁷. Aux États-Unis, les données provenant de la *National Health and Nutrition Examination Survey* de 1999-2012 suggèrent qu'environ un jeune sur cinq (âgé de 8 à 17 ans) avait une anomalie dans son bilan lipidique (TG, HDL ou cholestérol total) ¹⁰⁸. Les données 2011-2012 démontrent également que plus l'IMC s'élève, plus la prévalence de la dyslipidémie augmente ¹⁰⁸. Entre 1999-2000 et 2011-2012, les données suggèrent une diminution de la prévalence des concentrations anormales de TG (10,6 % à 7,8 %; p = 0,006), de cholestérol

HDL (17,9 % à 12,8 %; $p = 0,003$), et de cholestérol total (13,6 % à 8,4 %; $p < 0,001$)¹⁰⁸. Au Québec, une enquête a été menée auprès de 3 613 jeunes (1 778 garçons et 1 835 filles) âgés de 9, 13 et 16 ans afin de comparer la prévalence des facteurs de risque en fonction de l'IMC classifié selon les courbes des *Centers for Disease Control*⁹³. Dans cette étude, Lambert et al.⁹³ ont noté que 29 à 32 % des jeunes obèses présentaient des niveaux élevés d'au moins deux des sept facteurs de risque mesurés (apolipoprotéine B (apo B), cholestérol HDL, TG, insuline, glucose, protéine C-réactive et tension artérielle) comparativement à 3 % chez les jeunes de poids normal. Il semble donc y avoir un lien entre l'obésité chez les jeunes et la présence de dyslipidémies.

1.3.1.3 L'homéostasie de l'insuline et du glucose

Au cours des dernières décennies, le DT2 était plus fréquemment diagnostiqué chez l'adulte, maintenant, sa prévalence augmente de façon significative auprès des enfants et des adolescents¹⁰⁹⁻¹¹¹ devenant ainsi un problème important de santé publique^{109, 110, 112}. Actuellement, plusieurs études démontrent que l'obésité est associée à l'intolérance au glucose (IG) et à la résistance à l'insuline^{10, 113-121}, et ce, particulièrement chez les adolescents. En effet, Plourde et al.¹²² ont étudié l'impact de l'obésité sur le profil du glucose et de l'insuline chez les adolescents de différents groupes d'âge par rapport à l'âge adulte. Ils ont démontré que les adolescents en surpoids ou obèses avaient des niveaux de glucose et d'insuline à jeun plus élevés que les sujets de poids santé¹²². De plus, ils rapportent que les adolescents ayant un IMC au-dessus ou égal au 85^e percentile, âgés de 13 à 15 ans (pour les deux sexes), ont un risque accru de demeurer en excès de poids et de conserver des profils anormaux de glucose et de lipides à l'âge adulte¹²². De plus, Maffeis et al.¹²³ observent que les jeunes en excès de poids (IMC > 85^e percentile pour le sexe et l'âge) avec une IG avaient un niveau d'insuline sérique à jeun et un index HOMA (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) (outil pour déterminer la résistance à l'insuline) significativement plus élevés que ceux sans IG.

Déjà en 1999, Freedman et al.¹²⁰ ont voulu examiner la relation entre le surpoids et les différents facteurs de risque chez des jeunes de 5 à 17 ans. Ils ont démontré que les jeunes présentant de l'obésité étaient 12,6 fois plus à risque d'avoir de l'hyperinsulinémie comparativement aux jeunes ayant un poids santé¹²⁰. Dans une étude transversale réalisée dans une cohorte de jeunes (12 à 19 ans) composée d'adolescents obèses et diabétiques de type 2 ($n = 14$), d'adolescents obèses sans DT2 ($n = 13$) et d'adolescents ayant un poids dans les normes et sans DT2 ($n = 12$), Nadeau et al.¹¹⁶ ont démontré que l'obésité chez les adolescents était associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline. En effet, leurs résultats démontrent que les adolescents obèses avec ou sans DT2 ont une sensibilité à l'insuline significativement plus faible que ceux du groupe témoin¹¹⁶. De plus, les adolescents obèses avec DT2 ont une sensibilité à l'insuline plus faible que les

adolescents obèses sans DT2 ¹¹⁶. Parallèlement, il semble que la distribution et la dysfonction du tissu adipeux aient un rôle à jouer dans le développement de la résistance à l'insuline ^{114,117}. En effet, Yang et al. ¹¹⁷ ont voulu évaluer à quel point la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux pouvaient influencer la résistance à l'insuline chez des jeunes obèses qui avaient une sténose hépatique non alcoolique. Ils ont établi que l'excès de gras, et plus particulièrement le tissu adipeux abdominal, influençait de façon significative le développement de la résistance à l'insuline ¹¹⁷. Landgraf et al. ¹¹⁴ ont rapporté une association positive entre la résistance à l'insuline et l'IMC, ainsi qu'avec la taille des adipocytes ¹¹⁴. En effet, ils ont démontré que le nombre et la taille des adipocytes étaient considérablement plus élevés chez les jeunes obèses comparativement aux jeunes de poids normal ¹¹⁴. Cette hypertrophie des adipocytes était également liée à une augmentation de l'inflammation du tissu adipeux chez les jeunes obèses ¹¹⁴. Afin d'examiner la contribution de la circonférence de taille comme prédicteur de la résistance à l'insuline, Lee et al. ¹²¹ ont réalisé une étude auprès de jeunes de race noire (n = 56) et de race blanche (n = 89), âgés entre 8 et 17 ans. Ils ont démontré qu'une augmentation de la circonférence de taille et de l'IMC était associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à une hyperinsulinémie ¹²¹. De plus, ils ont observé que la circonférence de taille était corrélée de façon significative avec la quantité de tissu adipeux abdominal et avec la sensibilité à l'insuline, et ce, même après ajustement pour l'IMC ¹²¹.

Or, la résistance à l'insuline, ainsi que l'IG diagnostiqué chez les jeunes présentant de l'obésité sont susceptibles de conduire au développement du DT2 ^{109, 124}. Dépendamment de la population, le DT2 représente jusqu'à 45 % des nouveaux cas diagnostiqués chez les adolescents ¹¹². Aux États-Unis, entre 2002 à 2012, l'incidence annuelle du DT2 a augmenté significativement de 7,1 % ($p < 0,001$) ¹²⁵. Au Canada, des données récentes révèlent une incidence annuelle du DT2 chez les jeunes (de moins de 18 ans) d'au moins 1,54 enfant ou adolescent sur 100 000 ¹²⁶. De plus, il semble que l'incidence annuelle la plus élevée était de 12,45 enfants sur 100 000 et elle avait été enregistrée au Manitoba ¹²⁶.

1.3.1.4 Les marqueurs inflammatoires et l'athérosclérose

L'obésité est liée à une augmentation de plusieurs facteurs proinflammatoires tels le facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF- α), l'interleukine-6 (IL-6) et la protéine C-réactive (CRP) ^{127, 128}. Ces marqueurs inflammatoires sont bien connus pour être des facteurs clés dans la pathogenèse des MCV, en contribuant au développement de la dysfonction endothéliale et à l'athérosclérose ¹²⁷⁻¹³⁰. Quelques études ont démontré une augmentation des concentrations plasmatiques de ces marqueurs inflammatoires chez les jeunes présentant de l'obésité ¹²⁷⁻¹³⁷.

Le TNF- α est une cytokine proinflammatoire impliquée dans l'inflammation systémique et dans la résistance à l'insuline ^{138, 139}. Plusieurs études ont démontré une augmentation des concentrations de TNF- α en lien avec le surplus de poids ^{134, 140, 141}. En effet, Habib et al. ¹⁴¹ ont aussi évalué la relation entre les adipokines et l'obésité auprès de 72 enfants et adolescents égyptiens obèses non diabétiques et 40 autres ayant un poids normal (âgés de 5 à 17 ans). Ils ont également rapporté que les jeunes obèses avaient des concentrations plasmatiques de TNF- α significativement plus élevées que les jeunes du groupe témoin ¹⁴¹.

L'IL-6 est une autre cytokine proinflammatoire associée à la résistance à l'insuline et aux MCV ¹³⁸. Yeste et al. ¹³² ont voulu mesurer les concentrations d'IL-6 chez des jeunes obèses avec et sans IG (105 jeunes obèses et 27 jeunes non obèses âgés de 8 à 16 ans). Ils ont démontré que les jeunes obèses et intolérants au glucose ont des niveaux d'IL-6 significativement plus élevés comparativement aux jeunes obèses sans IG et aux jeunes non obèses ¹³². Kapiotis et al. ¹³⁶ ont voulu démontrer que l'inflammation chez les jeunes obèses était liée à une dysfonction endothéliale. Pour ce faire, ils ont réalisé une étude auprès de 205 enfants (151 enfants obèses et 54 enfants dans le groupe témoin) et ont mesuré plusieurs marqueurs inflammatoires et facteurs de risque cardiovasculaires. Ils ont remarqué que les jeunes obèses avaient également des concentrations d'IL-6 significativement plus élevées que les jeunes du groupe témoin¹³⁶. De plus, ils rapportent que l'état proinflammatoire détecté chez les jeunes obèses peut être accompagné d'une dysfonction endothéliale et de changements dans la structure des artères ¹³⁶.

La CRP est un marqueur proinflammatoire ayant des effets multiples ¹²⁹. À cet effet, il a été rapporté que des niveaux élevés de CRP seraient un facteur de risque pour le DT2 et les MCV ¹⁴². Des taux élevés de CRP ont aussi été associés à la présence d'obésité chez les jeunes¹⁴². Giordano et al. ¹³⁵ ont réalisé une étude auprès de 59 enfants et adolescents obèses et 40 non obèses (âgés en moyenne de 11,8 ans). Ils ont rapporté des niveaux de CRP significativement plus élevés chez les jeunes obèses comparativement aux jeunes du groupe témoin ¹³⁵. Certaines études se sont intéressées à la relation entre l'obésité, les marqueurs inflammatoires et l'athérosclérose ^{131, 143}. À cet effet, Roh et al. ¹⁴³ ont mesuré les taux de CRP, l'épaisseur de l'intima-média au niveau de la carotide et la dilatation médiée par le flux brachial auprès de 83 enfants âgés de 14 à 16 ans (38 enfants obèses et 45 enfants non obèses). Ils ont rapporté que les concentrations de CRP étaient positivement associées à une dysfonction endothéliale et à une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne chez les jeunes obèses ¹⁴³. En ce sens, l'obésité infantile, associée à un état inflammatoire, pourrait être impliquée dans le développement précoce des MCV.

1.3.1.5 Le syndrome métabolique

Chez l'adulte, le syndrome métabolique est défini comme une constellation d'altérations métaboliques, telles qu'une perturbation de l'homéostasie du glucose et de l'insuline, une dyslipidémie athérogène, une augmentation de la tension artérielle et un état proinflammatoire et prothrombogène, ainsi que la présence d'obésité abdominale ^{144, 145}. Chez l'adulte, l'adoption d'un outil clinique standard, utilisant les critères du *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) et de la Fédération internationale du Diabète, permet d'évaluer la présence du syndrome métabolique ¹⁴⁶. À l'aide de cet outil, le syndrome métabolique peut être diagnostiqué lorsqu'au moins trois des cinq critères sont présents chez la personne (soit une circonférence de taille élevée, des TG élevés, un niveau de cholestérol HDL faible, une tension artérielle élevée et un glucose à jeun élevé) ¹⁴⁶. Chez les enfants et les adolescents, en l'absence d'une définition unifiée du syndrome métabolique, la Fédération internationale du Diabète a développé une définition simple afin d'identifier la présence du syndrome métabolique chez cette population ¹⁴⁵. Ainsi, à partir de 10 ans, un diagnostic du syndrome métabolique peut être posé en présence d'obésité abdominale et d'au moins deux autres éléments tels des TG élevés, un faible taux de cholestérol HDL, de l'hypertension et une hyperglycémie ¹⁴⁵. Chez les jeunes de plus de 16 ans, les critères pour le syndrome métabolique chez l'adulte peuvent être utilisés ¹⁴⁵. Calcaterra et al. ¹⁴⁷ ont réalisé une étude auprès de 191 jeunes caucasiens (31 de poids normal, 45 en surpoids, 117 obèses et 74 obèses sévères) et âgés en moyenne de 11,15 ans afin d'estimer la prévalence du syndrome métabolique en fonction des différents degrés d'obésité. Ils ont démontré qu'aucun jeune de poids normal ou en surpoids ne présentait le syndrome métabolique (c'est-à-dire trois critères et plus sur cinq) ¹⁴⁷ Ils ont observé la présence du syndrome métabolique chez 12,0 % des jeunes obèses et 31,1 % des jeunes obèses sévères ¹⁴⁷. Rank et al. ¹⁴⁸ ont aussi rapporté que la prévalence du syndrome métabolique était trois fois plus élevée chez les jeunes qui présentaient une obésité sévère comparativement aux jeunes modérément obèses ¹⁴⁸. Au Canada, l'étude de la *Canadian Health Measures Survey*, cycle 1 (2007–2009) et cycle 2 (2009–2011) réalisée auprès de 1 228 jeunes âgés de 10 à 18 ans, indique une prévalence du syndrome métabolique chez près de 2,1 % des jeunes canadiens ¹⁴⁹. Cependant, plus d'un tiers (37,7 %) des jeunes avaient un ou plusieurs facteurs de risque du syndrome métabolique et le plus répandu était l'obésité abdominale (21,6 %) ¹⁴⁹. On peut donc affirmer que les jeunes obèses semblent être davantage à risque d'avoir le syndrome métabolique.

1.3.2 *Impact du surpoids et de l'obésité sur la santé psychologique*

Les données provenant de *Statistics Canada's National Longitudinal Survey of Children and Youth* démontrent que les jeunes obèses sont plus à risque d'avoir une faible estime d'eux-mêmes ¹⁹. De plus, Gouveia et al. ¹³ ont réalisé une étude auprès de 260 jeunes âgés de 8 à 18 ans ayant un poids normal (n = 128) et atteint

d'obésité (n = 132) afin d'explorer l'association entre le statut pondéral, l'image corporelle et l'adaptation psychosociale (qualité de vie). Ils ont démontré que les jeunes obèses ont une plus grande insatisfaction de leur image corporelle comparativement à leurs pairs de poids santé ¹³. En effet, les jeunes obèses rapportent avoir une qualité de vie plus faible que leurs pairs ayant un poids normal ¹³. Plusieurs autres études rapportent également une diminution de la qualité de vie chez les enfants et les adolescents souffrant d'obésité ¹⁵⁰⁻¹⁵². À cet effet, Schwimmer et al. ¹⁵² indiquent que les jeunes gravement obèses mentionnent avoir une qualité de vie cinq fois inférieure à celle des jeunes en bonne santé, et semblable à celle des jeunes souffrant d'un cancer. Dans leur revue de littérature, Buttitta et al. ¹⁵⁰ rapportent que plusieurs variables sont associées à la qualité de vie chez les jeunes. En effet, la qualité de vie est positivement corrélée à l'image de soi, à la qualité de l'alimentation, à la pratique de l'activité physique alors qu'elle est négativement corrélée avec l'intimidation, la douleur physique et l'inquiétude des parents face au poids de leur jeune ¹⁵⁰.

Par ailleurs, l'obésité infantile est également associée à la présence de symptômes de dépression et d'anxiété ^{10, 14, 16-18, 151}. Dans le but d'explorer les déterminants des symptômes dépressifs et de la santé liés à la qualité de vie chez des jeunes obèses, Morrison et al. ¹⁴ ont réalisé une étude auprès de 244 jeunes canadiens âgés de 8 à 17 ans au moment de leur entrée dans un programme de gestion du poids corporel. Cette étude démontre principalement que les enfants et les adolescents présentant un excès de poids peuvent souffrir de dépression et ont une qualité de vie diminuée ¹⁴. Dans les études réalisées auprès de cette population, la prévalence de dépression est de 36,1 % chez les jeunes obèses, comparativement à 2-8 % chez les jeunes de la population générale ^{14, 153, 154}.

Il semble également y avoir une association entre l'obésité et les performances académiques ¹⁰. En ce sens, il a été rapporté que les enfants et les adolescents en surpoids et obèses sont plus susceptibles d'avoir de mauvaises performances académiques comparativement aux jeunes n'ayant pas de problème de poids ¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. De plus, certains facteurs psychosociaux (faible estime de soi, stigmatisation, dépression) peuvent avoir une influence sur cette performance académique ^{10, 157}. En effet, Krukowski et al. ^{10, 157} indiquent que les jeunes obèses victimes de moqueries par rapport à leur poids ont une probabilité de près de 50 % d'avoir de plus faibles performances scolaires comparativement aux jeunes n'ayant pas subi de moqueries en lien avec leur poids.

1.4 Conséquences à long terme de l'obésité chez l'adolescent

La présence d'excès de poids chez les enfants et les adolescents est un facteur de risque important de persistance de l'obésité à l'âge adulte ¹⁰. En effet, dans leur revue systématique, Singh et al. ^{10, 158} estiment que les enfants en surpoids ont minimalement deux fois plus de risque que ce surplus pondéral persiste à l'âge adulte, comparativement à des enfants ayant un poids santé. Ils rapportent que 43 % à 57 % des enfants en surpoids deviennent des adultes obèses ^{10, 158}. Ils ont également démontré que chez l'adolescent, 42 % à 58 % de ceux ayant un surplus pondéral et que 64 % à 90 % de ceux obèses le demeureront à l'âge adulte ^{10, 158}. L'obésité infantile est aussi associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité à l'âge adulte ¹⁰. Dans leur revue systématique, Reilly et al. ¹⁵⁹ rapportent qu'un IMC élevé chez les jeunes est associé à une augmentation du risque de décès à l'âge adulte, et ce, pour toutes causes confondues. Ils ont également démontré que le surpoids et l'obésité infantile étaient associés à un risque accru de problèmes cardiométaboliques dans la vie adulte (risque accru de 1,1 à 5,1 fois) tels le DT2, l'HTA, la maladie coronarienne et l'accident vasculaire cérébral ¹⁵⁹. Une étude observationnelle a été réalisée auprès de 227 000 adolescents âgés de 14 à 19 ans suivis sur une période moyenne de 35 ans ayant pour but d'étudier le lien entre l'IMC et la mortalité ¹⁶⁰. Bjorge et al. ¹⁶⁰ ont démontré un risque accru de mortalité par maladies cardiaques ischémiques, cérébrovasculaires, métaboliques ou respiratoires, par cancer du côlon et par mort subite chez les adolescents ayant un IMC élevé. Freedman et al. ¹⁶¹ ont quant à eux observé une association entre l'IMC chez les jeunes (notamment chez ceux de plus de 10 ans) et l'épaisseur de l'intima-média carotidienne à l'âge adulte. Il est donc important de prévenir et de traiter l'obésité infantile avant qu'il ne soit trop tard.

1.5 Prise en charge de l'obésité et du risque cardiométabolique chez l'adolescent

Le principal but du traitement de l'obésité est l'amélioration à long terme de la santé grâce à l'adoption de saines habitudes de vie ⁴⁴.

1.5.1 Recommandations des différents comités

Tout d'abord, la prévention de l'obésité devrait être un objectif de santé publique ⁴⁴. En effet, l'obésité durant l'enfance et l'adolescence est susceptible de persister à l'âge adulte ⁴⁴. En outre, compte tenu de la difficulté à modifier un comportement et de le maintenir, il est important d'agir le plus tôt possible ⁴⁴. En ce sens, l'enfance représente une occasion importante pour établir de saines habitudes de vie ⁴⁴. Or, il semble que plus la prise

en charge du problème de surpoids ou d'obésité est effectuée tôt dans la vie du jeune, plus elle est garante de succès ^{44, 162}.

Selon le Guide de pratique clinique concernant le traitement de l'obésité des jeunes en 1^{re} et 2^e ligne de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux, trois grands principes sont primordiaux ¹⁰. Premièrement, l'objectif de l'intervention doit avant tout viser une amélioration de la santé et du bien-être du jeune, ainsi la réduction de l'obésité n'est pas nécessairement la priorité ¹⁰. Deuxièmement, il est important de considérer l'ensemble de la réalité biopsychosociale du jeune, incluant son contexte familial, environnemental et social ¹⁰. Il faut donc accueillir le jeune dans sa globalité et le placer au centre de l'intervention ¹⁰. Troisièmement, l'intervention ne doit nuire, en aucun cas, au jeune ou à sa famille ¹⁰. En outre, selon plusieurs guides de pratiques cliniques, il est recommandé de combiner les approches suivantes : une intervention nutritionnelle, la pratique d'activité physique, la réduction des activités sédentaires et une composante de gestion du comportement (Annexe 3) ^{10, 44, 63, 163-167}. De plus, il semble que les interventions pour réduire le niveau d'obésité chez les enfants auxquelles les parents participent soient plus efficaces que celles réalisées sans les parents ^{10, 44}.

1.5.2 Interventions multidisciplinaires

Dans le traitement de l'obésité infantile, il semble que les interventions qui conjuguent deux approches ou plus sont celles qui apparaissent les plus efficaces à court (< 12 mois) ou à moyen terme (12-24 mois) pour réduire l'obésité ¹⁰. En effet, Nemet et al ¹⁶⁸ ont réalisé une étude prospective randomisée afin d'examiner l'effet à long terme d'une intervention multidisciplinaire de trois mois chez des jeunes obèses (âgés de 6 à 16 ans). Les participants et leurs parents étaient invités à quatre conférences (données par différents spécialistes) touchant l'obésité infantile, la nutrition, une approche nutritionnelle thérapeutique et le lien entre l'activité physique et l'obésité infantile ¹⁶⁸. Par la suite, les participants avaient six rencontres avec un diététiste et avaient des séances d'entraînement deux fois par semaine d'une durée d'une heure avec un professionnel en activité physique ¹⁶⁸. Après trois mois, les chercheurs ont observé une diminution significative du poids corporel, de l'IMC, du pourcentage de masse grasse, des niveaux de cholestérol total, du cholestérol LDL et une augmentation de la condition physique comparativement aux jeunes du groupe témoin ¹⁶⁸. Suite à la période de suivi d'un an, il y avait une différence significative entre les changements du groupe intervention et les changements du groupe témoin pour le poids corporel ($0,6 \pm 6,0$ kg vs. $5,3 \pm 2,7$ kg, respectivement) et l'IMC ($-1,7 \pm 2,3$ kg/m² vs. $0,6 \pm 0,9$ kg/m², respectivement) ¹⁶⁸. De plus, le groupe intervention avait augmenté significativement son temps de pratique d'activité physique, comparativement à une diminution chez le groupe témoin ¹⁶⁸. Prado et al. ¹⁶⁹ ont évalué l'effet d'une thérapie multidisciplinaire sur une période de trois à neuf

mois sur la composition corporelle de 728 adolescents qui présentaient une obésité sévère. L'intervention impliquait une réduction de la consommation d'énergie, des conseils éducatifs en diététique, la pratique d'activité physique et une thérapie psychologique ¹⁶⁹. Suite à l'intervention, les jeunes ont diminué de façon significative leur poids corporel, leur IMC et leur masse adipeuse ¹⁶⁹.

Les interventions multidisciplinaires diminuent également les conséquences reliées à l'obésité et améliorent le bien-être des jeunes ^{118, 170-175}. En effet, Bianchini et al. ¹⁷⁰ ont réalisé une étude afin d'évaluer l'impact d'une intervention multidisciplinaire de seize semaines sur les facteurs de risque du syndrome métabolique auprès d'adolescents obèses (âgés de 10 à 18 ans). Les jeunes étaient divisés soit dans le groupe témoin soit dans le groupe intervention ¹⁷⁰. L'intervention comprenait une rencontre d'une heure par semaine avec chaque professionnel (nutrition, activité physique et gestion du comportement) ¹⁷⁰. De plus, les jeunes devaient participer à trois séances d'activité physique supervisées par semaine ¹⁷⁰. Ils ont démontré que suite à l'intervention, les jeunes avaient amélioré certains facteurs de risque associés au syndrome métabolique (IMC, circonférence de taille, tension artérielle, cholestérol total) comparativement aux jeunes du groupe témoin ¹⁷⁰. Vos et al. ¹⁷³ ont évalué l'impact d'une intervention multidisciplinaire et familiale à court terme (d'une durée de trois mois) et à long terme (suivi sur 12 et 24 mois) sur les marqueurs d'adiposité, métaboliques, inflammatoires et d'aptitude physique de jeunes obèses (âgés de 8 à 17 ans) ¹⁷³. Les participants du groupe témoin n'ont reçu que les soins usuels ¹⁷³. Ceux du groupe intervention avaient plusieurs rencontres familiales ou individuelles avec différents professionnels de la santé ¹⁷³. Directement après l'intervention et après le suivi d'un et deux ans, ils rapportent que l'intervention multidisciplinaire a eu un effet positif sur l'adiposité et la condition physique ¹⁷³. Cependant, la résistance à l'insuline et les marqueurs inflammatoires ne s'étaient pas améliorés dans le groupe intervention ¹⁷³. Toutefois, ils ont trouvé un effet modeste, mais significatif, de l'intervention sur la résistance à l'insuline (c'est-à-dire la valeur HOMA est inchangée dans le groupe intervention par rapport à une augmentation dans le groupe témoin, $p = 0,04$) ¹⁷³. Reinehr et al. ¹¹⁸ ont réalisé une étude auprès de 240 jeunes obèses (âgés de 6 à 14 ans) dont 203 participaient à un programme d'intervention multidisciplinaire (alimentation, activité physique et gestion du comportement), incluant des séances individuelles et avec la famille, sur une période d'un an et réévalués un an suite aux interventions. Ils examinaient le lien entre le statut pondéral et les facteurs de risque de MCV après une intervention sur les habitudes de vie ¹¹⁸. Ils ont observé une diminution du score Z de l'IMC accompagné d'une amélioration de la tension artérielle, des TG, du cholestérol LDL, du cholestérol HDL, de l'insuline et de l'indice HOMA ¹¹⁸. De plus, l'amélioration des facteurs de risque de la MCV a été maintenue un an après la fin des interventions chez les jeunes ayant réduit leur score Z d'IMC ¹¹⁸. Enfin, il est évident que des interventions axées sur le mode de vie sont efficaces pour traiter l'obésité chez les jeunes. De plus, une prise en charge précoce de l'obésité permet de diminuer les facteurs de risque et d'améliorer la santé des enfants et des adolescents.

1.6 Conclusion

Malgré une tendance à la stabilisation de la prévalence de l'obésité chez cette population ³⁻⁷, elle reste inquiétante et il n'en demeure pas moins que l'excès de poids entraîne plusieurs comorbidités ¹⁰. Plusieurs problèmes métaboliques qui auparavant étaient diagnostiqués à l'âge adulte sont maintenant retrouvés chez nos jeunes ⁸⁹⁻⁹². De plus, les jeunes présentant un surplus de poids ou de l'obésité sont plus susceptibles de développer des problèmes psychologiques ^{10, 11}. Toutes ces comorbidités ne devraient pas être observées chez les enfants et les adolescents. En ce sens, la prévention et le traitement de l'obésité infantile deviennent primordiaux. Or, les évidences suggèrent d'améliorer le bien-être et la santé du jeune par des interventions axées sur les habitudes de vie ¹⁰. Ainsi, le but n'est pas de réduire nécessairement le poids corporel ¹⁰. Enfin, plus la prise en charge est effectuée tôt dans la vie du jeune, plus les chances de réussite sont grandes ^{44, 162}.

Chapitre 2 : La fonctionnalité des particules HDL, le risque cardiovasculaire et l'obésité

2.1 Le métabolisme du cholestérol HDL

Le métabolisme du cholestérol HDL peut se diviser en cinq processus principaux : 1) la synthèse d'apolipoprotéines A-I (apo A-I) et la libération dans le plasma en tant que particules HDL naissantes; 2) l'absorption du cholestérol libre provenant des tissus périphériques; 3) la maturation en grandes particules sphériques avec l'estérification du cholestérol et leur remodelage; 4) la libération d'esters de cholestérol vers le foie et 5) le catabolisme des particules HDL (Figure 1) ^{23, 27}. Les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire sont les HDL naissants ou pré β -HDL (composés principalement d'apo A-I et de phospholipides) qui sont synthétisés par le foie et les intestins ^{25, 27, 35}. Ces particules HDL naissantes pauvres en lipides peuvent également résulter du catabolisme des chylomicrons par l'hydrolyse des TG à l'aide de la lipoprotéine lipase (LPL) et/ou par le remodelage intravasculaire des particules HDL matures ²⁷. Ensuite libérée dans le plasma, la particule pré β -HDL interagit avec le récepteur ABCA1 (*Adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1*) pour faciliter l'absorption des phospholipides et du cholestérol libre des tissus périphériques ^{23, 25, 27, 35}. Une fois transféré, le cholestérol libre est estérifié par la lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT), principalement activé par l'apo A-I pour former des esters de cholestérol ^{23, 25, 27, 35}. Le cholestérol estérifié migre alors dans le noyau hydrophobe de la particule HDL, changeant ainsi la conformation de la particule HDL discoïdes en sphériques (soit des particules HDL matures) et empêchant la recapture du cholestérol par la cellule ^{23, 25, 27, 35}. Dans le milieu intravasculaire, la particule HDL mature est remodelée constamment afin de permettre la régénérescence de particules HDL naissantes ²⁷. En effet, la protéine de transfert d'ester de cholestérol (CETP) sécrétée par le foie va permettre l'échange d'esters de cholestérol et de TG entre les sous-fractions de lipoprotéines; notamment les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les LDL ^{23, 25, 27}. Or, il y a un échange d'esters de cholestérol des particules HDL vers les particules VLDL et LDL et; un échange des TG des particules VLDL vers les particules HDL, menant à des particules plus petites et denses ^{23, 27}. Les particules HDL matures, petites et denses peuvent aussi être remodelées par la lipase hépatique (HL) et la lipase endothéliale (EL), lesquels vont hydrolyser, respectivement, les TG et les phospholipides ²⁷. De plus, des particules HDL matures peuvent être remodelées par la protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) ^{25, 27, 35}. Ensuite, le récepteur SR-BI (*scavenger receptor class B type I*) peut également interagir avec l'apo A-I afin de faciliter le transport des esters de cholestérol des particules HDL matures vers le foie pour être éliminé par la bile ^{23, 25, 27, 35}. Cette interaction entre la particule HDL et le récepteur SR-BI permet de régénérer des particules pré β -HDL pouvant à nouveau stimuler la voie du transport inverse du cholestérol ²⁷. Il existe également un récepteur ABCG1 (*Adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1*) qui permet l'efflux du cholestérol vers les particules HDL matures de grandes tailles ^{23, 25, 27}.

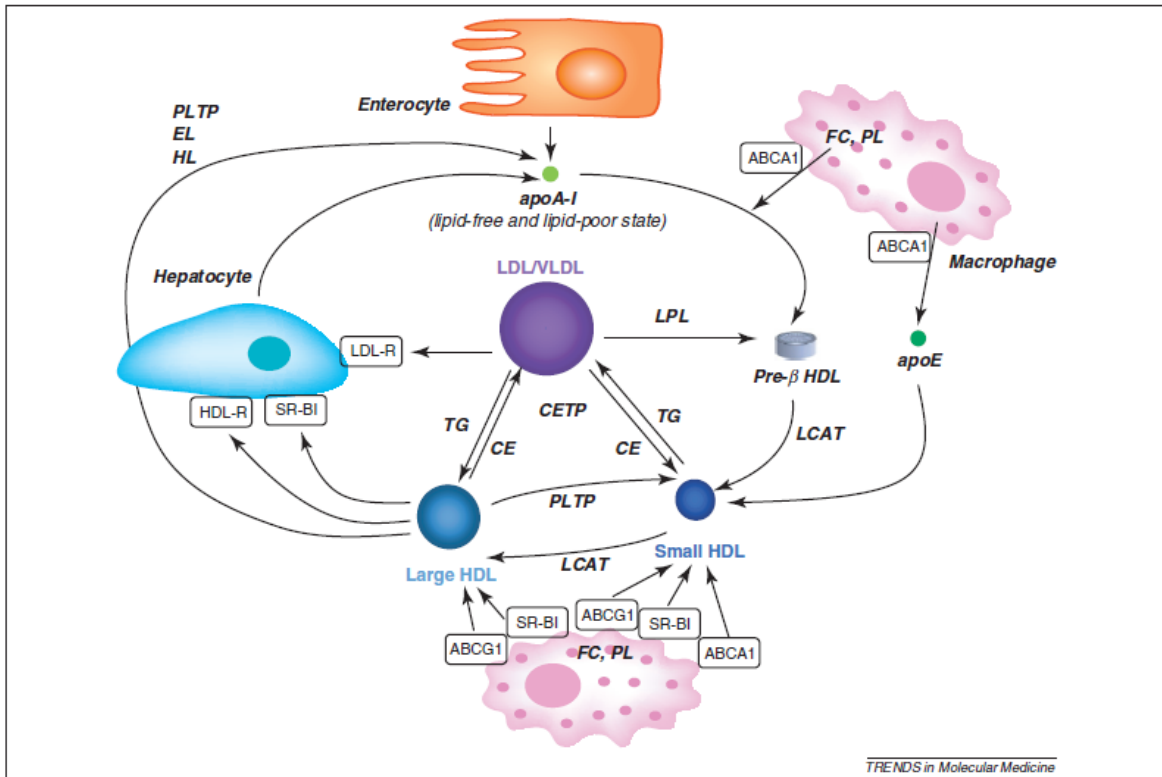


Figure 1 : Métabolisme du cholestérol HDL ²⁵.

2.2 Propriétés et rôles du cholestérol HDL

Les particules HDL possèdent de multiples propriétés et fonctions ayant un effet antiathérogène ^{23-26, 35}. Effectivement, outre la capacité d'efflux du cholestérol, les particules HDL ont des propriétés antioxydatives, anti-inflammatoires, ainsi que plusieurs actions endothéliales et propriétés antithrombotiques ^{23-26, 35}.

2.2.1 Transport inverse du cholestérol

Une des voies clés par laquelle les particules HDL peuvent avoir un effet antiathérogène est le transport inverse du cholestérol, c'est-à-dire le transfert de l'excès de cholestérol provenant des cellules périphériques, incluant les macrophages dans les parois artérielles, vers le foie afin d'être éliminé dans la bile ^{25, 35, 176, 177}. L'efflux du cholestérol cellulaire peut être effectué par plusieurs mécanismes, entre autres, par les voies unidirectionnelles médiées par le transporteur ABCA1 ou par le transporteur ABCG1, par la voie bidirectionnelle impliquant le récepteur SR-BI et par diffusion passive ^{25, 26, 177-179}. La capacité d'efflux du cholestérol varie en fonction de la taille et de la composition des particules, mais va également dépendre des récepteurs impliqués ²⁵. Les transporteurs ABCA1 permettraient le transfert du cholestérol des cellules périphériques vers les apolipoprotéines libres en lipides et/ou pauvres en lipides, principalement les apo A-I ²⁵.

^{26, 180, 181}. L'efflux du cholestérol cellulaire par la voie ABCA1 peut également être efficace avec de petites particules discoïdes préβ-HDL ^{25, 26, 182}. Effectivement, Asztalos et al. ¹⁸³ ont démontré que l'efflux du cholestérol cellulaire provoqué par les récepteurs ABCA1 est associé aux petites particules préβ1-HDL. De La Llera-Moya et al. ¹⁸⁴ ont également démontré que des souris, ayant des niveaux de cholestérol HDL et d'apo A-I similaires, avaient une capacité d'efflux plus élevée par la voie ABCA1 et cela serait lié en grande partie à la concentration sérique de préβ1-HDL. Ainsi, les transporteurs ABCA1 sont impliqués dans l'efflux du cholestérol auprès des petites particules HDL ^{25, 26}. Les particules HDL matures semblent favoriser l'efflux du cholestérol par la voie ABCG1 ^{25, 26, 35, 177, 179}. En effet, l'ABCG1 permet le transport du cholestérol des tissus périphériques vers les particules HDL matures larges et riches en lipides (entre autres, les particules sphériques HDL₂ et HDL₃) ^{26, 179}. Quant à eux, les récepteurs SR-BI peuvent entraîner un mouvement bidirectionnel de cholestérol entre les cellules et les particules HDL ^{25-27, 177, 178, 185-187}. En ce sens, SR-BI permet l'efflux du cholestérol cellulaire vers la particule HDL, mais permet également au cholestérol provenant des particules HDL d'être délivré au foie et aux tissus stéroïdiens ^{24, 25, 27, 185, 188, 189}. La direction du flux est probablement déterminée par plusieurs éléments dont : la concentration des lipides dans les particules HDL et le niveau d'expression des récepteurs SR-BI ¹⁸⁵. De plus, SR-BI semble interagir davantage avec les particules matures riches en lipides que les petites particules pauvres en lipides ^{25, 27, 179, 190}. D'ailleurs, les grandes particules HDL₂ ont une plus grande affinité avec les récepteurs SR-BI que les particules HDL₃ ^{25, 179}. Finalement, suite à l'efflux du cholestérol cellulaire vers la particule HDL et son estérification, la dernière étape du transport inverse est l'élimination du cholestérol par le foie afin d'être éliminé ou, son transfert vers des lipoprotéines contenant des apo B ^{27, 35, 191}.

2.2.2 Propriétés antioxydantes

L'oxydation des particules LDL joue un rôle important lors de l'initiation et de la progression de l'athérosclérose ^{26, 192}. L'élimination des particules LDL oxydées représente la première étape de la protection des particules HDL contre les dommages oxydatifs induits par les radicaux libres ^{26, 193}. En effet, les hydroperoxydes de phospholipides sont rapidement transférés de la particule LDL vers la particule HDL ^{25, 26, 193, 194}. Suite à ce transfert, l'inactivation des lipides oxydés représente la seconde étape ^{25, 26, 193, 194}. De plus, les particules HDL ont des enzymes, telles la PON1 (*paraoxonase 1*), la PAF-AH (*platelet-activating factor-acetyl hydrolase*) et la LCAT qui ont un effet antioxydant ^{25, 26, 35, 194}.

2.2.3 Propriétés anti-inflammatoires

L'inflammation chronique est une caractéristique importante de l'athérosclérose^{23, 26, 195}. Les particules HDL circulantes montrent de multiples actions anti-inflammatoires pouvant contribuer à diminuer le risque d'athérosclérose^{25, 26, 196-199}. En effet, les particules HDL ont la capacité de diminuer l'expression des molécules d'adhésion induite par les cytokines sur les cellules endothéliales, d'inhiber l'adhésion des monocytes à l'endothélium, d'agir sur les monocytes afin d'inhiber la production de cytokines proinflammatoires et chimiokines, et de réduire l'activation des neutrophiles, ainsi que leur infiltration dans les parois artérielles^{25, 26, 198, 199}. Curieusement, l'efflux lipidique médié par l'ABCA1 et ABCG1 semble participer à diminuer l'expression des molécules d'adhésion et l'activation des monocytes et des neutrophiles^{26, 199}. De plus, l'activité anti-inflammatoire des particules HDL semble également impliquée dans l'élimination des lipides oxydés et leur inactivation par la *platelet-activating factor-acetyl hydrolase*, la PON1 et la LCAT qui y sont associés^{25, 26, 192, 193, 200}. Enfin, l'inhibition de l'expression des molécules d'adhésion semble être liée à la présence de certaines composantes protéiques, tel l'apo A-I, ainsi qu'à des espèces moléculaires distinctes de phospholipides, tels que le sphingosine-1-phosphate (S1P) et le sphingosylphosphorylcholine^{25, 26, 201-203}.

2.2.4 Activités endothéliales et propriétés antithrombotiques

La particule HDL a plusieurs actions endothéliales et antithrombotiques qui peuvent offrir une protection cardiovasculaire²⁰⁴. En effet, elle présente une activité vasodilatatrice qui peut contribuer au maintien d'un endothélium vasculaire fonctionnel en stimulant la libération d'oxyde nitrique (NO) et la production de prostacycline (PGI₂) par les cellules endothéliales^{25, 26, 204, 205}. La production de NO implique une liaison des particules HDL aux récepteurs SR-BI et S1P, ce qui entraîne une cascade d'activation des kinases, et ainsi, stimule l'expression endothéliale de l'oxyde nitrique synthase (eNOS)^{25, 26, 35, 204, 206-209}. Récemment, des études ont démontré que l'efflux de cholestérol via les récepteurs ABCG-1 serait également impliqué dans le maintien de la production de NO et de l'activité de l'eNOS dans les cellules endothéliales chargées de cholestérol^{25, 26, 35, 210, 211}. Les particules HDL protègent également les cellules endothéliales de l'apoptose et favorisent leur croissance et leur migration^{25, 26, 202, 204, 212, 213}. Cette prévention de l'apoptose des cellules endothéliales implique plusieurs mécanismes, entre autres, la capacité d'efflux du cholestérol contre les particules LDL oxydées, une inhibition de la libération de cytochrome c dans le cytoplasme, ainsi que la stimulation de la migration des cellules endothéliales induite par la signalisation intracellulaire via le récepteur SP1^{25, 26, 204}.

Les particules HDL exercent de multiples effets antithrombotiques ayant un impact bénéfique^{26, 214}. En ce sens, les particules HDL peuvent diminuer l'agrégation plaquettaire^{24, 26, 35, 214}. La prostacycline agit en synergie avec le NO pour, entre autres, inhiber l'activation plaquettaire et diminuer la libération de facteurs de croissance qui stimule la prolifération locale de cellules musculaires lisses vasculaires^{24, 204}. De plus, elles inhibent les facteurs favorisant la coagulation, y compris les facteurs tissulaires et les facteurs X, Va et VIIIa^{25, 26, 204, 214}.

2.3 L'hétérogénéité des particules HDL

Les particules HDL circulantes sont très hétérogènes^{24-26, 215, 216}. En ce sens, elles existent sous deux formes (discoïde et sphérique) qui diffèrent par leurs propriétés physico-chimiques et leurs activités biologiques (Figure 2a)^{25, 216}. Les particules HDL de forme discoïde sont de petites particules en croissance, faibles en lipides et composées d'apolipoprotéines (principalement d'apo A-I)²⁴⁻²⁶. Les particules HDL de forme sphérique sont des particules matures de plus grand diamètre et contiennent un noyau hydrophobe d'esters de cholestérol et de TG²⁴⁻²⁶.

La particule HDL peut être subdivisée en une multitude de sous-fractions, lesquelles diffèrent par leur densité, leur taille, leur charge et leur composition^{24, 26}. Historiquement, on différenciait deux sous-classes de particules HDL à l'aide de l'ultracentrifugation, soit les particules HDL₂ (larges, légères, riches en lipides avec une taille moyenne de 9-10 nm et une densité de 1,063 - 1,125 g/ml) et les particules HDL₃ (petites, denses, riches en protéines et pauvres en lipides avec une taille moyenne de 8-9 nm et une densité de 1,125 - 1,210 g/ml)^{25, 26, 216}. Plus tard, à l'aide de l'électrophorèse en gel de gradient de polyacrylamide, les particules HDL₂ et HDL₃ ont été sous-fractionnées davantage, soit en cinq sous-populations de taille décroissante : HDL_{2b}, HDL_{2a}, HDL_{3a}, HDL_{3b}, et HDL_{3c} (Figure 2 b)^{25, 26, 216}. Avec l'approche électrophorétique bidimensionnelle, les particules HDL peuvent également être séparées en fonction de leur charge et de leur taille^{25, 26, 216}. Plusieurs fractions de particules HDL ont été identifiées : (a) les précurseurs discoïdes bêta (des très petites pré-β1, des grandes pré-β2 et pré-β3); (b) les alpha (des très petites discoïdes α4, des petites sphériques α3, des moyennes α2 et des grandes sphériques α1) et (c) les pré-alpha (des pré-α1, pré-α2 et pré-α3) (Figure 2c)^{25, 26, 216}. Enfin, les particules HDL peuvent être également classées en fonction de leur composition en apolipoprotéines^{25, 26, 216}. On distingue des particules contenant seulement des apo A-I (LpA-I) et des particules contenant des apo A-I et des apo A-II (LpA-I : A-II) (Figure 2d) ou des apo E^{25, 26, 216}. De plus, une prédominance d'apo A-I : A-II est présente dans les particules HDL₃, tandis que LpA-I est une composante importante des particules HDL₂, mais également des HDL₃^{25, 215}.

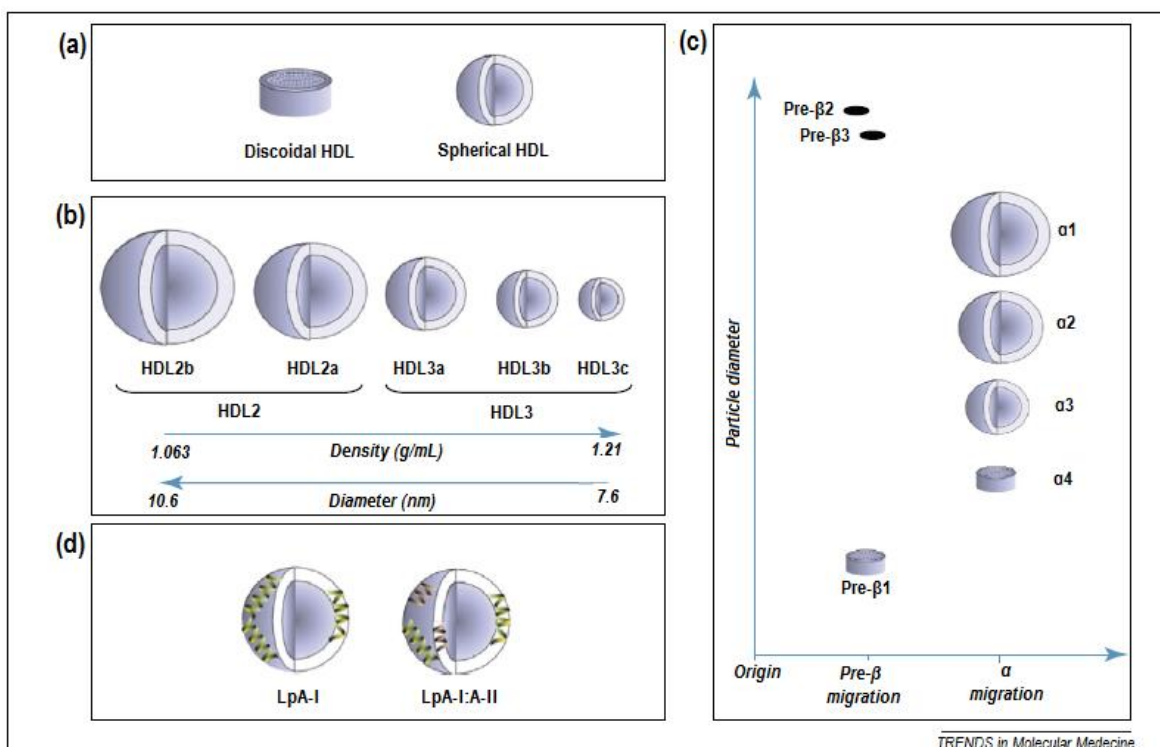


Figure 2 : Hétérogénéité des lipoprotéines de haute densité (HDL) ²⁵.

2.4 Cholestérol HDL et risque de maladies cardiovasculaires

Plusieurs études prospectives et épidémiologiques ont démontré une relation inverse entre le niveau de cholestérol HDL et les maladies coronariennes ^{23, 25, 26, 28-31, 33, 217-220}. Dans l'étude de Framingham réalisée auprès d'hommes et de femmes (âgés de 49 à 82 ans) et sans MCV initialement, Gordon et al. ²⁸ ont démontré que le cholestérol HDL était un facteur de risque plus puissant pour la MCV que le cholestérol LDL, le cholestérol total ou les TG. Dans l'étude prospective *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) réalisée aux États-Unis auprès de 6 814 participants sans MCV et âgés de 45 à 84 ans, Ahmed et al. ³⁴ ont constaté que le risque de MCV était augmenté pour les participants ayant des niveaux faibles de cholestérol HDL (< 1,0 mmol/L pour les hommes et < 1,3 mmol/L pour les femmes) comparativement aux participants ayant des niveaux de cholestérol HDL normaux. Quant à eux, Barter et al. ²¹⁷ ont démontré que les niveaux de cholestérol HDL étaient inversement associés aux risques de MCV chez des sujets traités aux statines. Il est aussi pertinent de mentionner que cette relation était observée même chez les participants qui avaient des niveaux optimaux de cholestérol LDL (cholestérol LDL < 1,8 mmol/L) ²¹⁷. De plus, un niveau faible de cholestérol HDL est l'un des cinq critères du syndrome métabolique ^{221, 222}. Liu et al. ²²³ ont réalisé une étude auprès de 4 905 adultes afin de déterminer l'association entre le cholestérol HDL et le développement du syndrome métabolique sur un suivi de 5 ans. Les participants étaient classés dans trois groupes : cholestérol

HDL élevé ($\geq 1,5$ mmol/L), normal ($1,0$ mmol/L \leq HDL $< 1,5$ mmol/L pour les hommes et $1,3$ mmol/L \leq HDL $< 1,5$ mmol/L pour les femmes) et faible ($< 1,0$ mmol/L) ²²³. Ils rapportent une augmentation de l'incidence du syndrome métabolique parallèlement à une diminution du cholestérol HDL ²²³. Ils observent également que les sujets ayant des niveaux faibles de cholestérol HDL avaient comme facteur de risque secondaire, une PAS plus élevée ²²³.

Selon l'analyse de quatre grandes études prospectives (*Framingham Heart Study, Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study, Coronary Primary Prevention Trial, and Multiple Risk Factor Intervention Trial*) l'augmentation de $0,026$ mmol/L du cholestérol HDL serait associée à une diminution significative du risque de maladies coronariennes de 2 à 3 % ²⁹. Cependant, dans une étude plus récente, Wilkins et al. ²²⁴ rapportent également cette relation linéaire inverse entre le niveau de cholestérol HDL et les maladies coronariennes, mais avec un effet de plateau aux valeurs de cholestérol HDL $> 2,3$ mmol/L chez les hommes et $> 1,9$ mmol/L chez les femmes. Ainsi, ils n'ont pas observé de réduction du risque de maladies coronariennes chez une population ayant des niveaux élevés de cholestérol HDL ²²⁴. Or, cette découverte pourrait être expliquée par une dysfonction des particules HDL ²²⁴.

En ce sens, il existe deux paramètres différents pour définir le rôle protecteur du cholestérol HDL : la quantité (la concentration plasmiq)ue) et la qualité (propriétés athéroprotectrices des composantes) ^{24, 225}. Il semble que la concentration de cholestérol HDL à elle seule soit inadéquate pour déterminer la fonctionnalité des particules HDL et les risques de maladies coronariennes associés à des niveaux normaux de cholestérol HDL ^{24, 226}. Ainsi, certains essais cliniques et études génétiques suggèrent que les interventions ou les variantes génétiques qui augmentent le taux de cholestérol HDL ne diminuent pas nécessairement le risque de maladies coronariennes ^{24, 35, 39, 227-232}. Or, il apparaît que le rôle athéroprotecteur du cholestérol HDL ne soit pas seulement attribué aux concentrations plasmiq)ues de cette particule, mais également à sa fonctionnalité, entre autres, à sa capacité à effectuer le transport inverse du cholestérol ^{24, 25, 37}. Cependant, plusieurs facteurs (obésité, DT2, syndrome métabolique) peuvent influencer la capacité d'efflux du cholestérol HDL ^{42, 43, 233, 234}.

2.5 Impact de l'obésité abdominale sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL

La présence d'obésité est associée à une diminution des concentrations de cholestérol HDL ²⁰⁻²². Plusieurs études indiquent que les concentrations de cholestérol HDL sont altérées chez les patients obèses ²². En effet, les concentrations de cholestérol HDL sont inversement associées à la circonférence de taille, un bon

indicateur du degré d'obésité abdominale ^{21, 235}. Toutefois, l'obésité n'affecte pas seulement les concentrations plasmatiques de cholestérol HDL, mais elle influence également la fonctionnalité des particules HDL ³⁹⁻⁴². En effet, l'obésité semble altérer le transfert du cholestérol périphérique vers des sous-fractions de particules HDL ^{42, 236, 237}. En ce sens, Sasahara et al. ²³⁶ ont démontré une augmentation de la présence des particules HDL pré- β_1 et une diminution de la maturation des HDL pré- β_1 en HDL pré- β_2 chez les personnes obèses; ce qui pourrait perturber la capacité d'efflux du cholestérol HDL. Dans une étude ultérieure, Sasahara et al. ⁴² ont démontré que les sujets obèses avaient une activité plus élevée pour les HDL pré- β_1 , une activité plus faible pour les HDL pré- β_2 ainsi qu'une concentration plus faible pour les particules HDL α_1 . De façon générale, ils ont aussi rapporté que les individus obèses avaient une capacité d'efflux du cholestérol HDL plus faible que chez les sujets du groupe témoin. Ils suggèrent la possibilité que les particules HDL des sujets obèses soient qualitativement et quantitativement différentes de celles des sujets sains en raison des changements métaboliques liés à l'obésité, pouvant ainsi modifier les processus de transport du cholestérol chez certaines sous-fractions de particules HDL ⁴². De plus, ils rapportent que tant chez les sujets sains que obèses, les différences dans l'activité de particules HDL pré- β se sont produites sans changement dans leurs concentrations ⁴². Finalement, ils suggèrent que les changements qualitatifs soient davantage responsables des variations dans l'efflux du cholestérol entre les deux groupes (sujets obèses et sujets témoins), étant donné le manque de corrélation entre la capacité d'efflux du cholestérol et les concentrations des diverses sous-fractions des particules HDL ⁴². Liu et al ⁴¹ ont également étudié l'impact de l'obésité sur la fonctionnalité des particules HDL. Ils ont rapporté que les patients obèses avaient des concentrations de cholestérol HDL, d'apo A-I ainsi qu'une capacité d'efflux plus faible comparativement aux sujets de poids normal. Il semble également y avoir un lien entre la présence d'inflammation et la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ²⁰. À cet effet, Zhang et al ²⁰ ont réalisé une étude *in vivo* afin d'observer le rôle des adipocytes dans le transport du cholestérol vers les particules HDL. Ils ont démontré que l'inflammation des adipocytes diminuait l'expression des récepteurs ABCA1 et SR-BI et altérait l'efflux du cholestérol des particules apo A-I et des particules HDL matures ²⁰. Ainsi, leurs résultats indiquent que l'état inflammatoire associé à l'obésité abdominale et au diabète de type 2 pourrait nuire à la capacité d'efflux du cholestérol des adipocytes vers les particules HDL; et ainsi, contribuer à la diminution de la concentration du cholestérol ²⁰. D'autres expériences *in vivo* et *in vitro* fournissent des preuves comme quoi l'état inflammatoire altérerait la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ^{21, 238, 239}. De plus, il semble que la capacité d'efflux du cholestérol soit également réduite chez les patients diabétiques de type 2 ^{237, 240, 241}. Zhou et al. ²³⁷ ont réalisé une étude auprès de patients ayant le DT2 (n = 137) et de patients témoins (n = 75) dans le but d'évaluer la capacité d'efflux du cholestérol et les propriétés endothéliales. Ils ont rapporté que la capacité d'efflux du cholestérol sérique était significativement (p = 0,02) diminuée chez les patients diabétiques comparativement aux patients du groupe témoin ²³⁷. Les vasodilatations dépendantes et indépendantes de l'endothélium étaient également

altérées chez les patients diabétiques²³⁷. Ils ont aussi observé une corrélation entre la vasodilatation dépendante de l'endothélium et la capacité d'efflux du cholestérol dans les deux groupes²³⁷. De plus, ils ont démontré que la présence du diabète, le diamètre de l'artère brachiale et la capacité d'efflux du cholestérol sérique étaient des déterminants indépendants importants de la vasodilatation dépendante de l'endothélium²³⁷. En ce sens, l'altération de la capacité d'efflux chez cette population semble avoir un impact sur la dysfonction endothéliale, et ce, indépendamment d'autres facteurs de risque²³⁷. Le syndrome métabolique semble aussi être associé à une diminution de la capacité d'efflux du cholestérol^{233, 234}. En effet, Gall et al²³⁴ ont réalisé une étude auprès de 1 202 patients présentant une dyslipidémie, dont 25 % présentaient au moins trois critères du syndrome métabolique, tels que définis par le NCEP ATP III. Ils démontrent que la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL était réduite et que cette diminution était plus importante chez les sujets qui présentaient plus de critères du NCEP ATP III²³⁴. Comparativement aux patients sans syndrome métabolique, les patients avec le syndrome métabolique avaient une réduction significative de la capacité d'efflux du cholestérol indépendamment de l'âge, du cholestérol LDL, du traitement hypolipémiant, du tabagisme et de la consommation d'alcool²³⁴. De plus, ils ont observé une réduction significative de la capacité d'efflux médiée par le récepteur SR-BI et l'ABCG1 chez les sujets atteints du syndrome métabolique²³⁴. Dans l'étude CODAM, Annema et al²³³ ont évalué l'association entre le syndrome métabolique et la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL auprès d'une population qui présentait un risque cardiometabolique élevé (n = 552, dont 297 participants ont le syndrome métabolique). Ils ont rapporté que la présence du syndrome métabolique se traduit par une diminution de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL et que cette diminution est associée à des concentrations faibles de cholestérol HDL et d'apo A-I²³³.

2.6 Capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL et risque de maladies cardiovasculaires

Bien que les concentrations de cholestérol HDL soient fortement et inversement associées au risque de maladies coronariennes, certaines interventions visant à augmenter les niveaux de cholestérol HDL n'ont pas permis de réduire ce risque^{21, 36, 242}. Plusieurs études démontrent une association entre la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL et les MCV^{36-39, 242}. Dans la *Dallas Heart Study* réalisée auprès d'une cohorte multiethnique de 2 924 adultes sans MCV, Rohatgi et al.²⁴² ont démontré que la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL était inversement associée au risque de MCV²⁴². Dans une étude cas-témoin provenant de l'étude prospective EPIC-Norfolk de 25 639 individus, âgés de 40 à 79 ans, Saleheen et al.³⁹ ont quantifié la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL auprès de 1 745 patients coronariens et de 1 749 patients sans maladie coronarienne. Ils ont démontré que la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL était significativement et inversement associée à l'incidence des maladies coronariennes, et ce,

indépendamment de plusieurs facteurs de risque traditionnels, et ce, même après ajustement pour le rapport taille/hanche, l'IMC, les TG et les concentrations d'apo A-I ³⁹. De plus, il semble que la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL soit positivement corrélée avec les concentrations de cholestérol HDL et d'apo A-I ³⁹. Soro-Paavonen et al. ²⁴³ ont évalué si les premières étapes du transport inverse du cholestérol étaient perturbées chez des sujets ayant des niveaux faibles de cholestérol HDL (n = 22). Leurs résultats suggèrent que la dysfonction du récepteur ABCA1 peut nuire au transport inverse du cholestérol et augmenter le risque de maladies coronariennes chez les sujets présentant des concentrations faibles de cholestérol HDL ²⁴³. Quant à eux, Khera et al. ³⁷ rapportent également que la capacité d'efflux du cholestérol des particules HDL était inversement associée à l'épaisseur de l'intima-média carotidienne, ainsi qu'au risque de maladies coronariennes, et ce, indépendamment des niveaux de cholestérol HDL. Dans une autre étude observationnelle réalisée auprès de patients atteints de MCV, Ishikawa et al. ³⁶ affirment que la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL est un facteur prédictif cliniquement pertinent pour évaluer le risque de MCV. Ainsi, les études sur la relation entre la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL et le risque de MCV ajoutent aux connaissances sur ce sujet et amènent à de nouvelles pistes ²⁴⁴. Toutefois, la relation entre certains biomarqueurs (le nombre de particules HDL, leur taille, les niveaux de particules pré-β, ou encore la fonctionnalité des particules HDL) et le risque de MCV demeure encore méconnue et demande de l'investigation (Figure 3) ²⁴⁴.

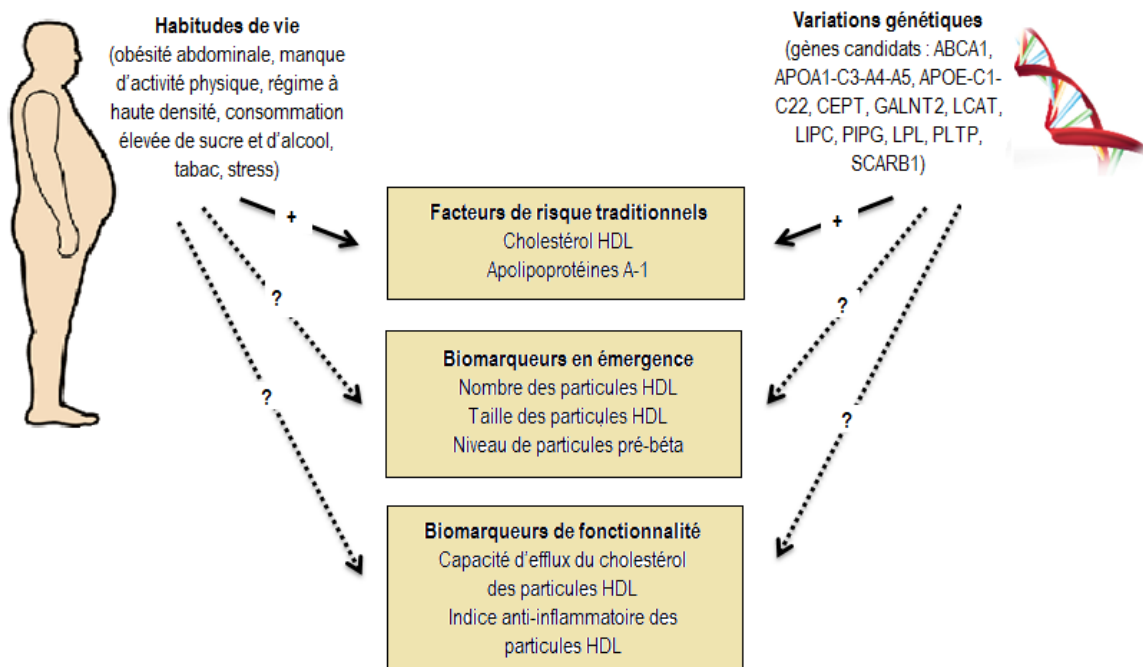


Figure 3 : Association entre les facteurs liés aux habitudes de vie et à la génétique avec les facteurs traditionnels, les biomarqueurs des particules HDL et les biomarqueurs de la fonctionnalité des particules HDL (Adapté de Arsenault, B. et Després, J.P.) ²⁴⁴.

2.7 Impact d'interventions non pharmacologiques et pharmacologiques sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL

2.7.1 Impact d'interventions axées sur les habitudes de vie sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL

Le changement des habitudes de vie peut favoriser la prise en charge de l'obésité et des facteurs de risque qui y sont associés. En effet, plusieurs études ont démontré que des interventions axées sur le mode de vie chez des sujets adultes en surpoids ou obèses avaient favorisé la perte de poids et amélioré le profil lipidique²⁴⁵⁻²⁴⁸. Chez les jeunes ayant un surplus pondéral, quelques études rapportent que des interventions axées sur les habitudes de vie augmentent les concentrations de cholestérol HDL^{118, 245, 248, 249}. Cependant, encore très peu d'études se sont intéressées à l'impact des habitudes de vie sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL, et ce, tant chez l'adulte que chez les jeunes. Or, certaines études ont démontré une amélioration de la capacité d'efflux du cholestérol en lien avec à la pratique d'activité physique^{250, 251}. Brites et al.²⁵⁰ ont évalué la fonctionnalité des particules HDL chez des sujets actifs (joueur de football, n = 35) par rapport à des sujets sédentaires (groupe témoin, n = 15). Tout d'abord, ils ont observé que les niveaux moyens de cholestérol HDL étaient 12,5 % plus élevés chez les sportifs²⁵⁰. Cependant, aucune différence significative n'a été trouvée pour les autres paramètres lipidiques²⁵⁰. Ils démontrent également que la capacité d'efflux du cholestérol était significativement plus élevée chez les sujets actifs que chez les sujets sédentaires (20,5 % et 15,9 %, respectivement)²⁵⁰. Il y a également une différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la LCAT et la CETP²⁵⁰. De plus, l'efflux du cholestérol était corrélé avec les concentrations de cholestérol HDL ($r = 0,59$; $p < .001$), de cholestérol HDL₂ ($r = 0,37$; $p < 0,01$) et avec la lipoprotéine LpA-I ($r = 0,44$; $p < 0,05$)²⁵⁰. Olchawa et al.²⁵¹ ont réalisé une étude auprès de 33 athlètes masculins formés en endurance et de 33 hommes un peu actifs (≤ 3 séances de 30 minutes d'exercices d'intensité modérée par semaine). Les athlètes ont été évalués durant leur période hors saison où la quantité d'exercice est relativement faible²⁵¹. Ils ont constaté que les athlètes avaient des niveaux de cholestérol HDL, d'apo A-I, de pré β 1 et de LCAT plus élevés que le groupe témoin²⁵¹. De même, ils ont démontré que la capacité à promouvoir l'efflux du cholestérol des macrophages était plus élevée chez les sportifs de haut niveau que chez les hommes actifs (18,8 % et 16,2 %, respectivement)²⁵¹. Tofghi et al.²⁵² ont évalué l'effet de la pratique régulière d'exercice aérobie (pour une période de douze semaines) sur le transport inverse du cholestérol médié par ABCA1 auprès de femmes inactives. Les participantes sédentaires ont été divisées en deux groupes : groupe témoin (n = 18; sédentaire) et groupe expérimental (n = 18; trois séances d'exercice aérobie par semaine)²⁵². Après douze semaines, ils ont démontré que les femmes sédentaires qui étaient dans le groupe expérimental avaient augmenté significativement l'expression des gènes sanguins ABCA1 et apo A-I (des facteurs de prévention pour les MCV) comparativement aux participantes dans le groupe témoin²⁵².

Certaines études ont même démontré que chez des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, un programme de réadaptation cardiaque basé sur la pratique d'activité physique et les changements d'habitudes de vie pouvait améliorer la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ^{253, 254}.

Certaines études ont évalué l'impact d'une diète sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ²⁵⁵⁻²⁵⁹. Wang et al. ²⁵⁸ ont réalisé une étude auprès de 27 obèses avec DT2 (14 hommes et 13 femmes, d'âge moyen de 55 ± 2 ans) qui ont adhéré à une diète hypocalorique sur 16 semaines. Ils rapportent une diminution des concentrations hépatiques de TG, des concentrations plasmiqes de CETP et une augmentation du niveau d'apo-AI ²⁵⁸. Toutefois, ils n'observent pas d'amélioration de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ²⁵⁸. Aicher et al. ²⁵⁵ ont réalisé une étude auprès de 100 femmes en surpoids ou obèses qui ont été inscrites dans un programme de 6 mois, comprenant un régime (réduit en gras et en calories) et la pratique d'exercice d'intensité faible. Ils observent une diminution de 10 % de la capacité d'efflux du cholestérol médiée par l'ABCA1 ²⁵⁵. Toutefois, celle médiée par l'ABCGA1 et le SR-B1 demeure semblable ²⁵⁵. Quant à eux, Hernáez et al. ²⁵⁷ ont évalué l'impact des polyphénols de l'huile d'olive sur la fonctionnalité des particules HDL chez 47 hommes en santé. Ils démontrent que l'intervention avec les polyphénols de l'huile d'olive améliore la capacité d'efflux des particules e cholestérol HDL ²⁵⁷.

Par ailleurs, quelques études ont démontré que la chirurgie bariatrique pouvait avoir un impact sur la fonctionnalité des particules HDL chez des patients qui présentent une obésité sévère ²⁶⁰⁻²⁶². En effet, Aron-Wisnewsky et al. ²⁶⁰ ont évalué l'effet d'une perte de poids suivant une dérivation gastrique avec Y de Roux chez 34 femmes souffrant d'obésité sévère sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL. Six mois après la chirurgie, ils observent une perte de poids majeure et une amélioration du profil lipidique ²⁶⁰. Cependant, l'activité de la CETP avait diminué significativement ²⁶⁰. Enfin, ils rapportent une amélioration significative de la capacité d'efflux médiée par les récepteurs SR-BI et ABCG1 ²⁶⁰. Quant à eux, Davidson et al. ²⁶² ont réalisé une étude auprès de dix garçons âgés de 14 à 20 ans atteints d'obésité sévère et ayant reçu une gastrectomie verticale. Un an après cette intervention, ils ont démontré une amélioration de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL de 12 % ²⁶². Cependant, certaines personnes avaient très peu de changement suite à l'intervention et le degré d'amélioration n'a pas été corrélé avec l'IMC ou les niveaux de cholestérol HDL ²⁶². Or, les auteurs ne peuvent savoir si l'amélioration de la fonctionnalité des particules HDL est associée à la perte de poids ou à l'amélioration de facteurs de risque cardiométaboliques ²⁶².

Très peu d'étude se sont intéressées à l'impact d'une intervention axée sur le mode de vie sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ^{263, 264}. Lesna et al. ²⁶³ ont évalué l'effet d'un changement des habitudes de vie (alimentation et activité physique) sur la capacité de transport inverse du cholestérol HDL chez des femmes obèses (n = 15). Elles devaient réaliser cinq sessions d'activité physique de 60 minutes par semaine (au moins trois séances étaient supervisées et deux séances non contrôlées où elles devaient faire de la marche rapide ou du vélo) ²⁶³. De plus, elles ont reçu des conseils sur l'alimentation de façon régulière ²⁶³. Après les neuf semaines d'intervention, les résultats démontrent que l'augmentation du transport inverse du cholestérol n'est pas significative ²⁶³. Toutefois, une corrélation étroite entre la diminution du poids corporel et le changement de la capacité d'efflux du cholestérol est observée ²⁶³. Or, en excluant de l'analyse deux participantes ayant une perte de poids plus faible, ils rapportent une augmentation significative de 1,8 % de la capacité d'efflux du cholestérol ²⁶³. Néanmoins, les auteurs concluent qu'il est nécessaire de diminuer le poids corporel d'au moins 4 à 5 % pour améliorer la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ²⁶³. Quant à eux, Wesnigk et al. ²⁶⁴ ont évalué la fonctionnalité des particules HDL (l'activité endothéliale et le transport inverse du cholestérol) chez des adolescents obèses participant à un programme d'intervention sur les habitudes de vie d'une durée de dix mois. Ils ont randomisé des adolescents obèses soit dans le groupe intervention (n = 8) ou soit dans le groupe témoin (n = 8) ²⁶⁴. Le groupe témoin n'a reçu que les soins usuels, axés sur la restriction alimentaire et l'encouragement à pratiquer de l'activité physique ²⁶⁴. Le programme d'intervention incluait une restriction alimentaire (1500 à 1800 kcal/jour), la pratique d'activité physique et un support psychologique ^{264, 265}. Or, en plus des deux heures de jeu supervisées et des activités de la vie quotidienne, les adolescents se sont engagés dans deux heures de cours d'éducation physique à l'école et dans trois sessions d'entraînement supervisées de 40 minutes par semaine ^{264, 265}. Une séance était dédiée à une remise en forme (programme cardiovasculaire et musculaire), une autre était axée sur la natation et la dernière session était consacrée à une marche continue de 30 minutes ^{264, 265}. Ces séances étaient supervisées par des professionnels qualifiés ^{264, 265}. Après dix mois d'intervention, ils ont démontré une diminution de la capacité d'efflux du cholestérol dans le groupe témoin (p = 0,05) et une augmentation dans le groupe intervention (p = 0,08) ²⁶⁴. Conséquemment, la capacité d'efflux de cholestérol des particules HDL était significativement plus élevée dans le groupe intervention comparativement au groupe témoin (p = 0,007) ²⁶⁴. Ils rapportent également une corrélation entre le changement de la capacité d'efflux du cholestérol et le changement de la fonction endothéliale (r = 0,56; p = 0,035) ²⁶⁴. De plus, ils ont observé une augmentation de l'activation eNOS ²⁶⁴. Le changement dans l'activité eNOS est corrélé avec le changement de la fonction endothéliale ²⁶⁴. Selon les auteurs, ces effets peuvent contribuer à améliorer la fonction endothéliale chez les jeunes ayant un surplus pondéral ²⁶⁴.

2.7.2 Impact d'interventions pharmacologiques sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL

De plus en plus, on se questionne sur les effets bénéfiques des traitements pharmacologiques sur les concentrations de cholestérol HDL ²⁶⁶. En effet, suite à de récents échecs thérapeutiques visant l'augmentation de la concentration du cholestérol HDL ^{228, 230, 231}, l'attention est portée sur le métabolisme et la fonctionnalité des particules HDL comme nouvelles cibles thérapeutiques afin de protéger contre les MCV ²⁶⁶⁻²⁶⁸. À ce jour, plusieurs approches pharmacologiques sont en cours de développement ²⁶⁸. Plusieurs études ont évalué l'effet d'une médication (telles les statines, les niacines, les fibrates et les inhibiteurs de CETP) sur la capacité d'efflux du cholestérol ^{221, 269-284}. En ce sens, les traitements aux statines semblent avoir un impact minimal ^{273, 281, 283}, voir une diminution sur capacité d'efflux du cholestérol ^{277, 279, 284}. En revanche, chez les sujets atteints du DT2, Triolo et al. ²⁸¹ ont démontré que la Simvastatine a provoqué une augmentation de 14 % sur la capacité d'efflux du cholestérol. Franceschini et al. ²⁸³ ont observé une amélioration significative de la capacité d'efflux médié par le récepteur SR-B1 et une tendance à l'augmentation de l'efflux médié par l'ABCA1. Quant à eux, Nicholls et al. ²⁷⁷ et Ronsein et al. ²⁷⁹ suggèrent une diminution de la capacité d'efflux totale et de celle médiée par l'ABCA1. Le traitement aux niacines a un effet minime et dans les études où on observe un changement dans la capacité d'efflux, les auteurs rapportent un lien direct avec le changement dans la concentration du cholestérol HDL ^{272, 276, 279, 282}. Le traitement d'inhibiteurs de CETP semble entraîner une augmentation de l'efflux médié par le récepteur SR-B1 et l'ABCG1, et un impact modeste sur l'ABCA1 ^{270, 277, 278, 280, 285}. Dans leur étude, Ray et al. ²⁷⁸ rapportent que l'augmentation de la capacité d'efflux totale avec le dalcetrapib (inhibiteur de CETP) était corrélée avec l'augmentation de la concentration du cholestérol HDL et d'apo A-I. Certaines autres approches pharmacologiques visent à augmenter les concentrations sériques des particules HDL par infusion de particules HDL reconstituées (HDLr) ^{221, 266-268}. L'une d'entre elles utilise l'apo A-I_{milano} recombinant (apo A-I_m) ^{221, 266-268}. La mutation apo A-I_m est généralement associée à un risque réduit de MCV ^{221, 266, 268, 286}. D'autres HDLr ont également été étudiés tels le CSL-111 et CSL-112 ^{221, 266-268}. Dans la même optique, l'utilisation de particules HDL autologues délipidées par perfusion intraveineuse est une nouvelle cible thérapeutique d'intérêt ^{221, 266-268}. D'autres traitements pharmacologiques ciblent la régulation des différentes étapes du transport inverse du cholestérol ²⁶⁶⁻²⁶⁸. Parmi celles-ci, il y a l'incorporation soit de peptides mimétiques de l'apo A-I ou de peptides synthétiques ATI-5261 dans le but d'imiter la fonctionnalité de l'apo A-I ²⁶⁶⁻²⁶⁸. Il y a le *ReserveLogix-208* (RVX-208) qui est une petite molécule permettant l'augmentation de la synthèse endogène d'apo A-I ^{221, 266, 268}. D'une autre part, les facteurs de transcription nucléaires agonistes (*synthetic liver X receptor* (LXR) et *synthetic farnesoid X receptor* (FXR)) semblent aussi avoir un potentiel thérapeutique dans la régulation du transport inverse du cholestérol ²⁶⁶⁻²⁶⁸. En effet, le LXR augmenterait l'expression des récepteurs ABCA1 et ABGA1 ^{266, 268, 287}, favoriserait l'efflux du cholestérol des macrophages, ainsi que l'excrétion intestinale du cholestérol HDL ^{266, 268, 288}. Pareillement, le FXR joue un rôle important dans la régulation du cholestérol ^{266, 268, 289}. De plus, de nouvelles approches touchant la modulation de l'activité

d'enzymes responsables du métabolisme des particules HDL (telles la lipase endothéliale et la LCAT) pourraient permettre d'augmenter la concentration du cholestérol HDL et d'améliorer le transport inverse du cholestérol, respectivement ²⁶⁶⁻²⁶⁸. Or, toutes ces nouvelles stratégies thérapeutiques potentielles sur la fonctionnalité des particules HDL, sur la progression des MCV et de l'athérosclérose demeurent à l'étape préclinique ^{266, 268}.

2.8 Conclusion

Enfin, la particule HDL est très hétérogène et il est maintenant évident que ses propriétés antiathérogènes réduisent le risque de MCV ²⁴⁻²⁶. L'un de ses rôles principaux est le transport inverse du cholestérol ²⁴⁻²⁶. Depuis longtemps, des études ont démontré qu'une faible concentration de cholestérol HDL est associée à une augmentation du risque de maladies coronariennes ^{25, 26, 28, 29, 33, 217}. Toutefois, des études récentes ont démontré que la fonctionnalité des particules pourrait être un meilleur marqueur pour les MCV ³⁶⁻³⁹. Cependant, il existe certains facteurs pouvant entraîner un dysfonctionnement des particules HDL, parmi ceux-ci, il y a l'obésité et les problèmes associés ^{20, 42, 236, 237}. En effet, quelques études ont rapporté que les personnes obèses ont une diminution de la fonctionnalité des particules HDL comparativement aux personnes ayant un poids santé ^{20, 42, 236, 237}. Il est bien reconnu que l'activité physique augmente la concentration de cholestérol HDL et que les interventions axées sur le mode de vie ont un impact positif sur le poids et le profil lipidique ²⁴⁶⁻²⁴⁹. Cependant, il y a peu d'études qui ont évalué l'impact d'interventions multidisciplinaires sur la fonctionnalité des particules HDL tant chez l'adulte que chez les jeunes. Une étude réalisée auprès de femmes adultes et une autre réalisée auprès d'adolescents obèses démontrent qu'une intervention axée sur les habitudes de vie peut améliorer la capacité d'efflux du cholestérol ^{263, 264}. Enfin, en pharmacothérapie, certaines cibles thérapeutiques sont à l'étude ^{266, 268}. En somme, il devient important de développer et de mesurer les meilleurs marqueurs de la fonctionnalité des particules HDL afin de pouvoir orienter la prévention des MCV. De plus, de grandes études prospectives et cliniques devront être réalisées pour évaluer l'impact d'intervention multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL tant chez l'adulte que chez les adolescents.

Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses

3.1 Formulation des objectifs

Le présent article s'inscrit dans un projet de recherche plus vaste dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact d'un programme d'activité physique combiné à un programme d'évaluation et d'intervention multidisciplinaire (médecin, nutritionniste, kinésologue, infirmier, psychologue et travailleur social) dans la prise en charge de l'obésité chez l'adolescent.

Dans le cadre de ce mémoire, nous regardions l'impact d'une prise en charge multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL d'adolescents âgés de 11 à 16 ans présentant un surplus pondéral.

3.1.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de documenter l'impact d'un programme d'intervention multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL (principalement la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL) chez un groupe d'adolescents obèses âgés de 11 à 16 ans.

L'hypothèse reliée à cet objectif était que suite au programme d'intervention multidisciplinaire, on pouvait s'attendre à une amélioration de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL.

3.1.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer le lien entre les concentrations de cholestérol HDL et la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL chez un groupe d'adolescents obèses âgés de 11 à 16 ans.

L'hypothèse reliée à cet objectif était que suite au programme d'intervention multidisciplinaire, on pouvait observer une augmentation de la concentration du cholestérol HDL corrélée avec une augmentation de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL.

Chapitre 4 : IMPACT OF A 16-WEEK LIFESTYLE MODIFICATION PROGRAM ON HDL CHOLESTEROL EFFLUX CAPACITY IN OBESE ADOLESCENTS

Katherine Gagnon, M.Sc. (c) ¹, Benoit J. Arsenault, Ph.D.^{2,3}, Marjorie Boyer, M.Sc. ^{2,3}, Dominique Desrosiers, MD⁴, Johanne Harvey, MD, MPH^{4,5} and Patricia Blackburn, Ph.D.¹

¹Division of Kinesiology, Department of Health Sciences, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay (Québec), Canada;

²Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Quebec city (Québec), Canada;

³Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec City (Quebec), Canada;

⁴Clinique multidisciplinaire de l'adolescence, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-St-Jean, Saguenay (Québec), Canada;

⁵Department of Pediatrics, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec), Canada.

4.1 Résumé

Contexte : Des études ont suggéré qu'une réduction de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL peut être associée à un risque accru de maladie coronarienne. Cependant, seules quelques études ont évalué l'impact d'un programme de modification des habitudes de vie sur la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL chez les adolescents obèses. Méthodes : Vingt-neuf adolescents obèses (16 garçons et 13 filles) âgés de 11 à 16 ans ont été recrutés. Le but du programme était d'améliorer les habitudes alimentaires et le niveau d'activité physique. Au cours de l'étude, chaque sujet a été suivi par une équipe multidisciplinaire et a participé à trois séances d'activité physique par semaine pendant 16 semaines. Les données anthropométriques, les variables métaboliques et la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ont été mesurées au départ et à la fin de l'intervention. La capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL du sérum appauvri en apolipoprotéine B a été mesurée en utilisant des cellules de carcinome hépatocellulaire HepG2. Résultats : L'indice de masse corporelle (33,6 à 32,7 kg/m², $p < 0,0001$) et la circonférence de taille (102,4 à 100,5 cm, $p = 0,001$) ont été significativement réduits après le programme d'intervention de 16 semaines. Nous avons également trouvé une diminution significative des concentrations de triglycérides (1,28 à 1,04 mmol/L, $p = 0,02$) ainsi que du rapport cholestérol total/cholestérol HDL (4,42 à 3,91, $p = 0,0007$) alors que les taux de cholestérol HDL ont augmenté (1,03 à 1,14 mmol/L, $p = 0,002$). La capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL n'a pas été significativement modifiée après l'intervention. Cependant, les adolescents caractérisés par les plus grands changements dans les niveaux de cholestérol HDL induits par l'intervention ont montré une augmentation significative de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ($p = 0,03$). Enfin, les changements induits par l'intervention dans les taux de cholestérol HDL étaient significativement associés avec les changements dans la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ($p = 0,002$). Conclusion : Nous avons démontré qu'un programme structuré de modification des habitudes de vie conduit à des améliorations significatives au niveau du profil de risque cardiométabolique et de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL chez les adolescents obèses.

4.2 Abstract

Background: Studies have suggested that a reduced HDL cholesterol efflux capacity (CEC) may be associated with an increased risk of coronary heart disease. However, only few studies have evaluated the impact of a lifestyle modification program on HDL CEC in obese adolescents. **Methods:** Twenty-nine obese adolescents (16 boys and 13 girls) from 11 to 16 years of age were recruited. The aim of the lifestyle modification program was to improve eating habits and physical activity level. During the study, each subject, monitored by a multidisciplinary team, trained three times a week for 16 weeks. Anthropometric data, metabolic variables and HDL CEC were measured at the baseline and at the end of the intervention. CEC of apolipoprotein B-depleted serum was measured using HepG2 hepatocellular carcinoma cells. **Results:** Body mass index (33.6 to 32.7 kg/m², $p < 0.0001$) and waist circumference (102.4 to 100.5 cm, $p = 0.001$) were significantly reduced after the 16-week intervention program. We also found a significant decrease in triglyceride concentrations (1.28 to 1.04 mmol/L, $p = 0.02$) as well as in total cholesterol/HDL cholesterol ratio (4.42 to 3.91, $p = 0.0007$) whereas HDL cholesterol levels increased (1.03 to 1.14 mmol/L, $p = 0.002$). HDL CEC was not significantly modified after the intervention. However, adolescents characterized by the greatest intervention-induced changes in HDL cholesterol levels showed a significant increase in HDL CEC ($p = 0.03$). Finally, intervention-induced changes in HDL cholesterol levels were significantly associated with changes in HDL CEC ($p = 0.002$). **Conclusion:** We found that a structured lifestyle modification program lead to significant improvements in cardiometabolic risk profile and in HDL CEC in obese adolescents.

4.3 Introduction

Over the past three decades, the prevalence of overweight and obesity has almost tripled among youths ¹⁻³. In the United States, the prevalence of severe obesity is also rising ⁴. Obesity among youth has been associated with established markers of atherosclerosis such as carotid arterial wall stiffness and brachial artery endothelial dysfunction ⁵. Indeed, obesity is related with an unfavourable plasma lipoprotein-lipid profile, which included reduced plasma high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels when compared with non-obese adolescents⁶⁻¹⁰.

Studies have shown an inverse relationship between HDL cholesterol levels and the risk of coronary heart disease ¹¹⁻¹⁵. Anti-atherogenic properties of HDL particles are mainly attributable to their CECs ¹⁶⁻¹⁸. CECs represent the ability to remove excess cholesterol from peripheral tissues to the liver for disposal or reused ¹⁶⁻¹⁸. Recently, studies have questioned the association between HDL cholesterol concentrations and CVD ¹⁷⁻¹⁹. These results suggest that the protective role of HDL cholesterol would not be only related to the concentration, but more to the CECs of HDL particles ^{17, 19, 20}. Indeed, several studies have reported an association between the CECs and CVD ²⁰⁻²³.

Studies have demonstrated that obesity could impact CECs of HDL particles^{8, 24, 25}. Sasahara et al. ²⁵ demonstrated an inverse correlation between body mass index (BMI) and the overall CEC. Liu et al. ²⁴ also reported that obese patients had lower concentrations of HDL cholesterol and a reduced CECs compared with non-obese patients. However, very few studies have addressed this issue in the context of obesity in adolescents. Indeed, to the best of our knowledge only two studies have evaluated the impact of obesity management on the CECs of HDL particles ^{26, 27}. In this regard, Wesnigk et al. ²⁷ have shown a significant improvement in the CECs of HDL particles following a lifestyle program. This latter study gives way to further ones allowing a better understanding of the impact of a multidisciplinary intervention program on the CECs of HDL particles of overweight adolescents. Thus, the aim of this study was to evaluate the impact of a 16-week lifestyle modification program on HDL CECs in obese adolescents.

4.4 Material and methods

4.4.1 Characteristics of subjects involved

This study was conducted on a sample of 29 adolescents (16 boys and 13 girls) aged 11 – 16 years (average age \pm SD: 14.0 \pm 1.6 years). All adolescents were classified as obese according to World Health Organization (WHO) growth charts for Canada ²⁸. Participants and parents (or tutor) gave their written consent to participate in the study, which was approved by the Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-St-Jean Ethics Committee.

4.4.2 Lifestyle intervention program

All study adolescents completed a 16-week lifestyle intervention program aiming to improve nutritional and physical activity habits. Each subject was followed and evaluated by a multidisciplinary team (pediatrician, nurse, social worker, psychologist, registered dietician and kinesiologist) and frequency of the one-to-one visits was once a month for each professional. During the study, adolescents had to train three sessions per week and the exercise program focused on endurance type activities (cycling or running). Training sessions during the first two weeks began at a heart rate associated with 55 % of their maximum heart rate (measured during maximal treadmill test) for 30 minutes. Either duration or intensity was then increased each 2 weeks until the 12th week of training, when adolescents exercised at the heart rate associated with 70 % of their initial maximum heart rate for 50 minutes. All adolescents were also asked to increase daily energy expenditure. This was then maintained during the last 4 weeks of training. All training sessions were performed in group and supervised by kinesiologists. Nutritional recommendations aimed at improving dietary quality. Physical and metabolic variables were measured at the baseline and at the end of the study.

4.4.3 Anthropometric measurements

Waist circumference, body weight and height were measured according to the procedures recommended during the Airlie Conference ²⁹. BMI was calculated in kilogram per metre square and interpreted according to WHO growth charts for Canada ²⁸.

4.4.4 Plasma lipoprotein-lipid measurements

After a 12-hour overnight fast, blood samples were collected. Total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels were measured in plasma with a Technicon RA-500 analyzer (Bayer Corporation Inc., Tarrytown, NY) ³⁰. HDL cholesterol was measured in the supernatant after precipitation of apolipoprotein (apo) B-containing lipoproteins with dextran sulphate and magnesium chloride ^{31,32}. Total apo B concentrations were

measured by nephelometric method using polyclonal antibodies on the Behring BN-ProSpect (Dade-Behring, Marburg, Germany).

4.4.5 *Fasting glucose and insulin levels*

Fasting plasma glucose was enzymatically measured ³³, whereas fasting plasma insulin was assessed by radioimmunoassay with polyethylene glycol separation ³⁴.

4.4.6 *HDL cholesterol efflux capacity*

CEC of apo B-depleted serum was measured using HepG2 hepatocellular carcinoma cells. Briefly, cells were plated and incubated in EMEM media containing 1 % bovine growth serum and 2 μ Ci of ³H-cholesterol per millilitre for 24 hours. Cells were then equilibrated for 16 to 18 hours in EMEM containing 0.2% endotoxin-free, low free fatty acids bovine serum albumin. Subsequently, cells were incubated with efflux medium containing 2.8 % apo B-depleted serum of study participants for 4 hours. Media were then collected and cells were harvested in NaOH 0.5 N. Liquid scintillation counting was used to measure the efflux of radio labelled ³H-cholesterol from the cells. CEC was calculated by the following formula: [Cpm in media/(Cpm in media + Cpm in cell lysates)]. CEC was also measured in serum-free media, as previously described ³⁵. The latter was subtracted from cholesterol efflux capacities using sera from the study participants. A control sample of plasma from healthy volunteers was also used in each plate. All assays were performed in triplicate and the pre-intervention and post-intervention measurements of each study participant were measured on the same plate.

4.4.7 *Statistical analysis*

Paired *t*-tests were used to examine the significance of the changes in physical and metabolic variables as well as in HDL CEC (Table 4 and Figure 6). In Figure 6, adolescents were classified into two groups according to the 50th percentile values of intervention-induced changes in HDL cholesterol levels (≤ 0.07 mmol/L or > 0.07 mmol/L). In Figures 4 and 5, relationship between variables was evaluated using Spearman correlation coefficients. In all analyses, a *p*-value equal to or below 0.05 was considered significant. The data were analyzed using the statistical package program SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

4.5 Results

Table 4 shows physical characteristics and fasting cardiometabolic risk profile from the sample of 29 adolescents at baseline and after the intervention. All study participants were obese and were characterized by abdominal obesity. Indeed, adolescents had a waist circumference at or above the threshold proposed for abdominal obesity in adults (≥ 88 cm in women and ≥ 102 cm in men)³⁶. In addition, triglyceride levels were fairly high and HDL cholesterol concentrations were low. BMI (33.6 to 32.7 kg/m², $p < 0.0001$) and waist circumference (102.4 to 100.5 cm, $p = 0.001$) were significantly reduced after the 16-week intervention program. A significant decrease was also found in triglyceride concentrations (1.28 to 1.04 mmol/L, $p = 0.02$), in LDL cholesterol levels (2.77 to 2.55 mmol/L, $p = 0.003$) as well as in total cholesterol/HDL cholesterol ratio (4.42 to 3.91, $p = 0.0007$). The average increase in HDL cholesterol levels was of $+ 0.11 \pm 0.17$ mmol/L ($p = 0.002$). Therefore, no significant change was found in average HDL CEC after the 16-week intervention program.

Figure 4 shows that there was a significant relationship between baseline HDL cholesterol levels and baseline HDL CEC ($r = 0.77$; $p < 0.0001$). We also observed a correlation between changes in HDL cholesterol levels and changes in HDL CEC (**Figure 5**). We found a significant association between changes in these two variables ($r = 0.55$; $p = 0.002$). However, no association has been found between changes in weight or in waist circumference, or in HDL CEC (data not shown).

In order to further explore the impact of intervention-induced changes in HDL cholesterol levels on exercise-induced changes in HDL CEC, adolescents were divided into two groups according to their changes in HDL cholesterol levels during the study. As previously mentioned, the 50th percentile value was selected for intervention-induced changes in HDL cholesterol levels (0.07 mmol/L). **Figure 6** shows intervention-induced changes in HDL CEC among adolescents classified by low ($\leq 50^{\text{th}}$ percentile) or high ($> 50^{\text{th}}$ percentile) changes in HDL cholesterol levels over the study. As illustrated, adolescents with low HDL cholesterol levels intervention-induced changes did not show an increased in HDL CEC. However, a significant improvement in HDL CEC after the intervention was observed among adolescents characterized by the highest intervention-induced changes in HDL cholesterol levels ($p = 0.03$).

4.6 Discussion

Several strategies are recommended to treat obesity. These strategies included physical activity, decreased sedentary behaviours, improved eating habits, and behavioural management³⁷⁻³⁹. Indeed, interventions that combine these approaches have beneficial effects on weight and several risk factors, including lipid profiles⁴⁰⁻⁴³. In our study, our lifestyle intervention resulted in a decrease in BMI, waist circumference, total cholesterol/HDL cholesterol ratio, and triglycerides, as well as a significant increase in HDL cholesterol levels. Several interventions studies with young people have shown an increase in HDL cholesterol concentrations, and demonstrate a decrease in triglycerides, LDL cholesterol and total cholesterol⁴⁰⁻⁴³.

Obesity influences HDL cholesterol levels, but also HDL CECs^{8, 25, 44, 45}. The reverse cholesterol transport is the main role of HDL particles¹⁶⁻¹⁸. The first step of the efflux capacity is the transfer of cholesterol to the HDL particle⁴⁶. The efflux of cholesterol by the HDL particles can be done by various mediators, inter alia, by the scavenger receptor class B type I (SR-BI)^{16, 18, 47, 48}. Hepatic SR-BI, promoting the binding of HDL particles to the cell membrane and acts on the selective internalization of cholesterol esters by the liver, is therefore considered a key receptor for HDL cholesterol clearance from plasma^{18, 48}. Recent studies demonstrate an inverse association between HDL CECs and the risk of developing CVD²⁰⁻²³. A recent study conducted in men with coronary artery disease demonstrates that, following a lifestyle intervention, increased HDL cholesterol and apo AI levels may be indicative of an increase in functional HDL particles concentration⁴⁹. In the present study, following the 16-week multidisciplinary program, there was no significant difference in the HDL CECs. However, HDL cholesterol levels were associated with HDL CEC. On the other hand, we note that the adolescents with low HDL cholesterol level intervention-induced changes did not increase their HDL CECs. However, among adolescents with high HDL cholesterol level intervention-induced changes, there was a significant improvement in HDL CECs after the intervention. In addition, we show a significant association between changes in HDL cholesterol levels and changes in HDL CEC. Two other studies also demonstrated the positive impact of a multidisciplinary intervention on HDL CECs^{27, 50}. It should be noted that in the study conducted with obese women, Lesna et al.⁵⁰ demonstrated no significant increase in CEC. However, they observed negative correlation between weight loss and HDL CEC⁵⁰. Authors concluded that it is necessary to lose more than 4 to 5 % of the body weight to observe a significant improvement in HDL CEC⁵⁰. Wesnigk et al.²⁷ conducted a study in obese adolescents randomized to either intervention group or usual care group (10 months of lifestyle intervention). The intervention program focused on changing lifestyle habits (included dietary restriction, supervised physical activity, and psychological support) and the usual care group focused only on caloric restriction and encouragement to participate in physical activity²⁷. The intervention resulted in a significant reduction in BMI and an increased in HDL CEC, whereas declined HDL CEC in usual care group

has been observed ²⁷. Thus, they found that changes in HDL CEC after 10 months was significantly higher in intervention group than usual care group ²⁷.

There were some limitations in our study. Firstly, small samples may be limiting. The number of participants (n = 29) was low. Also, this did not allow us to note significant differences between variations of various cardiometabolic parameters, hence the trends observed for certain parameters. Secondly, the short-term intervention program may also be another limitation. Indeed, the intervention program was over a period of 16 weeks, although 9 to 12 months are more efficient in several study to improve the cardiometabolic risk factor ³⁹. Thirdly, we have no control group, making it impossible to confirm a cause and effect of the intervention on the parameters studied.

Multidisciplinary care allowed the young people to have a global framework. Indeed, adolescents could receive advice from different health specialists (nutritionist, kinesiologist, psychologist, nurse) in order to have the best support in all spheres of lifestyle change. Results of this study suggest that a 16-week multidisciplinary intervention program can contribute to improving cardiometabolic risk profile and HDL CEC from hepatocytes in obese adolescents. In addition, changes in the HDL CEC are linked to changes in HDL cholesterol concentrations. In addition, our study is one of the first studies to focus on HDL CEC in the context of obesity in adolescents.

Acknowledgments

Dr. Arsenault holds a junior scholar award from the Fonds de recherche du Québec: Santé (FRQS). We would like to thank the participants, whose cooperation has made the study possible.

Table 4
Physical characteristics and fasting cardiometabolic risk profile of adolescents before and after the intervention

Variables	Baseline		Post intervention		<i>p</i>
Weight (kg)	90.9	± 19.8	90.2	± 19.9	0.27
Height (m)	1.64	± 0.10	1.66	± 0.10	< 0.0001
Body mass index (kg/m ²)	33.6	± 5.2	32.7	± 5.4	< 0.0001
Waist circumference (cm)	102.4	± 11.5	100.5	± 12.1	0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.25	± 1.17	4.16	± 1.07	0.57
LDL cholesterol (mmol/L)	2.77	± 0.90	2.55	± 0.92	0.003
HDL cholesterol (mmol/L)	1.03	± 0.25	1.14	± 0.33	0.002
Total cholesterol/HDL cholesterol	4.42	± 1.71	3.91	± 1.39	0.0007
Triglycerides (mmol/L)	1.28	± 0.57	1.04	± 0.56	0.02
Apolipoprotein B (g/L)	0.81	± 0.24	0.78	± 0.29	0.10
Fasting insulin (pmol/L)	120.2	± 42.9	116.6	± 46.8	0.06
Fasting glucose (mmol/L)	4.99	± 0.41	5.13	± 0.47	0.04
HDL cholesterol efflux capacity (%)	5.28	± 1.01	5.31	± 1.28	0.71

Values are means ± standard deviation.

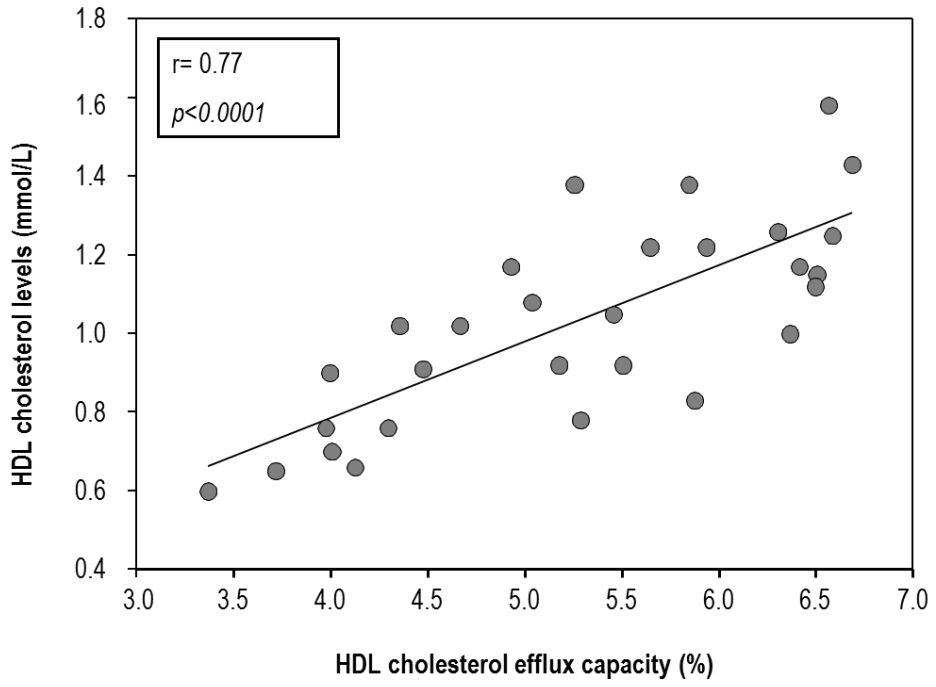


Figure 4.

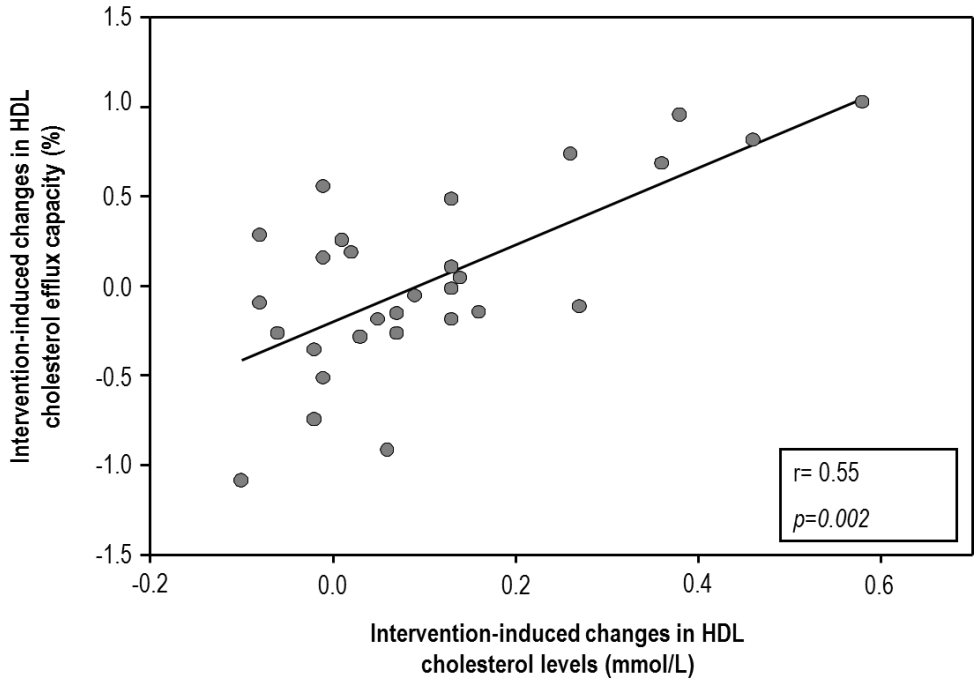


Figure 5.

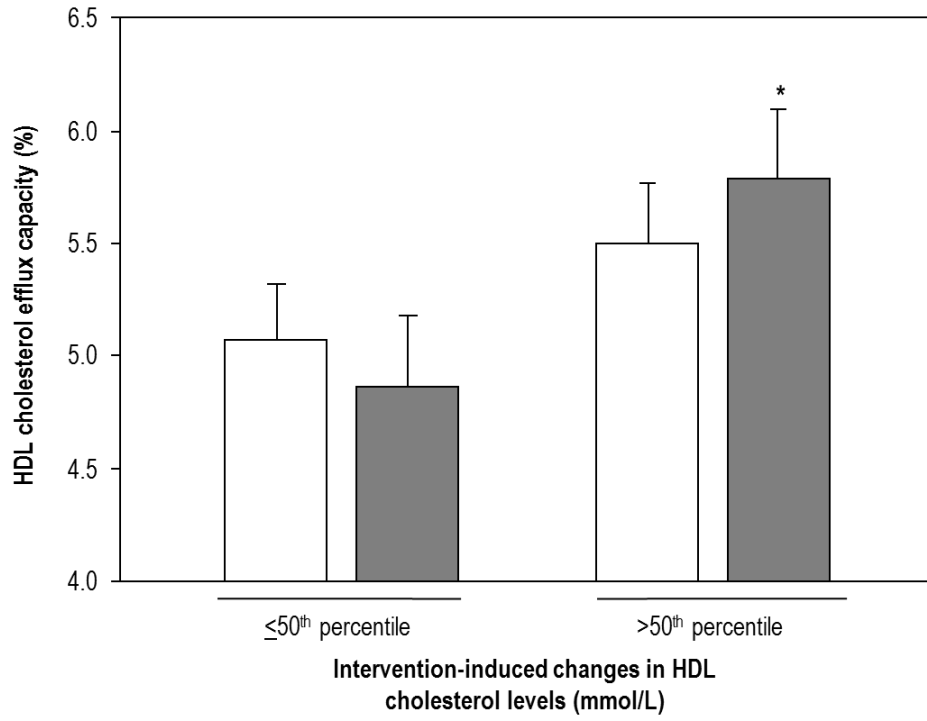


Figure 6.

Figure headings

Figure 4. Association between HDL cholesterol levels and HDL cholesterol efflux capacity among adolescents after the 16-week intervention.

Figure 5. Association between intervention-induced changes in HDL cholesterol levels and intervention-induced changes in HDL cholesterol efflux capacity among adolescents after the 16-week intervention.

Figure 6. Intervention-induced changes in HDL cholesterol efflux capacity in adolescents according to intervention-induced changes in HDL cholesterol levels (□ baseline; ■ post intervention). Data are means \pm standard errors of mean. (*) $p=0.0335$ different from HDL cholesterol efflux capacity at baseline.

References

1. Lamontagne P, Hamel D, Institut national de santé publique du Québec and Bureau d'information et d'études en santé des populations. *Surveillance du statut pondéral mesuré chez les jeunes du Québec : état de situation jusqu'en 2013*. Québec; 2016.
2. Ng Marie and al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384:766-781.
3. Organisation mondiale de la santé (OMS). (Février 2018). Obésité et surpoids : Principaux faits. provenant <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, Urbina EM, Ewing LJ and Daniels SR. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1689-1712.
5. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP and Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400-1404.
6. Peng DQ and Wang H. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10:176.
7. Rashid S and Genest J. Effect of Obesity on High-density Lipoprotein Metabolism**. *Obesity*. 2007;15:2875-88.
8. Zhang Y, McGillicuddy FC, Hinkle CC, O'Neill S, Glick JM, Rothblat GH and Reilly MP. Adipocyte Modulation of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Circulation*. 2010;121:1347-1355.
9. Mokha JS, Srinivasan SR, DasMahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J and Berenson GS. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics*. 2010;10:73-73.
10. Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H and Keikha M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *Journal Of Research In Medical Sciences: The Official Journal Of Isfahan University Of Medical Sciences*. 2015;20:294-307.
11. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, McEvoy JW, Herrington D, Blumenthal RS and Blaha MJ. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*. 2016;183:875-883.
12. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V and Fruchart JC. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
13. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S and Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986;256:2835-38.
14. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB and Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707 – 714.
15. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ and al. High-density lipoprotein and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
16. Camont L, Chapman MJ and Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2011;17:594-603.
17. Arora S, Patra SK and Saini R. HDL—A molecule with a multi-faceted role in coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2016;452:66-81.
18. Besler C, Lüscher TF and Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2012.
19. Movva R and Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem*. 2008;54:788-80.
20. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH and Rader DJ. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:127-135.

21. Ishikawa T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Nakajima T, Mutoh M and Ikewaki K. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a relevant predictor of atherosclerotic coronary disease. *Atherosclerosis*. 2015;242:318-322.
22. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD and Hazen SL. Paradoxical Association of Enhanced Cholesterol Efflux With Increased Incident Cardiovascular Risks. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33:1696-1705.
23. Saleheen D, Scott R, Javad S, Zhao W, Rodrigues A, Picataggi A, Lukmanova D, Mucksavage ML, Luben R, Billheimer J, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Khaw KT, Wareham N and Rader DJ. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3:507-513.
24. Liu Y, Siahmansur T, Schofield JD, Hama S, Yadav R, Adam S, France M, Kwok S, Donn R, Stevens A, Ho J, Ammori BJ, Syed A, Durrington PN and Soran H. Effects of obesity and bariatric surgery on HDL functionality and microvascular complications of obesity. 2016;252:e221-e222.
25. Sasahara T, Nestel P, Fidge N and Sviridov D. Cholesterol transport between cells and high density lipoprotein subfractions from obese and lean subjects. *Journal of lipid research*. 1998;39:544.
26. Matsuo Y, Oberbach A, Till H, Inge TH, Wabitsch M, Moss A, Jehmlich N, Völker U, Müller U, Siegfried W, Kanosawa N, Kurabayashi M, Schuler G, Linke A and Adams V. Impaired HDL function in obese adolescents: Impact of lifestyle intervention and bariatric surgery. *Obesity*. 2013;21:E687-E695.
27. Wesnigk J, Bruyndonckx L, Hoymans VY, De Guchtenaere A, Fischer T, Schuler G, Vrints CJ and Adams V. Impact of Lifestyle Intervention on HDL-Induced eNOS Activation and Cholesterol Efflux Capacity in Obese Adolescent. *Cardiology Research and Practice*. 2016;2016.
28. Dietitians of Canada, Canadian Paediatric Society, College of Family Physicians of Canada, Community Health Nurses of Canada and Canadian Pediatric Endocrine. WHO Growth Charts For Canada. 2014.
29. Lohman TG, Roche AF and Martorell R. Anthropometric standardization reference manuel, Champaign, IL, Human Kinetics Books. 1988.
30. Burstein M and Samaille J. Sur un dosage rapide du cholestérol lié aux beta-lipoprotéines du sérum. *Clin Chim Acta*. 1960;5:609-10.
31. Moorjani S, Dupont A, Labrie F and al. Increase in plasma high density lipoprotein concentration following complete androgen blockage in men with prostatic carcinoma. *Metabolism*. 1987;36:244-50.
32. Warnick GR, Benderson J and Albers JJ. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high- density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem*. 1982;28:1379-88.
33. Richterich R and Dauwalder H. Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method. *Schweiz Med Wochenschr*. 1971;101:615-18.
34. Desbuquois B and Aurbach GD. Use of polyethylene glycol to separate free and antibody- bound peptide hormones in radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;37:732-38.
35. Arsenault BJ and al. Evaluation Of Links Between High-Density Lipoprotein Genetics Functionality, and Aortic Valve Stenosis Risk In Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:457-62.
36. World Health Organisation (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on Obesity. 2000.
37. Baillet A, Romain A, Boisvert-Vigneault K, Audet M, Baillargeon J, Dionne I, Valiquette L, Chakra C, Avignon A and Langlois MF. Effects of Lifestyle Interventions That Include a Physical Activity Component in Class II and III Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10.
38. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164.
39. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Direction des communications et du transfert des connaissances. *Traitement de l'obésité des enfants et des adolescents en 1re et 2e ligne guide de pratique clinique*. Québec: INESSS, Direction des communications et du transfert des connaissances; 2012.

40. Ben Ounis O, Elloumi M, Amri M, Zbidi A, Tabka Z and Lac G. Impact of diet, exercise and diet combined with exercise programs on plasma lipoprotein and adiponectin levels in obese girls. *Journal of sports science & medicine*. 2008;7:437.
41. Kelishadi R, Malekahmadi M, Hashemipour M, Soghrati M, Soghrati M, Mirmoghtadaee P, Ghatrehsamani S, Poursafa P and Khavarian N. Can a Trial of Motivational Lifestyle Counseling be Effective for Controlling Childhood Obesity and the Associated Cardiometabolic Risk Factors? *Pediatrics & Neonatology*. 53:90-97.
42. Nemet D, Barkan S, Epstein Y, Friedland O, Kowen G and Eliakim A. Short- and long-term beneficial effects of a combined dietary-behavioral-physical activity intervention for the treatment of childhood obesity. *Pediatrics*. 2005;115:e443.
43. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM and Andler W. Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention. *American journal of clinical nutrition*. 2006;84:490-496.
44. Sasahara T, Yamashita T, Sviridov D, Fidge N and Nestel P. Altered properties of high density lipoprotein subfractions in obese subjects. *Journal of lipid research*. 1997:600-611.
45. Zhou H, Shiu SW, Wong Y and Tan KC. Impaired serum capacity to induce cholesterol efflux is associated with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2009;6:238-243.
46. Rothblat GH and Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Current opinion in lipidology*. 2010;21:229-238.
47. Camont L, Chapman J and Kontush A. Functionality of HDL particles: Heterogeneity and relationships to cardiovascular disease. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2011;3:258-266.
48. Gauthier T, Masson D and Lagrost L. Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL). *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2011;3:267-275.
49. Boyer M, Lévesque V, Poirier P, Marette A, Mitchell PL, Mora S, Mathieu P, Després JP, Larose E and Arsenault BJ. Longitudinal Changes in Cholesterol Efflux Capacities in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Lifestyle Modification Therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7.
50. Lesná I, Suchánek P, Kovár J and Poledne R. Life Style Change and Reverse Cholesterol Transport in Obese Women. *Physiological Research*. 2009;58:S33-8.

Conclusion générale

Il est bien reconnu que l'obésité chez les enfants et les adolescents est un problème mondial ^{1, 2, 290}. On parle maintenant de pandémie. Or, les mauvaises habitudes de vie, telle une mauvaise alimentation et un mode de vie sédentaire contribuent au surpoids et à l'obésité ². L'excès de poids n'est pas sans conséquence, il favorise le développement de différentes conditions métaboliques et psychologiques défavorables. En effet, les jeunes en surplus de poids sont plus à risque de développer de l'hypertension, des dyslipidémies, de la résistance à l'insuline, un syndrome métabolique et même un DT2 ^{10-12, 15}. En plus des complications métaboliques, certains adolescents obèses ont souvent une faible estime de soi, une qualité de vie réduite et sont plus susceptibles d'avoir des symptômes d'anxiété et de dépression ^{10, 13, 14, 16-19, 150-152}. À plus long terme, on observe aussi une persistance du surpoids, une morbidité plus importante ainsi qu'un taux de mortalité accru à l'âge adulte ¹⁰. La prévention et le traitement de l'obésité infantile sont donc importants. Dans le traitement de l'obésité, plusieurs études ont rapporté que les interventions multidisciplinaires incluant une approche nutritionnelle, la pratique d'activité physique et une approche de gestion du comportement étaient les plus efficaces ¹⁰.

L'obésité chez les jeunes peut être associée à plusieurs altérations métaboliques, tel qu'un profil lipidique défavorable, pouvant conduire au développement de MCV ^{11, 12, 15}. En effet, les jeunes atteints d'obésité abdominale sont plus à risque d'avoir des concentrations élevées de cholestérol total, de TG et des niveaux faibles de cholestérol HDL comparativement à des jeunes ayant un poids santé ^{104, 106}. L'obésité est également associée à une diminution de la capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL ^{20, 42, 236, 237}. Ainsi, certaines études ont démontré que la fonctionnalité des particules HDL était inversement associée au risque de MCV ³⁶⁻³⁹. Toutefois, très peu d'études se sont intéressées à ce sujet chez l'adolescent dans le contexte d'obésité. Seul, Wesnigk et al. ²⁶⁴ ont étudié l'impact d'une intervention touchant le mode de vie sur la fonctionnalité des particules de cholestérol HDL chez des adolescents obèses.

Dans le cadre de ce mémoire, nous regardions l'impact d'une prise en charge multidisciplinaire sur la fonctionnalité des particules HDL d'adolescents en surplus pondéral. Suite au programme d'intervention de 16 semaines, nous avons pu observer que le profil de risque cardiométabolique s'était amélioré. La capacité d'efflux des particules de cholestérol HDL s'était aussi améliorée chez les adolescents qui avaient augmenté leurs concentrations de cholestérol HDL.

En conclusion, les mécanismes entourant la dysfonction des particules HDL dans le contexte d'obésité ne sont pas encore totalement bien compris. Ainsi, d'autres études seront nécessaires pour éclaircir ceci. Il serait

également intéressant d'évaluer l'impact des changements dans la capacité aérobie et dans le tissu adipeux viscéral sur la fonctionnalité des particules HDL. En effet, il est bien reconnu que la pratique régulière d'activité physique a un effet positif sur le cholestérol HDL et les TG. De plus, l'optimisation de la prise en charge de l'obésité en particulier chez les jeunes est cruciale. L'alimentation, l'activité physique et la gestion du comportement sont des pierres angulaires du traitement de l'obésité. Ainsi, il serait primordial de développer davantage de programmes en prévention incluant ces trois approches afin d'entraîner les jeunes et leur famille à adopter un mode de vie sain. De plus, l'implication des écoles et du gouvernement serait importante afin d'implanter des programmes préventifs et de modifier l'environnement dans le but de favoriser, de promouvoir et d'encourager une saine alimentation et un mode de vie actif. L'adoption de saines habitudes de vie durant l'enfance ou l'adolescence augmente les chances de les garder à l'âge adulte, et ainsi de devenir un adulte actif et en santé.

Annexe 1 : Courbe de croissance de l'OMS pour les garçons.

NORMES DE CROISSANCE DE L'OMS POUR LE CANADA

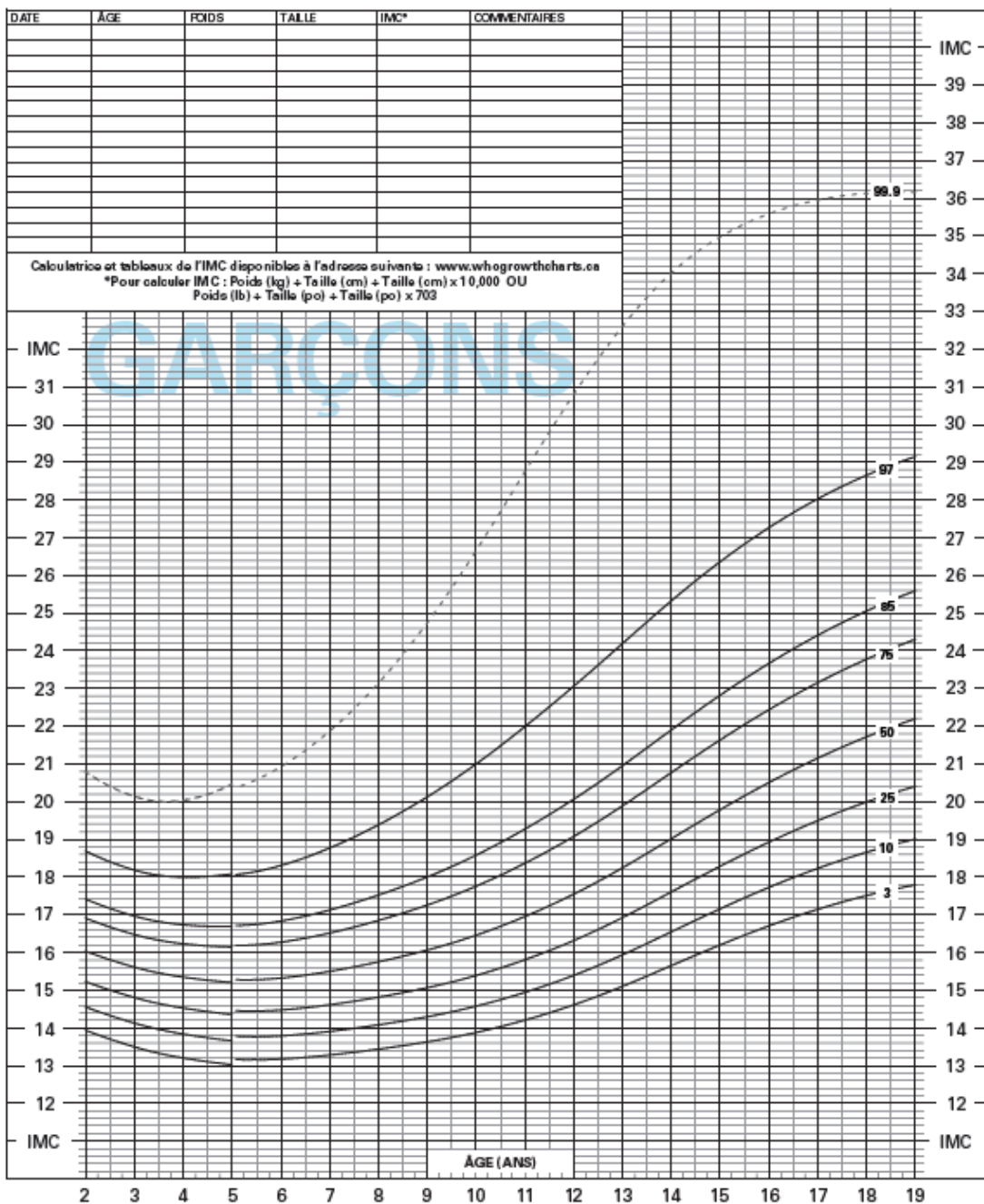


2-19 ANS : GARÇONS

Percentiles : indice de masse corporelle pour l'âge

NOM : _____

DDN : _____ DOSSIER N° _____



SOURCE : D'après les normes de croissance de l'enfant (2006) et les références de l'OMS (2007). Il s'agit d'une adaptation pour le Canada par la Société canadienne de pédiatrie, le Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique, le Collège des médecins de famille du Canada, l'Association canadienne des infirmières et des infirmiers en santé communautaire et Les diététistes du Canada.
 © Dietitians of Canada, 2014. La charte peut être reproduite (c.-à-d. sans changement) à des fins exclusivement non commerciales. www.whogrowthcharts.ca

Annexe 1 : Courbe de croissance de l'OMS pour les filles.

NORMES DE CROISSANCE DE L'OMS POUR LE CANADA

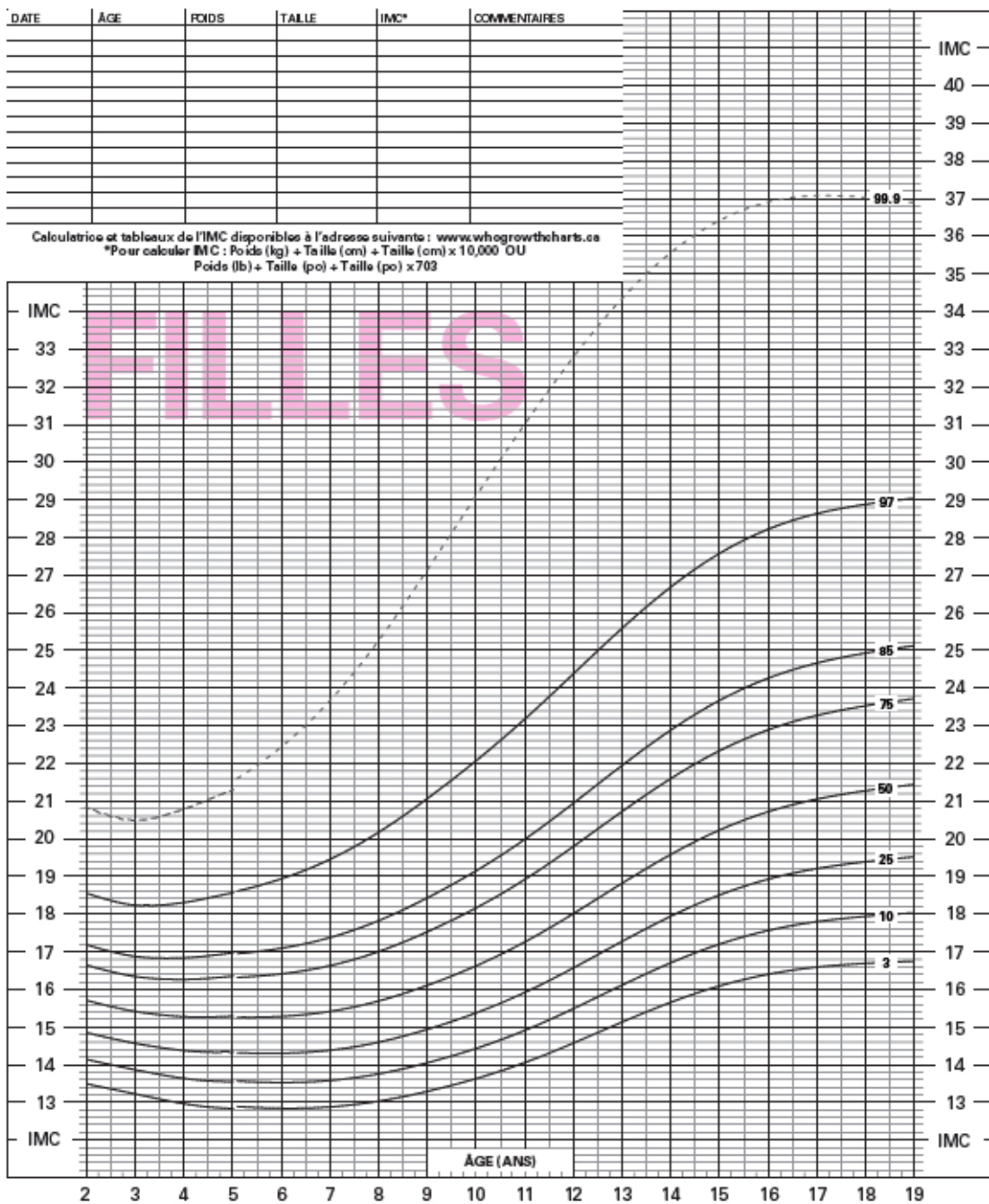


2-19 ANS : FILLES

Percentiles : indice de masse corporelle pour l'âge

NOM : _____

DDN : _____ DOSSIER N° _____



SOURCE : D'après les normes de croissance de l'enfant (2006) et les références de l'OMS (2007). Il s'agit d'une adaptation pour le Canada par la Société canadienne de pédiatrie, le Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique, le Collège des médecins de famille du Canada, l'Association canadienne des infirmières et des infirmiers en santé communautaire et Les diététistes du Canada.
 © Diététistes du Canada, 2014. La charte peut être reproduite (c.-à-d. sans changement) à des fins exclusivement non commerciales. www.whogrowthcharts.ca

Annexe 3 : Les approches ou méthodes possibles dans la prise en charge de l'obésité selon différents guides pratiques ¹⁰.

Approches nutritionnelles :

- Favoriser une alimentation saine et équilibrée :
 - Axer sur de saines habitudes alimentaires et
 - Dont la teneur en calories correspond aux besoins physiologiques,
- Régime de type Stop Light/Traffic Light.

Réduction de la sédentarité :

- Limiter à un maximum de deux (2) heures par jour le temps d'écran.

Pratique d'activité physique :

- Favoriser l'intégration d'activité physique dans des activités de tous les jours (mode de vie actif) :
 - Favoriser les activités qui amènent du plaisir au jeune,
 - Viser un minimum de 60 minutes d'activité physique d'intensité modérée quotidiennement,
 - Assurer l'inclusion d'exercices d'endurance (aérobie) et de résistance (musculature),
 - Adapter les activités aux capacités physiques et schéma corporel du jeune

Gestion du comportement :

- Utiliser ou enseigner une variété de techniques particulières dont :
 - l'établissement d'objectifs comportementaux réalistes,
 - le monitoring des comportements et de l'atteinte des objectifs,
 - la gestion des stimuli,
 - l'identification des barrières personnelles,
 - l'utilisation de récompenses,
 - la résolution de problèmes,
 - la prévention des rechutes,
 - la planification pour faire face aux imprévus.
- Intervenir ou soutenir les rôles parentaux et le fonctionnement familial :
 - Faciliter l'établissement d'un horaire quotidien stable (repas en famille et sommeil),
 - Développer les habiletés parentales,
 - Développer et renforcer des modèles de rôle sains,
 - Faciliter le style parental « démocratique ».

Références

1. Ng Marie and al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384:766-781.
2. Organisation mondiale de la santé (OMS). (Février 2018). Obésité et surpoids : Principaux faits. provenant <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Lamontagne P, Hamel D, Institut national de santé publique du Québec and Bureau d'information et d'études en santé des populations. *Surveillance du statut pondéral mesuré chez les jeunes du Québec : état de situation jusqu'en 2013*. Québec; 2016.
4. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK and Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311:806-814.
5. Olds T and et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing : data from nine countries. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6:342-360.
6. Roberts KC, Shields M, de Groh M, Aziz A and Gilbert JA. L'embonpoint et l'obésité chez les enfants et les adolescents : résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé de 2009 à 2011. *Rapports sur la santé*. 2012;23:3-7.
7. Rokholm B, Baker JL and Sorensen TIA. The levelling off of the obesity epidemic since the year 1999 - a review of evidence and perspectives. *Obesity Reviews*. 2010;11:835-46.
8. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, Urbina EM, Ewing LJ and Daniels SR. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1689-1712.
9. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM and Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA*. 2010;303:242-249.
10. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Direction des communications et du transfert des connaissances. *Traitement de l'obésité des enfants et des adolescents en 1re et 2e ligne guide de pratique clinique*. Québec]: INESSS, Direction des communications et du transfert des connaissances; 2012.
11. Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH and Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit: executive summary. *Circulation*. 2009;119:2114-2123.
12. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS and Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *The Journal Of Pediatrics*. 2007;150:12-17.e2.
13. Gouveia MJ, Frontini R, Canavarro MC and Moreira H. Quality of life and psychological functioning in pediatric obesity: the role of body image dissatisfaction between girls and boys of different ages. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2014;23:2629.
14. Morrison KM, Shin S, Tarnopolsky M and Taylor VH. Association of depression & health related quality of life with body composition in children and youth with obesity. *Journal of Affective Disorders*. 2015;172:18-23.
15. Nadeau KJ, Maahs DM, Daniels SR and Eckel RH. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8:513-525.
16. Opel N, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Heindel W, Kugel H, Arolt V and Dannlowski U. Obesity and major depression: Body-mass index (BMI) is associated with a severe course of disease and specific neurostructural alterations. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:219-226.
17. Rofey DL, Kolko RP, Iosif A-M, Silk JS, Bost JE, Feng W, Szigethy EM, Noll RB, Ryan ND and Dahl RE. A Longitudinal Study of Childhood Depression and Anxiety in Relation to Weight Gain. *Child Psychiatry and Human Development*. 2009;40:517-526.
18. Tevie J and Shaya F. Association between mental health and comorbid obesity and hypertension among children and adolescents in the US. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;24:497-502.
19. Wang F, Wild TC, Kipp W, Kuhle S and Veugelers PJ. The influence of childhood obesity on the development of self-esteem. *Health reports*. 2009;20:21.

20. Zhang Y, McGillicuddy FC, Hinkle CC, O'Neill S, Glick JM, Rothblat GH and Reilly MP. Adipocyte Modulation of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Circulation*. 2010;121:1347-1355.
21. Peng DQ and Wang H. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10:176.
22. Rashid S and Genest J. Effect of Obesity on High-density Lipoprotein Metabolism**. *Obesity*. 2007;15:2875-88.
23. Link JJ, Rohatgi A and de Lemos JA. HDL Cholesterol: Physiology, Pathophysiology, and Management. *Current Problems in Cardiology*. 2007;32:268-314.
24. Arora S, Patra SK and Saini R. HDL—A molecule with a multi-faceted role in coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2016;452:66-81.
25. Camont L, Chapman MJ and Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2011;17:594-603.
26. Camont L, Chapman J and Kontush A. Functionality of HDL particles: Heterogeneity and relationships to cardiovascular disease. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2011;3:258-266.
27. Gauthier T, Masson D and Lagrost L. Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL). *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2011;3:267-275.
28. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB and Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. . *Am J Med*. 1977;62:707 – 714.
29. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ and al. High-density lipoprotein and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
30. Gordon DJ and Rifkind B. High-density lipoproteins— the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989;321:1311-6.
31. Movva R and Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem*. 2008;54:788-80.
32. Boekholdt MS, Arsenault JB, Hovingh KG, Mora RS, Pedersen CT, Larosa AJ, Welch MKMA, Amarenco RP, Demicco MD, Tonkin AA, Sullivan JD, Kirby NA, Colhoun BH, Hitman RG, Betteridge MD, Durrington MP, Clearfield JPM, Downs JPJ, Gotto JPA, Ridker JPP and Kastelein JPJ. Levels and Changes of HDL Cholesterol and Apolipoprotein A-I in Relation to Risk of Cardiovascular Events Among Statin-Treated Patients: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2013;128:1504-1512.
33. Di Angelantonio , E. NS, P. Perry , S. Kaptoge , K. K. Ray , A. Thompson , A. M. Wood , S. Lewington , N. Sattar , C. J. Packard and et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993 – 2000.
34. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, McEvoy JW, Herrington D, Blumenthal RS and Blaha MJ. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*. 2016;183:875-883.
35. Besler C, Lüscher TF and Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2012.
36. Ishikawa T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Nakajima T, Mutoh M and Ikewaki K. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a relevant predictor of atherosclerotic coronary disease. *Atherosclerosis*. 2015;242:318-322.
37. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH and Rader DJ. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364:127-135.
38. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD and Hazen SL. Paradoxical Association of Enhanced Cholesterol Efflux With Increased Incident Cardiovascular Risks. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33:1696-1705.
39. Saleheen D, Scott R, Javad S, Zhao W, Rodrigues A, Picataggi A, Lukmanova D, Mucksavage ML, Luben R, Billheimer J, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Khaw KT, Wareham N and Rader DJ. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3:507-513.

40. Autran D, Guerci B, Paul J-L, Moulin P, VergS B, Durlach V and Girard-Globa A. Basal and postprandial serum-promoted cholesterol efflux in normolipidemic subjects: Importance of fat mass distribution. *2001;50:1330-1335.*
41. Liu Y, Siahmansur T, Schofield JD, Hama S, Yadav R, Adam S, France M, Kwok S, Donn R, Stevens A, Ho J, Ammori BJ, Syed A, Durrington PN and Soran H. Effects of obesity and bariatric surgery on HDL functionality and microvascular complications of obesity. *2016;252:e221-e222.*
42. Sasahara T, Nestel P, Fidge N and Sviridov D. Cholesterol transport between cells and high density lipoprotein subfractions from obese and lean subjects. *Journal of lipid research.* 1998;39:544.
43. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horváth T, Doerries C, Heinemann M, Flemmer S, Markowski A, Manes C, Bahr MJ, Haller H, von Eckardstein A, Drexler H and Landmesser U. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation.* 2010.
44. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 4:S164.
45. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Obesity update. 2014.
46. Agence de la santé publique du Canada. Quel est l'état de santé des canadiens? Analyse des tendances relatives à la santé des canadiens du point de vue des modes de vie sains et des maladies chroniques. 2016.
47. Lamontagne P. Poids corporel chez les jeunes québécois : de 1978 à 2008. Montréal: Institut national de santé publique du Québec, Présentation le 10 mars 2010 aux Journées annuelles de santé publique de 2009 (reportées en 2010); 2010.
48. Lamontagne P and Hamel D. *Le poids corporel chez les enfants et adolescents du Québec : de 1978 à 2005.* Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2009.
49. Direction générale de la santé publique, Ministère de la santé et des services sociaux, Fortin D, Godin M and Gosselin J-C. *La santé des jeunes du secondaire au Québec : Santé physique et habitudes de vie.* Québec, Qué.]: Direction des communications, Ministère de la santé et des services sociaux; 2012.
50. Garnett SP, Baur LA and Cowell C.T. The prevalence of increases central adiposity in Australian school children 1985 to 2007. *Obes Rev.* 2011;12:887-896.
51. Griffiths C, Gately P, Marchant PR and Cooke C.B. A five year longitudinal study investigating the prevalence of childhood obesity : comparaison of BMI and waist circumference. *Public Health.* 2013;127:1090-1096.
52. Li C, Ford ES, Mokdad AH and Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:e1390-1398.
53. McCarthy HD, Ellis SM and Cole T.J. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years : cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ.* 2003;326:624.
54. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR and Berenson G.S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents : the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:308-317.
55. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment.* Second edition, New York, Oxford University Press; 2005.
56. Pouliot M-C, Després J-P, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A and Lupien P.J. Waist circumference and abdominal sagittal diameter : best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-468.
57. World Health Organisation (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on Obesity. 2000.
58. Must A and Anderson SE. Childhood obesity: Definition, classification and assessment. Dans : Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH, réd. *Clinical obesity in adults and children.* 2e éd. Oxford, Royaume-Uni : Blackwell Publishing. 2005:215-30.
59. Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'épidémie d'obésité expose des millions de personnes à d'autres maladies. Communiqué OMS/46. Genève, Suisse : OMS. 1997.

60. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Dixième révision. CIM-10, Édition 2008. Genève, Suisse : OMS. 2009.
61. National Institutes of Health (NIH). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. 1998.
62. Institute of Medicine (IOM). *Weighing the options: Criteria for evaluating weight-management programs*: National Academy Press; 1995.
63. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM and Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children summary. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;176:S1.
64. Santé Canada and Agence de la santé publique du Canada. Obésité. *Votre santé et vous*. 2006.
65. Santé Canada. *Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes (Santé Canada, no H49-179 / 2003F au catalogue)*. Ottawa; 2003.
66. Pischon T and et al. General and abdominal adiposity and risk of death in europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105-2120.
67. Santé Canada. Questions et réponses à l'intention du public. *Archivée-Lignes directrices pour la classification du poids chez les adultes*.
68. Shields M and Tremblay MS. Canadian childhood obesity estimates based on WHO, IOTF and CDC cut-points. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5:265-73.
69. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF and Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital and health statistics Series 11, Data from the national health survey*. 2002:1-190.
70. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM and Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
71. De Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA and Martinez J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food and nutrition bulletin*. 2004;25:S15-26.
72. De Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC and Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food and nutrition bulletin*. 2004;25:S27-36.
73. Secker D and al. Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: Using the new WHO growth charts. A collaborative statement from: Dietitians of Canada, Canadian Paediatric Society, College of Family Physicians of Canada, Community Health Nurses of Canada. 2010.
74. Dietitians of Canada. Promouvoir la surveillance optimale de la croissance des enfants au canada. 2010.
75. de Moraes ACF, Fadoni RP, Ricardi LM, Souza TC, Rosaneli CF, Nakashima ATA and Falcão MC. Prevalence of abdominal obesity in adolescents: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;12:69-77.
76. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18 y of age. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1011–1015.
77. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C and Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:198-205.
78. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A and Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African- American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:439–444.
79. Martinez E, Devesa M, Bacallao J and Amador M. Percentiles of the waisthip ratio in Cuban scholars aged 4.5 to 20.5 years. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18:557-560.
80. McCarthy HD, Jarrett KV and Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0 –16.9 y. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55:902–907.
81. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodriguez G, Sarria A and Bueno M. Waist circumference values in Spanish children: gender related differences. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:429-433.

82. Zannolli R and Morgese G. Waist percentiles: a simple test for atherogenic disease? *Acta Paediatr.* 1996;85:1368-1369.
83. Eisenmann JC. Waist circumference percentiles for 7- to 15-year-old Australian children. *Acta Paediatr* 2005;94:1182–1185.
84. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S and Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17- year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008;167:383–389.
85. Inokuchi M, Matsuo N, Anzo M, Takayama JI and Hasegawa T. Age-dependent percentile for waist circumference for Japanese children based on the 1992–1994 cross-sectional national survey data. *Eur J Pediatr.* 2007;166:655–661.
86. Jolliffe CJ and Janssen I. Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That Are Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;49:891-898.
87. Janssen I, Shields M, Craig CL and Tremblay MS. Prevalence and secular changes in abdominal obesity in Canadian adolescents and adults, 1981 to 2007-2009. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2011;12:397.
88. Dariush Mozaffarian and al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update : A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;133:e38-e360.
89. Crocker MK and Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Pediatric Clinics Of North America.* 2011;58:1217.
90. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2014;6:129.
91. Short KR, Blackett PR, Gardner AW and Copeland KC. Vascular health in children and adolescents: Effects of obesity and diabetes. *Vascular Health and Risk Management.* 2009;5:973-990.
92. Daniels SR. The Consequences of Childhood Overweight and Obesity. *The Future of Children.* 2006;16:47-67.
93. Lambert M, Delvin EE, Levy E, O'Loughlin J, Paradis G, Barnett T and McGrath JJ. Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Canadian Journal of Cardiology.* 2008;24:575-583.
94. Freedman DS. Determination of body size measures and blood pressure levels among children. *Jornal de Pediatria.* 2013;89:211-214.
95. Sukhonthachit P, Aekplakorn W, Hudthagosol C and Sirikulchayanonta C. The association between obesity and blood pressure in Thai public school children. *BMC Public Health.* 2014;14:729-729.
96. Rosaneli CF, Baena CP, Auler F, Nakashima ATA, Netto-Oliveira ER, Oliveira AB, Guarita-Souza LC, Olandoski M and Faria-Neto JR. Elevated Blood Pressure and Obesity in Childhood: A Cross-Sectional Evaluation of 4,609 Schoolchildren. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2014;103:238-244.
97. Schwiebbe L, Talma H, Renders C, Visser R, Kist-van Holthe JE and Hirasing RA. High prevalence of hypertension in obese children in the Caribbean. *Paediatrics And International Child Health.* 2012;32:204-207.
98. Nguyen JV, Robbins JM, Houck KL, Nobis EA, Inman KA, Khan KS and Robbins SW. Severe Obesity and High Blood Pressure Among Children, Philadelphia Health Centers, 2010. *Journal of Primary Care & Community Health.* 2014;5:152-155.
99. Skinner AC, Mayer ML, Flower K, Perrin EM and Weinberger M. Using BMI to Determine Cardiovascular Risk in Childhood: How Do the BMI Cutoffs Fare? *Pediatrics.* 2009;124:e905-e912.
100. Dong J, Guo X-L, Lu Z-L, Cai X-N, Wang H-C, Zhang J-Y, Yan L-X and Xu A-Q. Prevalence of overweight and obesity and their associations with blood pressure among children and adolescents in Shandong, China. *BMC Public Health.* 2014;14.
101. Shi Y, de Groh M and Morrison H. Increasing blood pressure and its associated factors in Canadian children and adolescents from the Canadian Health Measures Survey. *BMC Public Health.* 2012;12:388.
102. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, Lavallee C, Aubin J, Delvin E, Levy E and Hanley JA. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation.* 2004;110:1832–1838.

103. Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H and Keikha M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *Journal Of Research In Medical Sciences: The Official Journal Of Isfahan University Of Medical Sciences*. 2015;20:294-307.
104. Mokha JS, Srinivasan SR, DasMahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J and Berenson GS. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics*. 2010;10:73-73.
105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of abnormal lipid levels among youths --- United States, 1999-2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2010;59:29.
106. Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, Barton BA, Morrison J, Biro FM, Daniels SR and Striegel-Moore RH. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *The Journal Of Pediatrics*. 2007;150:18-25.
107. Pereira PB, Arruda IKGd, Cavalcanti AMTdS and Diniz ADS. Lipid profile of schoolchildren from Recife, PE. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;95:606.
108. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS and Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatrics*. 2015;169:272-279.
109. Hala T and Silva A. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon Fisiopatologia do diabetes melitotipo 2 no jovem: um camaleão em evolução. *Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2009;53:165-174.
110. Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Archives Of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2006;160:523-528.
111. Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MMJ, Knibbe CAJ and de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013;56:1471-1488.
112. Pinhas-Hamiel O and Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2005;146:693-700.
113. Steinberger J, Moran A, Hong C-P, Jacobs DR and Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *The Journal of Pediatrics*. 2001;138:469-473.
114. Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, Weise S, Tauscher R, Schwartze JT, Löffler D, Bühligen U, Wojan M, Till H, Kratzsch J, Kiess W, Blüher M and Körner A. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes*. 2015;64:1249.
115. Lee HS, Park HK and Hwang JS. HbA 1c and glucose intolerance in obese children and adolescents. *Diabetic Medicine*. 2012;29:e102-e105.
116. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Draznin B, Reusch JEB and Regensteiner JG. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94:3687.
117. Yang HR and Chang EJ. Insulin resistance, body composition, and fat distribution in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Asia Pacific Journal Of Clinical Nutrition*. 2016;25:126-133.
118. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM and Andler W. Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention. *American journal of clinical nutrition*. 2006;84:490-496.
119. Burrows T, Collins CE and Garg ML. Omega-3 index, obesity and insulin resistance in children. *International Journal of Pediatric Obesity*, 2011, Vol6(2-2), pe532-e539. 2011;6:e532-e539.
120. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR and Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175.
121. Lee S, Bacha F, Gungor N and Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148:188-194.
122. Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Fam Pract*. 2002;3:18.

123. Maffei C, Pinelli L, Brambilla P, Banzato C, Valzolgher L, Ulmi D, Di Candia S, Cammarata B and Morandi A. Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18:1437.
124. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *International Journal of Obesity*. 2009;33:S60.
125. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C, Saydah S and Wagenknecht L. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376:1419-1429.
126. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C and al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care*. 2010;33:786-91.
127. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. *Clinical Biochemistry*. 2015;48:370-376.
128. Montero D, Walther G, Perez-martin A, Roche E and Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. 2012;13:441-455.
129. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J, American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition PAaM and Council on Epidemiology and Prevention. Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2749-69.
130. Deboer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition*. 2013;29:379-386.
131. Siervo M, Ruggiero D, Sorice R, Nutile T, Aversano M, Iafusco M, Vetrano F, Wells JC, Stephan BC and Ciullo M. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition*. 2012;28:262-266.
132. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, Broch M, Gussinyé M, Megia A and Carrascosa A. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes care*. 2007;30:1892.
133. Todendi PF, Possuelo LG, Klingler EI, Reuter CP, Burgos MS, Moura DJ, Fiegenbaum M and Valim ARdM. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: Influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. *Cytokine*. 2016;88:177-183.
134. Halle M, Korsten-Reck U, Wolfarth B and Berg A. Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness. *Exercise immunology review*. 2004;10:66.
135. Giordano P, Vecchio G, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, Palma F, Mattia D, Cavallo L and Faienza M. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 2011;170:845-850.
136. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K and Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26:2541.
137. Steene-Johannessen J, Kolle E, Reseland JE, Anderssen SA and Andersen LB. Waist circumference is related to low-grade inflammation in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*, 2010, Vol5(4), p313-319. 2010;5:313-319.
138. Aguilar-Valles A, Inoue W, Rummel C and Luheshi GN. Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology*. 2015;96:124-134.
139. Nakamura K, Fuster JJ and Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2014;63:250-259.
140. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porratikul S, Hamdy O, Nobrega ACL and Horton ES. Overweight Latino Children and Adolescents Have Marked

- Endothelial Dysfunction and Subclinical Vascular Inflammation in Association With Excess Body Fat and Insulin Resistance. *Diabetes care*. 2008;31:576-582.
141. Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA and Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Advances in Medical Sciences*. 2015;60:179-185.
 142. Lambert M, Delvin E, Paradis G and O'Loughlin J. C-Reactive Protein and Features of the Metabolic Syndrome in a Population-Based Sample of Children and Adolescents. *Clinical Chemistry*. 2004;50:1762-8.
 143. Roh EJ, Lim JW, Ko KO and Cheon EJ. A Useful Predictor of Early Atherosclerosis in Obese Children: Serum High-sensitivity C-reactive Protein. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22:192-197.
 144. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
 145. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J and Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet*. 2007;369:2059-2061.
 146. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM and Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
 147. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, Cisternino M and Larizza D. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clinical Endocrinology*. 2008;68:868-872.
 148. Rank M, Siegrist M, Wilks DC, Langhof H, Wolfarth B, Haller B, Koenig W and Halle M. The Cardio-Metabolic Risk of Moderate and Severe Obesity in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163:137-142.
 149. MacPherson M, de Groh M, Loukine L, Prud'homme D and Dubois L. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Canadian children and adolescents: Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007-2009) and Cycle 2 (2009-2011). *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada : Research, Policy and Practice*. 2016;36:32-40.
 150. Buttitta M, Iliescu C, Rousseau A and Guerrien A. Quality of life in overweight and obese children and adolescents: a literature review. *Quality of Life Research*. 2014;23:1117-1139.
 151. Sanders RH, Han A, Baker JS and Cobley S. Childhood obesity and its physical and psychological co-morbidities: a systematic review of Australian children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2015;174:715.
 152. Schwimmer JB, Burwinkle TM and Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*. 2003;289:1813-9.
 153. Afifi TO, Enns MW, Cox BJ and Martens PJ. Investigating health correlates of adolescent depression in Canada (Nov). *Can J PublicHealth*. 2005;96:427-431.
 154. Fleming JE, Offord DR and Boyle MH. Prevalence of childhood and adolescent depression in the community. Ontario child health study. *Br J Psychiatry*. 1989;155:647-654.
 155. Florin TA, Shults J and Stettler N. Perception of Overweight Is Associated with Poor Academic Performance in US Adolescents. *Journal of School Health*. 2011;81:663-670.
 156. Kim J-H and So W-Y. Association between overweight/obesity and academic performance in South Korean adolescents. *Central European journal of public health*. 2013;21:179.
 157. Krukowski RA, Smith West D, Philyaw Perez A, Bursac Z, Phillips MM and Raczynski JM. Overweight children, weight-based teasing and academic performance. *International Journal of Pediatric Obesity*, 2009, Vol4(4), p274-280. 2009;4:274-280.
 158. Singh AS, Mulder C, Twisk JWR, Van Mechelen W and Chinapaw MJM. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obesity Reviews*. 2008;9:474-488.

159. Reilly JJ and Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International journal of obesity*. 2011;35:891-898.
160. Bj, oslash, rge T, Engeland A, Tverdal A and Smith GD. Body Mass Index in Adolescence in Relation to Cause-specific Mortality: A Follow-up of 230,000 Norwegian Adolescents. *American Journal of Epidemiology*. 2008;168:30-37.
161. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG and Berenson GS. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity*. 2008;32:749.
162. Reinehr T, Kleber M, Lass N and Toschke AM. Body mass index patterns over 5 y in obese children motivated to participate in a 1-y lifestyle intervention: age as a predictor of long-term success. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91:1165-1171.
163. *Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children : final version*. London: London National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
164. *Management of obesity: A national clinical guideline*. Édimbourg, Écosse: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010.
165. American Dietetic Association (ADA). Position of the American Dietetic Association: Individual-, Family-, School-, and Community-Based Interventions for Pediatric Overweight. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106:925-945.
166. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, Silverstein JH, Speiser PW, Styne DM and Montori VM. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93:4576.
167. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schetzina KE and Taveras EM. Recommendations for Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics*. 2007;120:S254.
168. Nemet D, Barkan S, Epstein Y, Friedland O, Kowen G and Eliakim A. Short- and long-term beneficial effects of a combined dietary-behavioral-physical activity intervention for the treatment of childhood obesity. *Pediatrics*. 2005;115:e443.
169. Prado WLD, Siegfried A, Dâmaso AR, Carnier J, Piano Ad and Siegfried W. Effects of long-term multidisciplinary inpatient therapy on body composition of severely obese adolescents. *Jornal de pediatria*. 2009;85:243.
170. Bianchini J, Silva D, Nardo C, Carolino I, Hernandes F and Junior N. Multidisciplinary therapy reduces risk factors for metabolic syndrome in obese adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172:215-221.
171. Knöpfli BH, Radtke T, Lehmann M, Schätzle B, Eisenblätter J, Gachnang A, Wiederkehr P, Hammer J and Brooks-Wildhaber J. Effects of a Multidisciplinary Inpatient Intervention on Body Composition, Aerobic Fitness, and Quality of Life in Severely Obese Girls and Boys. *Journal of Adolescent Health*. 2008;42:119-127.
172. Shaw M, Savoye M, Cali A, Dziura J, Tamborlane W and Caprio S. Effect of a Successful Intensive Lifestyle Program on Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance in Obese Youth. *Diabetes Care*. 2009;32:45-7.
173. Vos RC, Wit JM, Pijl H and Houdijk ECAM. Long-term effect of lifestyle intervention on adiposity, metabolic parameters, inflammation and physical fitness in obese children: a randomized controlled trial. *Nutrition and Diabetes*. 2011;1:e9.
174. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M and Syrenicz A. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska*. 2011;62:499.
175. Vos R, Huisman S, Houdijk E, Pijl H and Wit J. The effect of family-based multidisciplinary cognitive behavioral treatment on health-related quality of life in childhood obesity. *Quality of Life Research*. 2012;21:1587-1594.
176. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006;116:3090-3100.
177. Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med* 2008;263:256–273.

178. Adorni MP and al. The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. *J Lipid Res.* 2007;48:2453–2462.
179. Rothblat GH and Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Current opinion in lipidology.* 2010;21:229-238.
180. Oram JF, Lawn RM, Garvin MR and Wade DP. ABCA1 is the cAMP-inducible apolipoprotein receptor that mediates cholesterol secretion from macrophages. *J Biol Chem.* 2000;275:34508-11.
181. Mott S, Yu L, Marcil M, Boucher B, Rondeau C and Genest J. Decreased cellular cholesterol efflux is a common cause of familial hypoalphalipoproteinemia: role of the ABCA1 gene mutations. *Atherosclerosis.* 2000;152:457-68.
182. Favari E and et al. Small discoidal pre-beta1 HDL particles are efficient acceptors of cell cholesterol via ABCA1 and ABCG1. *Biochemistry.* 2009;48:11067–11074.
183. Asztalos BF, de la Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer EJ and Rothblat GH. Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *Journal of lipid research.* 2005;46:2246-2253.
184. de La Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Asztalos BF, Cuchel M, Rader DJ and Rothblat GH. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2010;30:796.
185. Ji Y, Jian B, Wang N, Sun Y, Moya ML, Phillips MC, Rothblat GH, Swaney JB and Tall AR. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *The Journal of biological chemistry.* 1997;272:20982.
186. Jian B, de La Llera-Moya M, Ji Y, Wang N, Phillips MC, Swaney JB, Tall AR and Rothblat GH. Scavenger receptor class B type I as a mediator of cellular cholesterol efflux to lipoproteins and phospholipid acceptors. *The Journal of biological chemistry.* 1998;273:5599.
187. Yvan-Charvet L, Pagler TA, Wang N, Senokuchi T, Brundert M, Li H and et al. SR-BI inhibits ABCG1-stimulated net cholesterol efflux from cells to plasma HDL. *J Lipid Res.* 2008;49:107-14.
188. K.N. Lidaki and et al. Binding of high density lipoprotein (HDL) and discoidal reconstituted HDL to the HDL receptor scavenger receptor class B type 1. Effect of lipid association and ApoA-1 mutations on receptor binding. *J Biol Chem* 2000;275:21262–21271.
189. D.F. van Wijk, E.S.G. Stroes and H. Monajemi. Changing paradigm in HDL metabolism and cellular effects. *Clin Lipidol.* 2009;4:17-27.
190. Van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, Out R and Van Berkel TJ. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:307-15.
191. Cuchel M and Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? . *Circulation.* 2006;113:2548-2555.
192. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, Vahabzadeh K, Hama S, Hough G, Kamranpour N, Berliner JA, Lusis AJ and Fogelman AM. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *Journal of lipid research.* 2004;45:993.
193. Kontush A and Chapman MJ. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21:312-8.
194. Zerrad-Saadi A, Therond P, Chantepie S, Couturier M, Rye KA, Chapman MJ and et al. HDL3-Mediated Inactivation of LDL-Associated Phospholipid Hydroperoxides Is Determined by the Redox Status of Apolipoprotein A-I and HDL Particle Surface Lipid Rigidity: Relevance to Inflammation and Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:2169-75.
195. Libby P. and et al. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-74.
196. Murphy AJ, Chin-Dusting JP, Sviridov D and Woollard KJ. The anti inflammatory effects of high density lipoproteins. *Curr Med Chem.* 2009;16:667-75.
197. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M and Fogelman AM. Anti-inflammatory properties of HDL. *Circ Res.* 2004;95:764-72.

198. Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, Bao S, Drummond GR, Rye KA and et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation*. 2005;111:1543-50.
199. Yvan-Charvet L, Wang N and Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:139-43.
200. Kontush A and et al. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1881–1888.
201. Baker PW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA and Barter PJ. Ability of reconstituted high density lipoproteins to inhibit cytokine- induced expression of vascular cell adhesion molecule- 1 in human umbilical vein endothelial cells. *J Lipid Res*. 1999;40:345-53.
202. Nofer J-R and Assmann G. Atheroprotective effects of highdensity lipoprotein-associated lysosphingolipids. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15:265-71.
203. Recalde D, Ostos MA, Badell E, Garcia-Otin AL, Pidoux J, Castro G and et al. Human apolipoprotein A-IV reduces secretion of proinflammatory cytokines and atherosclerotic effects of a chronic infection mimicked by lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:756-61.
204. C. Mineo, H. Deguchi, J.H. Griffin and P.W. Shaul. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006;98:1352-64.
205. Calabresi L and et al. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1724–1731.
206. Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ and Shaul PW. High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem*. 2003;278:9142-9149.
207. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, Hahner LD, Osborne-Lawrence S, Lu P, Marcel YL, Anderson RG, Mendelsohn ME, Hobbs HH and et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*. 2001;7:853-857.
208. Drew BG and et al. High-density lipoprotein and apolipoprotein AI increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:6999–7004.
209. Nofer JR and et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest* 2004;113:569–581.
210. Terasaka N, Westerterp M, Koetsveld J, Fernandez-Hernando C, Yvan-Charvet L, Wang N, Sessa WC and Tall AR. ATP-binding cassette transporter G1 and high-density lipoprotein promote endothelial NO synthesis through a decrease in the interaction of caveolin-1 and endothelial NO synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2219-2225.
211. Terasaka N, Yu S, Yvan-Charvet L, Wang N, Mzhavia N, Langlois R, Pagler T, Li R, Welch CL, Goldberg IJ and et al. ABCG1 and HDL protect against endothelial dysfunction in mice fed a high-cholesterol diet. *J Clin Invest*. 2008;118:3701-3713.
212. Negre-Salvayre A, Dousset N, Ferretti G, Bacchetti T, Curatola G and Salvayre R. Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. *Free Radic Biol Med*. 2006;41:1031-40.
213. Kimura T and et al. High-density lipoprotein stimulates endothelial cell migration and survival through sphingosine 1- phosphate and its receptors. *Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1283–1288.
214. Nofer JR, Brodde MF and Kehrel BE. High-density lipoproteins, platelets and the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:726-35.
215. Kontush A and Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006;58:342–374.
216. Rosenson R.S. and al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem*. 2011;57:392-410.
217. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V and Fruchart JC. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
218. Peter W.F. Wilson, Robert D. Abbott and William P. Castelli. High Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis*. 1988;8:737-41.

219. Riwanto M and Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *Journal of lipid research*. 2013;54:3227.
220. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S and Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986;256:2835-38.
221. Brownell N and Rohatgi A. Modulating cholesterol efflux capacity to improve cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:398-407.
222. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
223. Liu X, Tao L, Cao K, Wang Z, Chen D, Guo J, Zhu H, Yang X, Wang Y, Wang J, Wang C, Liu L and Guo X. Association of high-density lipoprotein with development of metabolic syndrome components: a five-year follow-up in adults. *BMC Public Health*. 2015;15.
224. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, Criqui MH, Zhao L, Greenland P and Lloyd-Jones DM. Coronary Heart Disease Risks Associated with High Levels of HDL Cholesterol. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3.
225. Eren E, Yilmaz N and Aydin O. High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. *The Open Biochemistry Journal*. 2012;6:78-93.
226. E. Bruckert and B. Hansel. HDL-C is a powerful lipid predictor of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1905-13.
227. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Stene M.C., Sethi A.A., Remaley A.T., Schnohr P. and al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*. 2008;299:2524-2532.
228. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M and al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089-99.
229. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ and Haynes R. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-12.
230. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, ILLUMINATE Investigators and al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
231. Boden WE, JL Pe, Anderson T and al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
232. Voight B.F. and al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *The Lancet*. 2012;380:572-580.
233. Annema W, Dikkers A, De Boer J, Van Greevenbroek MM, Van Der Kallen CJ, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Dullaart RP and Tietge UJ. Impaired HDL cholesterol efflux in metabolic syndrome is unrelated to glucose tolerance status: the CODAM study. *Nature Publishing Group Scientific Reports*. 2016;6:27367.
234. Gall J, Frisdal E, Bittar R, Le Goff W, Bruckert E, Lesnik P, Guerin M and Giral P. Association of Cholesterol Efflux Capacity With Clinical Features of Metabolic Syndrome: Relevance to Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5.
235. Navarro E, Mijac V and Ryder HF. Ultrasonography measurement of intrabdominal visceral fat in obese men. Association with alterations in serum lipids and insulinemia. *Arch Latinoam Nut*. 2010;60:160-67.
236. Sasahara T, Yamashita T, Sviridov D, Fidge N and Nestel P. Altered properties of high density lipoprotein subfractions in obese subjects. *Journal of lipid research*. 1997:600-611.
237. Zhou H, Shiu SW, Wong Y and Tan KC. Impaired serum capacity to induce cholesterol efflux is associated with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2009;6:238-243.
238. Khovidhunkit W. Endotoxin down-regulates ABCG5 and ABCG8 in mouse liver and ABCA1 and ABCG1 in J774 murine macrophages: differential role of LXR. *The Journal of Lipid Research*. 2003;44:1728-1736.
239. McGillicuddy FC, de La Llera Moya M, Hinkle CC, Joshi MR, Chiquoine EH, Billheimer JT, Rothblat GH and Reilly MP. Inflammation Impairs Reverse Cholesterol Transport In Vivo. *Circulation*. 2009;119:1135-1145.

240. Mauldin JP, Nagelin MH, Wojcik AJ and al. Reduced expression of ATP-binding cassette transporter G1 increases cholesterol accumulation in macrophages of patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;117:2785–2792.
241. Patel DC, Albrecht C, Pavitt D and al. Type 2 diabetes is associated with reduced ATP-binding cassette transporter A1 gene expression, protein and function. *PLoS One*. 2011;6:e22142.
242. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA and Shaul PW. HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*. 2014;371:2383-2393.
243. Soro-Paavonen A, Naukkarinen J, Lee-Rueckert M, Watanabe H, Rantala E, Soderlund S, Hiukka A, Kovanen PT, Jauhiainen M, Peltonen L and Taskinen MR. Common ABCA1 variants, HDL levels, and cellular cholesterol efflux in subjects with familial low HDL. *The Journal of Lipid Research*. 2007;48:1409-1416.
244. Arsenault BJ and Després J-P. HDL cholesterol is not HDL - don't judge the book by its cover. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:557-558.
245. Kelishadi R, Malekahmadi M, Hashemipour M, Soghrati M, Soghrati M, Mirmoghtadaee P, Ghatrehsamani S, Poursafa P and Khavarian N. Can a Trial of Motivational Lifestyle Counseling be Effective for Controlling Childhood Obesity and the Associated Cardiometabolic Risk Factors? *Pediatrics & Neonatology*. 53:90-97.
246. Vetter ML, Wadden TA, Chittams J, Diewald LK, Panigrahi E, Volger S, Sarwer DB and Moore RH. Effect of lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors: results of the POWER-UP trial. *International Journal of Obesity*. 2013;37:S19.
247. Baillet A, Romain A, Boisvert-Vigneault K, Audet M, Baillargeon J, Dionne I, Valiquette L, Chakra C, Avignon A and Langlois MF. Effects of Lifestyle Interventions That Include a Physical Activity Component in Class II and III Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10.
248. Pedrosa C, Oliveira B, Albuquerque I, Simões-Pereira C, Vaz-de-Almeida M and Correia F. Metabolic syndrome, adipokines and ghrelin in overweight and obese schoolchildren: results of a 1-year lifestyle intervention programme. *European Journal of Pediatrics*. 2011;170:483-492.
249. Ben Ounis O, Elloumi M, Amri M, Zbidi A, Tabka Z and Lac G. Impact of diet, exercise and diet combined with exercise programs on plasma lipoprotein and adiponectin levels in obese girls. *Journal of sports science & medicine*. 2008;7:437.
250. Brites F, Verona J, De Geitere C and al. Enhanced cholesterol efflux promotion in well-trained soccer players. *Metabolism*. 2004;53:1262-7.
251. Olchawa B, Kingwell BA, Hoang A, Schneider L, Miyazaki O, Nestel P and Sviridov D. Physical fitness and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1087-91.
252. Tofighi A, Rahmani F, Qarakanlou B and Babaei S. The Effect of Regular Aerobic Exercise on Reverse Cholesterol Transport A1 and Apo Lipoprotein A-I Gene Expression in Inactive Women. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015;17:1-5.
253. Furuyama F, Koba S, Yokota Y, Tsunoda F, Shoji M and Kobayashi Y. Effects of Cardiac Rehabilitation on High-Density Lipoprotein-mediated Cholesterol Efflux Capacity and Paraoxonase-1 Activity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2017.
254. Koba S. and al. Beneficial Effects of Exercise-based Cardiac Rehabilitation on HDL-mediated Cholesterol Efflux Capacity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23:865-77.
255. Aicher BO, Haser EK, Freeman LA, Carnie AV, Stonik JA, Wang X, Remaley AT, Kato GJ and Cannon RO. Diet-induced weight loss in overweight or obese women and changes in high-density lipoprotein levels and function. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20:2057.
256. Buonacorso V, Nakandakare ER, Nunes VS, Passarelli M, Quintao EC and Lottenberg AM. Macrophage cholesterol efflux elicited by human total plasma and by HDL subfractions is not affected by different types of dietary fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1270-7.
257. Hernaez A, Fernandez-Castillejo S, Farras M, Catalan U, Subirana I, Montes R, Sola R, Munoz-Aguayo D, Gelabert-Gorgues A, Diaz-Gil O, Nyyssonen K, Zunft HJ, de la Torre R, Martin-Pelaez S, Pedret A,

- Remaley AT, Covas MI and Fito M. Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2115-9.
258. Wang Y, Snel M, Jonker JT, Hammer S, Lamb HJ, de Roos A, Meinders AE, Pijl H, Romijn JA, Smit JW, Jazet IM and Rensen PC. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases plasma CETP and increases apolipoprotein AI levels without improving the cholesterol efflux properties of HDL. *Diabetes Care.* 2011;34:2576-80.
259. Kralova Lesna I, Suchanek P, Kovar J, Stavek P and Poledne R. Replacement of dietary saturated FAs by PUFAs in diet and reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 2008;49:2414-8.
260. Aron-Wisnewsky JJ, Julia JZ, Poitou JC, Bouillot JJ-L, Basdevant JA, Chapman JM, Clement JK and Guerin JM. Effect of Bariatric Surgery-Induced Weight Loss on SR-BI-, ABCG1-, and ABCA1-Mediated Cellular Cholesterol Efflux in Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96:1151-1159.
261. Zvintzou E, Skroubis G, Chroni A, Petropoulou P-I, Gkolfinopoulou C, Sakellaropoulos G, Gantz D, Mihou I, Kalfarentzos F and Kypreos KE. Effects of bariatric surgery on HDL structure and functionality: results from a prospective trial. *Journal of Clinical Lipidology.* 2014;8:408-417.
262. Davidson WS, Inge TH, Sexmith H, Heink A, Elder D, Hui DY, Melchior JT, Kelesidis T and Shah AS. Weight loss surgery in adolescents corrects high-density lipoprotein subspecies and their function. *Int J Obes (Lond).* 2017;41:83-89.
263. Lesná I, Suchánek P, Kovár J and Poledne R. Life Style Change and Reverse Cholesterol Transport in Obese Women. *Physiological Research.* 2009;58:S33-8.
264. Wesnigk J, Bruyndonckx L, Hoymans VY, De Guchtanaere A, Fischer T, Schuler G, Vrints CJ and Adams V. Impact of Lifestyle Intervention on HDL-Induced eNOS Activation and Cholesterol Efflux Capacity in Obese Adolescent. *Cardiology Research and Practice.* 2016;2016.
265. Bruyndonckx L, Hoymans VY, De Guchtanaere A, Van Helvoirt M, Van Craenenbroeck EM, Frederix G, Lemmens K, Vissers DK, Vrints CJ, Ramet J and Conraads VM. Diet, Exercise, and Endothelial Function in Obese Adolescents. *Pediatrics.* 2015.
266. Hafiane A and Genest J. HDL, Atherosclerosis, and Emerging Therapies. *Cholesterol.* 2013;2013.
267. Cao P, Pan H, Xiao T, Zhou T, Guo J, Su Z and Henein M. Advances in the Study of the Antiatherogenic Function and Novel Therapies for HDL. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015;16:17245-17272.
268. Barylski M, Toth PP, Nikolic D, Banach M, Rizzo M and Montalto G. Emerging therapies for raising high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and augmenting HDL particle functionality. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013.
269. Alrasadi K, Awan Z, Alwaili K and al. Comparison of treatment of severe highdensity lipoprotein cholesterol deficiency in men with daily atorvastatin (20 mg) versus fenofibrate (200 mg) versus extended-release niacin (2 g). *Am J Cardiol.* 2008;102:1341-1347.
270. Ballantyne CM, Miller M, Niesor EJ and al. Effect of dalcetrapib plus pravastatin on lipoprotein metabolism and high-density lipoprotein composition and function in dyslipidemic patients: results of a phase IIb dose-ranging study. *Am Heart J.* 2012;163:515-521.
271. Bellanger N, Julia Z, Villard EF and al. Functionality of postprandial larger HDL2 particles is enhanced following CETP inhibition therapy. *Atherosclerosis.* 2012;221:160-168.
272. Franceschini G, Favari E, Calabresi L and al. Differential effects of fenofibrate and extended-release niacin on high-density lipoprotein particle size distribution and cholesterol efflux capacity in dyslipidemic patients. *J Clin Lipidol.* 2013;7:414-422.
273. Guerin M, Egger P, Soudant C and al. Dose-dependent action of atorvastatin in type IIB hyperlipidemia: preferential and progressive reduction of atherogenic apoB-containing lipoprotein subclasses (VLDL-2, IDL, small dense LDL) and stimulation of cellular cholesterol efflux. *Atherosclerosis.* 2002;163:287-296.
274. Guerin M, Le Goff W, Frisdal E and al. Action of ciprofibrate in type IIb hyperlipoproteinemia: modulation of the atherogenic lipoprotein phenotype and stimulation of high-density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3738-3746.

275. Khera AV, Patel PJ, Reilly MP and Rader DJ. The addition of niacin to statin therapy improves high-density lipoprotein cholesterol levels but not metrics of functionality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1909–1910.
276. Morgan JM, de la Llera-Moya M and Capuzzi DM. Effects of niacin and Niaspan on HDL lipoprotein cellular SR-BI-mediated cholesterol efflux. *J Clin Lipidol*. 2007;1:614-619.
277. Nicholls SJ, Ruotolo G, Brewer HB and al. Cholesterol Efflux Capacity and Pre-Beta-1 HDL Concentrations Are Increased in Dyslipidemic Patients Treated With Evacetrapib. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:2201-2210.
278. Ray KK, Ditmarsch M, Kallend D and al. The effect of cholesteryl ester transfer protein inhibition on lipids, lipoproteins, and markers of HDL function after an acute coronary syndrome: the dal-ACUTE randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1792–1800.
279. Ronsein GE, Hutchins PM, Isquith D and al. Niacin therapy increases highdensity lipoprotein particles and total cholesterol efflux capacity but not abca1-specific cholesterol efflux in statin-treated subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:404–411.
280. Siebel AL, Natoli AK, Yap FY and al. Effects of high-density lipoprotein elevation with cholesteryl ester transfer protein inhibition on insulin secretion. *Circ Res*. 2013;113:167–175.
281. Triolo M, Annema W, de Boer JF and al. Simvastatin and bezafibrate increase cholesterol efflux in men with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:240–248.
282. Yvan-Charvet L, Kling J, Pagler T and al. Cholesterol efflux potential and antiinflammatory properties of high-density lipoprotein after treatment with niacin or anacetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1430-1438.
283. Franceschini G, Calabresi L, Colombo C and al. Effects of fenofibrate and simvastatin on HDL-related biomarkers in low-HDL patients. *Atherosclerosis*. 2007;195:385–391.
284. Sviridov D, Hoang A, Ooi E and al. Indices of reverse cholesterol transport in subjects with metabolic syndrome after treatment with rosuvastatin. *Atherosclerosis*. 2008;197:732-739.
285. Rohatgi A and SM. G. Cholesterol efflux capacity as a therapeutic target: rationale and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2211–2213.
286. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G and al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation*. 2001;103:1949-1954.
287. Quinet EM, Basso MD, Halpern AR and al. LXR ligand lowers LDL cholesterol in primates, is lipid neutral in hamster, and reduces atherosclerosis in mouse. *J Lipid Res* 2009;50:2358-70.
288. Yasuda T, Grillot D, Billheimer JT and al. Tissue-specific liver X receptor activation promotes macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:781–6.
289. Mencarelli A and Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2010;14:79-92.
290. de Onis M, Blössner M and Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *American journal of clinical nutrition*. 2010;92:1257-1264.