



# **Biomarqueurs métabolomiques en relation avec les problèmes de comportement auprès de jeunes Inuit du Nunavik**

**Mémoire**

**Audray St-Jean**

**Maîtrise en épidémiologie**  
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Audray St-Jean, 2016

# **Biomarqueurs métabolomiques en relation avec les problèmes de comportement auprès de jeunes Inuit du Nunavik**

**Mémoire**

**Audray St-Jean**

Sous la direction de :

Michel Lucas, directeur de recherche  
Pierre Ayotte, codirecteur de recherche

## Résumé

L'obésité et la résistance à l'insuline sont associées avec les troubles de l'humeur ainsi que des concentrations plasmatiques élevées en acides aminés ramifiés (BCAAs : isoleucine, leucine et valine) et en acides aminés aromatiques (AAAs : phénylalanine et tyrosine). Étant donné que les AAAs sont des précurseurs de neurotransmetteurs clés et que leur apport au cerveau est concurrentiel à celui des BCAAs en raison de leur transporteur commun, nous avons exploré la relation entre les biomarqueurs métabolomiques (BCAAs et AAAs) et les problèmes de comportement auprès de jeunes Inuit du Nunavik.

L'analyse inclut 141 jeunes ayant participé au début du suivi (2005-2010) de la Nunavik Child Development Study et au suivi à l'adolescence (2013-2015). Les concentrations plasmatiques de BCAAs et AAAs ont été mesurées au début du suivi et catégorisées en tertiles du ratio des BCAAs sur les AAAs (BCAA/AAA). Les problèmes de comportement ont été évalués à l'adolescence à l'aide du Youth Self-Report (YSR) du Child Behavior Checklist (CBCL). La relation entre les tertiles de BCAA/AAA et les scores moyens des syndromes du YSR a été évaluée à l'aide de modèles linéaires généraux. Nous avons noté que les scores moyens des syndromes de problèmes internalisés ( $P_{\text{tendance}} = 0,05$ ) et de plaintes somatiques ( $P_{\text{tendance}} = 0,01$ ) tendent à augmenter avec l'élévation du ratio BCAA/AAA. Aucune relation statistiquement significative n'a été trouvée pour les scores de problèmes externalisés et d'attention. Nous avons observé que les scores de problèmes internalisés ainsi que les sous-scores de plaintes somatiques augmentent ( $P_{\text{tendance}} < 0,05$ ) avec le ratio BCAA/AAA chez les jeunes de statut pondéral normal, mais non parmi ceux en surpoids ou en obésité. Nos résultats suggèrent qu'un ratio élevé de BCAA/AAA est associé aux problèmes de comportement chez les jeunes, essentiellement aux problèmes de type internalisés.

## Abstract

Obesity and insulin resistance are associated with mood disorders and elevated plasma concentrations of branched-chain amino acids (BCAAs: isoleucine, leucine and valine), and aromatic amino acids (AAAs: phenylalanine and tyrosine). Because AAAs are precursors of key neurotransmitters and their uptake into the brain is competitive with respect to the uptake of BCAAs via their transport through the same carrier, we explored the relationship between metabolomic biomarkers (BCAAs and AAAs) and behavioral problems among young Inuit from Nunavik.

The current analysis includes 141 youth who participated in the Nunavik Child Development Study baseline (2005-2010) and adolescent follow-up (2013-2015). BCAA and AAA plasma concentrations were measured at baseline and categorised in tertiles of the ratio of BCAAs to AAAs (BCAA/AAA). Behavioral problems were assessed during adolescence with the Youth Self-Report (YSR) from the Child Behavior Checklist (CBCL). The relationship between tertiles of BCAA/AAA and mean scores of YSR syndromes was assessed with general linear models. We noted a trend toward a higher mean scores of internalizing problems ( $P_{\text{trend}}=0.05$ ) and somatic complaints ( $P_{\text{trend}}=0.01$ ) syndromes with higher BCAA/AAA ratio. No statistically-significant relationship was noted for externalizing and attention problems scores. We observed higher ( $P_{\text{trend}}<0.05$ ) internalizing problems and somatic complaints syndrome scores with a higher ratio of BCAA/AAA among normal weight participants, but not among overweight or obese. Our results suggest that an elevated BCAA/AAA ratio is associated with behavioral problems among youth, mainly internalizing problems.

# Table des matières

Résumé .....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières .....	v
Liste des tableaux .....	vii
Liste des abréviations .....	viii
Remerciements.....	x
Avant-propos .....	x
Introduction .....	1
Chapitre 1. État des connaissances .....	3
1.1 Biomarqueurs métaboliques dans l'obésité et l'insulinorésistance .....	3
1.1.1 La métabolomique.....	3
1.1.2 Métabolites ayant des concentrations altérées dans l'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 .....	4
1.1.3 Altération du métabolisme des acides aminés.....	7
1.2 Obésité et pathologies associées .....	9
1.2.1 Prévalence du surpoids et de l'obésité.....	9
1.2.2 Mesures de l'obésité .....	10
1.2.3 Complications de l'obésité .....	10
1.3 Problèmes de comportement .....	12
1.3.1 Problèmes internalisés.....	12
1.3.2 Problèmes externalisés.....	13
1.3.3 Évaluation des problèmes de comportement.....	14
Chapitre 2. Problématique, objectifs et hypothèse de recherche.....	16
2.1 Problématique .....	16
2.2 Objectifs de l'étude .....	16
2.3 Hypothèse .....	17
Chapitre 3. Méthodologie.....	18
3.1 Devis et population .....	18
3.1.1 Source des données .....	18
3.1.2 Critères d'éligibilité .....	19
3.2 Variables d'intérêt.....	19
3.2.1 Acides aminés.....	19
3.2.2 Problèmes de comportement .....	19
3.3 Analyses statistiques .....	19

Chapitre 4. Branched-chain and aromatic amino acids in relation to internalizing behavioral problems among young Inuit from Nunavik, Canada: a cohort study .....	21
Résumé .....	22
Abstract .....	23
Introduction.....	25
Methods.....	26
Study design and population .....	26
Measures .....	26
Statistical analyses.....	27
Results .....	29
Discussion .....	30
Chapitre 5. Discussion .....	41
5.1 Résumé des résultats obtenus .....	41
5.1.1 Résumé des résultats en lien avec la littérature.....	41
5.1.2 Explications biologiques des résultats obtenus.....	43
5.2 Validité interne.....	44
5.2.1 Biais de sélection .....	44
5.2.2 Biais d'information.....	45
5.2.3 Biais de confusion.....	46
5.3 Puissance.....	46
5.4 Considérations statistiques.....	46
5.5 Validité externe.....	47
Conclusion .....	48
Bibliographie.....	49
Annexe A : Questionnaire du Youth Self-Report .....	55
Annexe B : Analyses supplémentaires .....	58

# Liste des tableaux

## Chapitre 4

Table 1. Descriptive characteristics and YSR <sup>a</sup> syndrome scores of study sample according to BCAA/AAA tertiles, Nunavik, Canada ( $n = 141$ ) .....	36
Table 2. Mean scores of YSR syndromes scores at adolescence according to baseline BCAA/AAA tertiles during childhood .....	38
Table 3. Mean scores of YSR syndromes scores at adolescence according to baseline BCAA/AAA tertiles and BMI status <sup>a</sup> during childhood .....	39

## Annexe B

Tableau S1. Coefficients de corrélation de Pearson entre les concentrations d'acides aminés .....	59
Tableau S2. Statut pondéral à l'adolescence selon les tertiles du ratio BCAA/AAA au début du suivi .....	60
Tableau S3. Accord entre le statut pondéral au début de l'étude et au suivi à l'adolescence .....	61
Tableau S4. Variation des caractéristiques anthropométriques pendant le suivi selon les tertiles de concentrations d'acides aminés au début de suivi .....	62
Tableau S5. Concentrations d'acides aminés selon la variation du statut pondéral pendant le suivi .....	63
Tableau S6. Scores moyens des syndromes du YSR selon la variation du statut pondéral pendant le suivi ....	64
Tableau S7. Comparaison des participants inclus et exclus selon les caractéristiques descriptives au début du suivi.....	65
Tableau S8. Comparaison des participants inclus et exclus selon les scores moyens du YSR au suivi à l'adolescence .....	66
Tableau S9. Comparaison des participants suivis et éligibles non-suivis selon les caractéristiques descriptives au début du suivi.....	67
Tableau S10. Calcul de puissance statistique <i>a posteriori</i> .....	68

## Liste des abréviations

ACP : analyse en composantes principales

AAAs : acides aminés aromatiques

BCAAs : acides aminés ramifiés (branched-chain amino acids)

CBCL: Child Behavior Checklist

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DT2 : diabète de type 2

HOMA-IR : modèle d'évaluation homéostatique de l'insulinorésistance (homeostasis model assessment of insulin resistance)

IMC : indice de masse corporelle

IOTF: International Obesity Task Force

IR : insulinorésistance

NCDS: Nunavik Child Development Study

TDAH : trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

YSR: Youth Self-Report



## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier le Dr Michel Lucas, mon directeur de recherche, et le Dr Pierre Ayotte, mon codirecteur de recherche, pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce projet ainsi que pour leurs conseils et leurs disponibilités. Merci également de m'avoir procuré le soutien financier pour la réalisation de ce mémoire.

Mes remerciements vont également au Dr Gina Muckle pour m'avoir donné l'accès à la banque de données pour réaliser mon projet de mémoire.

J'adresse une pensée particulière aux membres de l'équipe de l'Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé du centre de recherche du CHU de Québec que j'ai eu la chance de côtoyer pendant mes études. Merci particulièrement à Elhadji Anassour-Laouan-Sidi pour ses conseils lors des analyses statistiques ainsi qu'à Caroline Moisan pour les réponses à mes questions concernant la banque de données.

Finalement, je tiens à remercier mes parents, ma famille et mes amis proches pour le support et les encouragements pendant la réalisation de ce mémoire.

## **Avant-propos**

L'objectif de ce mémoire était d'évaluer la relation entre les biomarqueurs métabolomiques (isoleucine, leucine, phénylalanine, tyrosine et valine) à l'enfance et les problèmes de comportement auto-rapportés à l'adolescence auprès de jeunes Inuit du Nunavik.

Le premier chapitre de ce mémoire fait état des connaissances sur le sujet de recherche. Dans le chapitre 2, la problématique, les objectifs et l'hypothèse de recherche sont présentés. Le chapitre 3 comprend des informations supplémentaires sur la méthodologie non décrites dans le manuscrit en anglais que j'ai inséré dans le chapitre 4. Cet article scientifique n'a pas encore été soumis pour publication, mais sera acheminé sous peu au Journal Pediatric Obesity.

Je suis l'auteure principale du manuscrit inclus dans ce mémoire. J'ai effectué la revue de littérature, planifié et réalisé les analyses statistiques, interprété les résultats obtenus et rédigé la première version de ce manuscrit. La cueillette et la saisie des données ont été effectuées dans un projet sous la supervision du Dr Gina Muckle, Ph.D. Les coauteurs, Salma Meziou, M.D., Cynthia Roy, M.Phil., Gina Muckle, Ph.D., Pierre Ayotte, Ph.D. et Michel Lucas, Ph.D. ont participé à la rédaction et à la correction du manuscrit.

## Introduction

La prévalence mondiale d'obésité infantile a augmenté considérablement au cours des dernières décennies (1). Elle est associée à un risque accru de complications métaboliques et cardiovasculaires, ainsi qu'à une mortalité prématurée à l'âge adulte (2, 3). L'obésité chez les enfants et adolescents est d'un intérêt particulier en raison de ses conséquences sur la santé et de son influence sur le développement psychosocial (4, 5). Une association entre le surpoids/obésité et les problèmes internalisés a été décrite chez les jeunes (6-9). Quelques études ont également noté un lien entre le surpoids/obésité et les problèmes externalisés (8-10).

Des concentrations élevées en acides aminés ramifiés (BCAAs, branched-chain amino acids: isoleucine, leucine et valine) ainsi qu'en acides aminés aromatiques (AAAs : phénylalanine et tyrosine) ont été associées à l'obésité et l'insulinorésistance (IR) chez les adultes (11-15). Selon des études longitudinales menées auprès d'adultes, des concentrations augmentées de ces biomarqueurs métabolomiques en début de suivi ont permis de prédire le risque de diabète de type 2 (DT2) (16-18). Des niveaux élevés de BCAAs ont également été observés chez les enfants obèses (19, 20) et ont été associés prospectivement à l'IR chez les jeunes (21). Les résultats d'études chez les adolescents demeurent toutefois discordants en regard de la relation des BCAAs avec l'obésité et l'IR (22, 23).

Au niveau cérébral, les acides aminés agissent notamment comme précurseurs de neurotransmetteurs. La synthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) dérive de la tyrosine (ainsi que de la phénylalanine) alors que la synthèse de sérotonine dérive du tryptophane. Les BCAAs et AAAs sont transportés du sang au système nerveux central via la barrière hémato-encéphalique par un transporteur commun (24). L'apport en AAAs du sang au cerveau ne dépend donc pas seulement de leurs concentrations, mais aussi de celles des autres acides aminés utilisant le même transporteur. Une augmentation en BCAAs circulants a comme effet prévu de diminuer l'apport en AAAs dans le système nerveux central (25). Une étude expérimentale menée chez des souris a observé que des niveaux élevés de BCAAs étaient liés à des altérations du comportement telles que le stress et l'anxiété (26).

Chez les jeunes autochtones, des prévalences élevées de surpoids et d'obésité ont été recensées (27, 28). L'obésité et l'IR sont associées avec des troubles de l'humeur (29, 30) ainsi qu'à des concentrations élevées en BCAAs et AAAs (12, 19-21). Étant donné l'impact potentiel des AAAs sur le comportement en tant que précurseurs de neurotransmetteurs, l'association potentielle de ces biomarqueurs métabolomiques avec le comportement mérite d'être examinée. À notre connaissance, aucune publication ne fait état de l'étude de cette relation chez l'humain. Ces résultats permettront l'approfondissement des connaissances actuelles de l'impact du métabolisme relié à l'obésité et l'IR sur le comportement.

La présente étude vise à explorer la relation entre les biomarqueurs métabolomiques (BCAAs et AAAs) et les problèmes de comportement auprès de jeunes Inuit<sup>1</sup> du Nunavik.

---

<sup>1</sup> Par respect pour la langue et la culture des Autochtones du Nord, l'accord du mot *inuit* suit les règles de la langue Inuktitut : *un Inuit, des Inuit* et avec l'invariabilité de l'adjectif (31).

# Chapitre 1. État des connaissances

## 1.1 Biomarqueurs métabolomiques dans l'obésité et l'insulinorésistance

### 1.1.1 La métabolomique

L'avancement récent des techniques de laboratoire et des outils de traitement à grande échelle a amené la métabolomique à devenir l'un des nouveaux « omiques », auprès de la génomique, la transcriptomique et la protéomique, en tant que science employée dans la compréhension de la biologie des systèmes (32). La métabolomique permet la caractérisation des métabolites dans les échantillons biologiques. Les métabolites sont le produit de l'interaction du génome avec son environnement (33). Contrairement à l'ARN (acide ribonucléique) et aux protéines, les métabolites ne sont pas directement codés dans le génome. Ce sont des molécules endogènes de faible poids moléculaire (< 1000 Da) qui sont les substrats, intermédiaires ou produits de mécanismes biochimiques associés aux voies biologiques cellulaires et systémiques (34). Les hydrates de carbones ou glucides, les acides gras et les acides aminés sont des métabolites communs impliqués dans divers processus physiologiques de signalisation, survie et fonctions structurelles (35). L'analyse du métabolome, soit la totalité des métabolites, permet d'obtenir un portrait fonctionnel de la cellule ou de l'organisme au moment du prélèvement.

#### *Méthodes analytiques*

Différentes méthodes analytiques existent et sont préférablement combinées entre elles pour l'analyse du métabolome. L'analyse comprend trois étapes essentielles soit l'isolation des métabolites de l'échantillon, la détection des métabolites et l'analyse des données. Parmi les techniques utilisées pour l'identification de métabolites, la spectrométrie de masse et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire sont les plus communes (34). Diverses techniques telles que la chromatographie en phase liquide à haute performance, la chromatographie gazeuse et l'électrophorèse capillaire sont utilisées pour la séparation des composés. La combinaison de l'une de ses techniques avec la spectrométrie de masse est courante (35).

Parmi les plateformes d'analyse, deux approches distinctes existent : l'approche non ciblée et celle ciblée. La première a pour but d'identifier le plus possible de composantes dans un échantillon alors que la seconde diffère par le fait qu'elle met l'emphase sur les métabolites d'une classe en particulier (36). Dans l'approche ciblée, des valeurs quantitatives d'un groupe présélectionné de métabolites sont calculées à l'aide de standards connus alors que dans l'approche non ciblée, tous les pics de spectre sont utilisés pour l'analyse, ce qui implique généralement un large nombre de métabolites inconnus. Les métabolites d'intérêt potentiel doivent ensuite être identifiés en utilisant des bases de données déjà existantes (37).

## *L'application de la métabolomique dans l'identification de biomarqueurs de maladies*

Tout comme les autres approches globales, l'avantage principal de la métabolomique est la possibilité de détecter une variété de métabolites permettant ainsi l'obtention d'une vue d'ensemble de la physiologie de l'organisme. L'un des buts de ce type d'analyse est d'évaluer des différences relatives entre des échantillons biologiques sur la base de leur profil de métabolites (38). Les échantillons d'analyse les plus couramment utilisés sont le plasma, le sérum et l'urine. Ils peuvent toutefois provenir d'une grande variété de fluides biologiques tels que le liquide cébrospinal ou la salive (35).

La métabolomique permet d'identifier des métabolites impliqués au niveau de mécanismes pathologiques par l'observation de variations entre les individus malades et non malades. Des études récentes ont permis l'identification de biomarqueurs potentiels ou une meilleure compréhension de la pathophysiologie de maladies telles que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et le cancer (39, 40).

### 1.1.2 Métabolites ayant des concentrations altérées dans l'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2

Les efforts actuels pour la prévention de l'obésité et du DT2 démontrent la nécessité d'une meilleure compréhension des changements physiologiques menant à leur développement, et ce, aux stades précoces de la maladie. Dans cette optique, la métabolomique est une approche prometteuse pour révéler les mécanismes qui sous-tendent l'obésité et le DT2. Elle a permis d'apporter de nouvelles connaissances sur l'étiologie de ces pathologies. Des études récentes ont indiqué des changements dans les niveaux de composés impliqués dans le métabolisme des acides aminés, principalement au niveau des BCAAs.

#### *Obésité*

Plusieurs études ont eu recours à des analyses métabolomiques afin d'évaluer le profil métabolique altéré associé à l'obésité et ses effets subséquents sur l'IR. Dans une cohorte de jeunes âgés de 8 à 18 ans, des analyses transversales ont permis de noter que les participants obèses avaient des concentrations significativement supérieures en BCAAs comparativement aux non-obèses (21). Ces élévations étaient également positivement associées au score Z de l'indice de masse corporelle (IMC). Une augmentation significative des niveaux de BCAAs et de leurs catabolites (C3, propionylcarnitine et C4, butyrylcarnitine) chez les jeunes en obésité a également été notée dans une cohorte de 803 participants (moyenne d'âge de 11 ans) (19). Une analyse par composantes principales (ACP) auprès d'un échantillon de 262 enfants âgés de 6 à 10 ans, a permis l'identification d'un facteur composé des BCAAs et de leurs métabolites acylcarnitines ainsi que des AAAs (phénylalanine, tyrosine et tryptophane), dont le score était significativement plus élevé chez les

obèses comparativement aux non-obèses (20). Chez les adultes, un facteur comprenant une combinaison des BCAAs (leucine/isoleucine et valine), de la méthionine, du glutamate/glutamine, des AAAs (phénylalanine et tyrosine) ainsi que des acylcarnitines C3 et C5 (glutaryl carnitine) a permis de distinguer significativement les groupes obèses des non-obèses (12). Cette association avait également été décrite plus tôt, c'est-à-dire à la fin des années soixante. Cette étude avait observé des concentrations augmentées de ces mêmes BCAAs et AAAs parmi les sujets obèses (41).

### *Insulinorésistance*

Les résultats d'une analyse longitudinale auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 8 à 18 ans ont montré que les concentrations de BCAAs mesurées au début du suivi étaient fortement associées à l'IR 18 mois plus tard (21). Dans cette étude, l'IR a été estimée par le score du modèle d'évaluation homéostatique de l'insulinorésistance (HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance) qui tient compte des mesures plasmatiques de l'insuline et du glucose à jeun (42). D'autres études ont montré un lien entre ces acides aminés et l'IR chez les adultes. À l'aide de l'ACP, une étude a noté qu'un facteur comprenant entre autres les BCAAs ainsi que la phénylalanine et la tyrosine était positivement relié à l'IR (11). Un facteur composé des BCAAs, de la méthionine, du glutamate/glutamine, des AAAs et des acylcarnitines C3 et C5 a également révélé une relation linéaire positive et significative avec l'IR (12). À l'aide de données provenant d'une étude transversale, un score supérieur d'un facteur issu de l'ACP (composé de la leucine/isoleucine, phénylalanine, tyrosine, méthionine, glutamate/glutamine, alanine, proline et valine) a été noté chez les individus avec un HOMA-IR élevé comparativement à ceux ayant un HOMA-IR faible (13). Un profil semblable d'acides aminés associé à l'IR a également été observé parmi une cohorte d'adultes (16). Des niveaux significativement supérieurs en valine, leucine, phénylalanine, glutamine et glutamate ont été observés chez les sujets avec de l'IR. Une autre étude a observé des niveaux de six acides aminés (BCAAs, phénylalanine, tyrosine et alanine) augmentant significativement avec des concentrations élevées de glucose à jeun (17). Une diminution des niveaux d'histidine et de glutamine a également été observée. Dans une cohorte de 1873 individus, âgés en moyenne de 52 ans et suivi pendant 6,5 années, les BCAAs, la phénylalanine et l'alpha-1-glycoprotéine acide ont été identifiés comme prédicteurs de l'hyperglycémie (14). La leucine, la valine et la phénylalanine ont été associées avec l'HOMA-IR transversalement dans une cohorte de 1680 individus âgés en moyenne de 32 ans (15). Les concentrations de ces acides aminés ont également prédit le score de l'HOMA-IR au suivi 6 ans plus tard.

### *Diabète de type 2*

L'association entre le métabolisme des BCAAs et du DT2 a été documentée pour la première fois il y a plusieurs décennies (43). Les résultats d'une étude longitudinale ont permis d'observer des différences significatives dans

les niveaux de base de cinq métabolites (BCAAs et AAAs ; phénylalanine et tyrosine) entre les cas diabétiques et non-diabétiques (18). Les concentrations à jeun étaient supérieures chez les diabétiques. De plus, les individus dont les concentrations plasmatiques individuelles de ces cinq acides aminés se trouvaient dans le quartile supérieur avaient un risque 2 à 3,5 fois plus élevé de développer le DT2 sur une période de 12 ans comparativement à ceux dont les concentrations se trouvaient dans le quartile inférieur. Une combinaison formée de trois acides aminés (isoleucine, tyrosine et phénylalanine) a été associée à un risque de 5 à 7 fois plus élevé de DT2. Dans une étude de cohorte exclusivement masculine, avec un suivi prospectif de 4,7 ans auprès de 526 participants, des niveaux de base élevés d'alanine, leucine, isoleucine, tyrosine et glutamine ont été significativement associés avec l'incidence du DT2 (17). Les résultats d'une cohorte multiethnique, avec un suivi de 5 ans, ont indiqué que des concentrations élevées de valine étaient significativement associées au développement du DT2 (16). La leucine et la phénylalanine étaient également associées à une augmentation du risque. Une étude récente a aussi rapporté des résultats en accord avec cette littérature émergente (44). Une élévation des cinq BCAAs et AAAs, ainsi que leurs scores combinés, a été fortement associée au risque de DT2 après une durée de suivi médiane de 10 ans. Ces résultats suggèrent le rôle important de ces métabolites comme biomarqueurs précoces du DT2.

#### *Résultats discordants d'études concernant les concentrations de métabolites*

La littérature rapporte certains résultats discordants concernant les concentrations de métabolites en relation à l'obésité et l'IR chez les jeunes. Une étude a rapporté des concentrations d'acides aminés similaires (leucine/isoleucine, phénylalanine, méthionine, histidine, arginine et sérine) entre les adolescents catégorisés comme obèses normoglycémiques et ceux de statut pondéral normal (22). Une relation négative entre les concentrations plasmatiques de ces acides aminés avec l'IMC a également été observée. Des concentrations d'acides aminés inférieures (leucine/isoleucine, valine, phénylalanine, méthionine, alanine, histidine, arginine, citrulline, sérine et glycine) et d'acylcarnitines à chaîne courtes et moyennes ont été observées auprès d'adolescents ayant un DT2 comparativement à ceux ayant un statut pondéral normal (23). Une autre analyse a montré des concentrations similaires de glutamine, méthionine et proline entre les jeunes obèses et non-obèses (45). Chez les adultes, une étude a révélé des résultats semblables. Une diminution des concentrations de différents acides aminés chez les sujets atteints du DT2 a été observée (46).

Une explication plausible de la discordance de ces résultats serait l'augmentation de l'anabolisme chez les adolescents en croissance (23). Une étude auprès de 41 jeunes de poids normal a noté une réduction au niveau de la protéolyse et de l'oxydation des protéines pendant la puberté comparativement à la prépuberté, alors que la synthèse des protéines est restée inchangée (47). Ces observations seraient le résultat d'une augmentation des niveaux d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) induite par l'hormone de croissance. Toutefois, aucune différence dans les concentrations de BCAAs entre les enfants pubères et prépubères n'a été observée dans



cette étude. Les résultats d'une étude auprès de 33 jeunes n'ont également pas permis de noter une association entre les BCAAs et le statut pubertaire (48).

Certaines variations ont également été notées par rapport au sexe. Une étude réalisée auprès de 82 adolescents en surpoids ou en obésité a observé des niveaux de BCAAs et de leurs catabolites supérieurs chez les garçons comparativement aux filles ayant un score Z de l'IMC comparable (49). Des différences entre les sexes au niveau de la production et de l'action des stéroïdes et/ou de l'hormone de croissance ainsi que des variations dans le contenu en matière grasse et sa disposition, ainsi que le cycle menstruel, sont des facteurs possibles pouvant expliquer cette discordance.

D'autres sources d'explications pourraient possiblement expliquer les discordances observées dans les résultats. Les différences dans les plateformes analytiques utilisées pour quantifier les métabolites pourraient amener des variations dans les concentrations observées. Des variations dans les seuils utilisés pour la classification du statut pondéral ou différents critères de classification de l'IR ou du DT2 pourraient également être une autre source d'explication. Ces variations dans la mesure des variables d'exposition et/ou d'intérêt pourraient expliquer les différences dans les résultats obtenus d'une étude à l'autre.

### 1.1.3 Altération du métabolisme des acides aminés

*Pourquoi les BCAAs et leurs métabolites connexes sont augmentés dans l'obésité et l'insulinorésistance?*

L'une des hypothèses de l'altération du métabolisme des acides aminés est une consommation de protéines accrue. Les BCAAs et AAAs sont des acides aminés essentiels, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être synthétisés *de novo* par l'organisme. Par conséquent, les protéines alimentaires peuvent avoir un impact significatif sur les concentrations plasmatiques de BCAAs chez l'humain (50). Les BCAAs sont relativement abondants dans l'alimentation, représentant de 15 à 25% de l'apport total en protéines (51). Les résultats d'une étude longitudinale suggèrent cependant que l'augmentation de la consommation de protéines ne serait pas le principal facteur contribuant aux niveaux élevés de BCAAs observés chez les sujets obèses ou avec de l'IR (18). Les apports d'isoleucine, leucine et valine étaient comparables parmi les participants à cette étude. Dans une étude transversale, l'association des BCAAs et AAAs avec l'IR n'était également pas influencée par l'apport alimentaire en protéines (13).

L'altération du métabolisme des BCAAs est une autre hypothèse proposée pour expliquer l'augmentation de leurs niveaux circulants dans le plasma. Des altérations subtiles dans l'expression de gènes du catabolisme des BCAAs peuvent avoir un impact significatif sur leurs niveaux circulants. Une étude animale a d'ailleurs rapporté une régulation à la baisse de multiples enzymes impliquées dans le catabolisme des BCAAs causée par la

surexpression sélective de GLUT4 (glucose transporter type 4) dans le tissu adipeux, un important transporteur insulino-dépendant du glucose (52). Des niveaux circulants augmentés de BCAAs ont également été observés chez les souris ayant une surexpression de la protéine GLUT4, supportant le rôle important du tissu adipeux dans la modulation de l'homéostasie des BCAAs. L'activité d'enzymes clés du catabolisme des BCAAs dans le tissu adipeux est également influencée par l'obésité. Deux modèles animaux d'obésité ont montré que l'expression des gènes BCATm (branched-chain amino acid aminotransferase) et BCKDH (branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex) est diminuée dans le tissu adipeux (53). Ces gènes codent pour les enzymes qui catalysent les deux premières étapes de la dégradation des BCAAs. Une altération de ceux-ci mène à une accumulation de BCAAs dans la circulation tel qu'observé dans ces deux modèles animaux. Une étude expérimentale a étudié la perturbation du gène BCATm chez les souris (54). Une augmentation des niveaux plasmatiques de BCAAs a été observée chez les animaux BCATm<sup>-/-</sup>. Des études chez les humains ont révélé une forte corrélation entre l'expression de nombreux gènes impliqués dans le catabolisme des BCAAs au niveau du tissu adipeux et la sensibilité à l'insuline (55). L'analyse globale des gènes parmi 14 paires de jumeaux monozygotes discordants pour l'IMC, a révélé que le métabolisme des BCAAs dans le tissu adipeux était significativement régulé à la baisse chez les jumeaux obèses et corrélait étroitement avec l'IR (56). Une autre étude chez l'humain a rapporté une diminution des enzymes du métabolisme des BCAAs dans les mitochondries isolées du muscle squelettique parmi le groupe de participants obèses (57). Ces résultats suggèrent qu'un catabolisme réduit des BCAAs dans le tissu adipeux, et possiblement dans le muscle squelettique, soit en partie responsable des niveaux supérieurs de BCAAs dans les états d'IR incluant l'obésité.

D'autres hypothèses expliquant l'augmentation des BCAAs ont été amenées. L'une d'entre elles serait l'accélération de la dégradation de protéines musculaires. Celle-ci a été rapportée à la fois chez l'humain (58) et dans deux modèles animaux de l'IR (59, 60). Une autre hypothèse impliquerait le microbiote intestinal. Il a été suggéré que certaines espèces de bactéries du tube digestif auraient la capacité de synthétiser *de novo* des BCAAs, ce qui contribuerait à l'altération de leurs niveaux circulants (61).

#### *Modèles proposés de l'augmentation des BCAAs dans l'insulinorésistance*

Un modèle impliquant la voie de signalisation de mTOR (mammalian target of rapamycin) a été proposé (50). Cette molécule est principalement connue pour son rôle dans la régulation de la croissance cellulaire, notamment par la synthèse de protéines. Elle a récemment été considérée comme le signal central de médiation entre les acides aminés et l'insuline. L'effet des BCAAs, particulièrement la leucine, sur l'activation de mTOR dans le muscle squelettique et le tissu adipeux a été rapporté par plusieurs auteurs (12, 62-64). La stimulation de mTOR active p70S6K (ribosomal protein S6 kinase beta-1), un médiateur clé de la cascade de synthèse des protéines. L'activation de cette molécule entraîne par la suite l'inhibition du récepteur à l'insuline IRS-1 (insulin receptor substrate 1), ce qui interfère avec la signalisation normale de l'insuline. Une autre étude chez les

humains a observé ces résultats ainsi qu'une inhibition de l'activité de PI3K (phosphoinositide 3-kinase), une molécule critique dans la signalisation de l'insuline, dans le muscle squelettique (65). En d'autres termes, des concentrations élevées de BCAAs activeraient la voie mTOR/p70S6K et contribueraient au développement de l'IR.

Un autre modèle a été proposé, soit que les BCAAs agissent en synergie avec l'hyperlipidémie pour contribuer au développement de l'IR (61). Lorsque les BCAAs s'accumulent dans le plasma, le flux de ces acides aminés dans les voies cataboliques au niveau du muscle squelettique et du foie est augmenté expliquant l'augmentation des acylcarnitines C3 et C5 chez les sujets avec de l'IR rapportée dans différentes études (11-13). Selon ce modèle, l'augmentation du catabolisme des BCAAs dans les muscles et le foie résulterait en une production accrue de propionyl-coA et succinyl-coA, qui engendreraient une réduction de l'efficacité d'oxydation des acides gras et du glucose. Ceci aurait ensuite comme conséquences une accumulation de substrats non complètement oxydés, un stress mitochondrial, une altération de l'action de l'insuline et une perturbation subséquente de l'homéostasie du glucose.

## **1.2 Obésité et pathologies associées**

### **1.2.1 Prévalence du surpoids et de l'obésité**

La prévalence du surpoids et de l'obésité parmi les enfants et adolescents a augmenté dans les dernières décennies au Canada (28). Des données d'une étude auprès d'enfants Inuit d'âge préscolaire vivant dans les régions arctiques du Canada et du Groenland ont permis d'estimer la prévalence du surpoids à 42,5% et celle de l'obésité à 12,6% parmi les enfants du Nunavik (66). Les résultats d'une étude auprès de jeunes Inuit d'âge scolaire résidant au Nunavik indiquent une prévalence combinée du surpoids et de l'obésité de 26,9% (6,6% d'obésité) (67). Dans ces deux études, les prévalences de surpoids et d'obésité ont été calculées à l'aide des critères de classification de l'IMC de l'International Obesity Task Force (IOTF). La prévalence de l'obésité chez les hommes et les femmes a été estimée à 25,1% et 31,3% respectivement auprès d'un échantillon d'Inuit d'âge adulte du Nunavik (68).

Des disparités au niveau de la prévalence du surpoids et de l'obésité ont été notées entre les populations autochtones et non autochtones du Canada. Les données de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2004, ont permis d'estimer un pourcentage combiné de surpoids et d'obésité de 41% (20% d'obésité) avec les critères de l'IOTF parmi les jeunes d'origine autochtone (hors réserve) âgés de 2 à 17 ans, ce qui correspondait à 2,5 fois la moyenne nationale (28). Selon les données d'une étude populationnelle réalisée en 2004 auprès d'enfants et adolescents canadiens (âgés de 2 à 17 ans), la prévalence combinée du

surpoids et de l'obésité était de 34,5% (15,8% d'obésité) selon les critères de l'IOTF parmi les autochtones comparativement à 26,1% (8,0% d'obésité) pour le reste de la population (27).

### 1.2.2 Mesures de l'obésité

Différentes mesures anthropométriques sont couramment utilisées pour évaluer le statut pondéral. L'approche la plus commune pour classifier l'obésité est l'utilisation de l'IMC. La mesure du tour de taille ou du rapport tour de taille/taille sont également employées fréquemment. Il s'agit de mesures simples à obtenir.

L'IMC est un indicateur de l'adiposité corporelle. Il tient compte du poids et de la taille, et correspond au rapport du poids (kg) sur la taille au carré ( $m^2$ ). Chez les adultes, les lignes de recommandations pour la classification de l'IMC ont été mises en place depuis plusieurs années avec des seuils de catégories spécifiques basés sur des évidences scientifiques de l'augmentation des risques sur la santé d'un IMC élevé (69). L'établissement d'un système de classification standard chez les jeunes est un défi plus complexe. Celui-ci doit tenir compte des variations dans le taux de croissance ; l'IMC varie selon l'âge et le sexe pendant l'enfance et l'adolescence. Différentes courbes de croissance ont été développées. Trois systèmes de référence sont couramment utilisés pour rapporter le statut pondéral chez les jeunes soit celui du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (70), de l'IOTF (71) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (72). Les courbes de référence du CDC définissent le surpoids comme un IMC compris entre le 85<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> percentile alors que l'obésité est située à un IMC supérieur ou égal au 95<sup>e</sup> percentile pour des valeurs de références américaines. Les seuils de l'IOTF sont une extrapolation des seuils adultes d'IMC pour le surpoids ( $25 \text{ kg}/m^2$ ) et l'obésité ( $30 \text{ kg}/m^2$ ) à l'âge de 18 ans. Selon l'OMS, un IMC supérieur à une valeur de l'écart-type de la médiane est considéré comme seuil du surpoids et un IMC supérieur à deux valeurs de l'écart-type de la médiane est défini comme seuil de l'obésité. L'utilisation de différentes méthodes de classification entraîne cependant des divergences au niveau des prévalences rapportées du surpoids et de l'obésité chez les jeunes. Il importe donc de toujours préciser le système de classification du statut pondéral utilisé.

### 1.2.3 Complications de l'obésité

#### *Risques cardiométaboliques*

L'obésité est un facteur de risque bien établi du développement de l'IR (73). L'IR est une condition physiologique dans laquelle des organes cibles incluant le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie ne réussissent pas à répondre effectivement à l'action de l'insuline (50). L'IR et une sécrétion anormale d'insuline sont tous deux des troubles associés au développement du DT2 (74).

Le DT2 a atteint des proportions endémiques au sein de plusieurs communautés autochtones d'Amérique du Nord (75). Cette augmentation est survenue parallèlement à de multiples changements importants chez les peuples autochtones dans les dernières décennies. Les données d'études conduites dans les années 1990 indiquent que la prévalence du DT2 ajustée pour l'âge chez les hommes et les femmes des peuples autochtones serait respectivement 3,6 et 5,3 plus élevée comparativement à la population générale canadienne (75). Des résultats similaires ont été rapportés auprès de populations autochtones de la Saskatchewan et du Manitoba (76, 77). L'âge d'apparition de la maladie semble également être plus hâtif (75, 76). Ces données indiquent une disparité importante au niveau de la prévalence du DT2 entre les populations autochtones et non autochtones du Canada. Des données récentes indiquent une augmentation des taux de DT2 chez les Inuit. Selon des données de Santé Canada, 4% des Inuit avaient reçu un diagnostic de diabète en 2006 alors que la prévalence s'estimait à 2% en 2001 (78). Une étude de cohorte mise sur pied en 2004 et regroupant 887 adultes Inuit du Nunavik a estimé la prévalence du DT2 à 4,7% à l'âge adulte (79). La proportion de femmes atteintes était significativement supérieure à celle d'hommes (6,6% contre 2,7%). Les données concernant la prévalence du DT2 parmi les jeunes autochtones sont très limitées.

Plusieurs études ont indiqué une association entre l'obésité et plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires majeurs tels que l'hypertension, la dyslipidémie, des anomalies au niveau de la masse (hypertrophie) et/ou la fonction ventriculaire gauche, des anomalies endothéliales et l'hyperinsulinémie et/ou l'IR (80). De plus, il est établi que l'obésité infantile a des conséquences néfastes sur le système cardiovasculaire qui sont similaires à celles décrites chez l'adulte (80).

#### *Impacts psychosociaux*

L'obésité chez les enfants et adolescents est d'un intérêt particulier en raison de ses conséquences sur la santé et de son influence sur le développement psychosocial (4, 5). Chez les adultes, l'obésité a été associée à des troubles de l'humeur. Des études ont montré une association bidirectionnelle entre l'obésité et la dépression (30, 81). Une association avec les troubles anxieux a également été documentée (29). Chez les jeunes, une association entre le surpoids et les problèmes de comportement internalisés a été décrite dans plusieurs études (6-9). Quelques études ont également montré un lien avec les problèmes de comportement externalisés (8-10).

Le surpoids et l'obésité pourraient amener la détresse psychologique parmi différents mécanismes impliquant : une faible estime de soi (82), des expériences de honte (83), une insatisfaction corporelle (84) et/ou une perception négative du statut pondéral (9). Les conséquences physiologiques de l'obésité sur la santé et la qualité de vie pourraient également expliquer cette association (29).

## 1.3 Problèmes de comportement

Une distinction commune en psychopathologie de l'enfance est la conceptualisation des problèmes de comportement en deux catégories soit les problèmes internalisés et externalisés (85). Les problèmes internalisés sont dirigés vers l'intérieur et se manifestent par l'état psychologique et émotionnel de l'enfant (86). Ils regroupent des syndromes tels que l'anxiété, la dépression, l'isolement social et les plaintes somatiques. Les problèmes externalisés réfèrent quant à eux à un groupe de problèmes se manifestant par des comportements observables et habituellement négatifs dirigés envers l'environnement externe (87). Ils englobent des comportements d'agressivité, de délinquance et d'hyperactivité (88). Il est également possible de se référer à la conceptualisation du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) qui divise les problèmes externalisés en trois types majeurs soit le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble des conduites (89).

### 1.3.1 Problèmes internalisés

Les problèmes de comportement internalisés les plus communs chez les enfants et adolescents sont la dépression, l'anxiété et les plaintes somatiques (86).

La dépression se caractérise par la présence d'au moins cinq symptômes dépressifs sur neuf, dont au moins la présence d'une humeur dépressive ou d'une perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités quotidiennes pendant une même période d'une durée de plus de deux semaines (89). Les études épidémiologiques ont montré que la dépression majeure est relativement rare chez les enfants, mais fréquente chez les adolescents avec une prévalence à vie jusqu'à 25% à la fin de l'adolescence (90). Selon les résultats d'une méta-analyse, la prévalence est estimée à 2,8% chez les enfants âgés de moins de 13 ans et double à 5,6% chez les adolescents âgés de 13 à 18 ans (5,9% chez les filles et 4,6% chez les garçons) (91). L'incidence de la dépression atteint ses niveaux les plus élevés entre l'âge de 15 et 18 ans (92), et est plus élevée chez les filles pendant l'adolescence (93). Les taux de prévalence tendent à augmenter de génération en génération, et ce avec des âges d'apparition plus précoces (94, 95). Les troubles anxieux, les comportements perturbateurs et l'abus de substance sont les comorbidités les plus communes de la dépression chez les jeunes (96).

Chez les enfants et adolescents, le diagnostic du trouble d'anxiété généralisé requiert la présence d'un symptôme sur six comparativement à trois chez les adultes (89). L'anxiété est une émotion caractérisée par des sentiments de tension, de l'inquiétude et des changements physiques. Les troubles d'anxiété résultent lorsque celle-ci est récurrente et interfère négativement avec l'école, les interactions sociales, les activités ou le fonctionnement familial (86). La prévalence estimée des troubles d'anxiété pendant l'enfance et l'adolescence est de 15 à 20%, et les filles sont deux fois plus à risque que les garçons (97). Plusieurs études suggèrent que

l'apparition de l'anxiété se fait pendant l'enfance, des différences dans l'âge d'apparition relatives au type de trouble d'anxiété sont toutefois observées (93). L'anxiété de séparation et la phobie sociale sont les troubles les plus fréquents chez les enfants et adolescents avec des taux de prévalence respectifs de 2,8 et 8% ainsi que de 10 et 7% (97). L'anxiété est souvent en cooccurrence avec d'autres troubles anxieux, la dépression, le TDAH et le trouble des conduites (86).

Les plaintes somatiques sont des symptômes physiques sans cause physiologique spécifique identifiable (98). Les symptômes courants incluent des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées, de la fatigue ou de la douleur. Chez les enfants et adolescents, 10 à 30% rapportent des plaintes somatiques (99, 100). Il ne semble pas y avoir de différence selon le sexe, mais les résultats d'études sont discordants (86). Des études ont observé que les plaintes somatiques de l'enfance sont fréquemment retrouvées en cooccurrence avec l'anxiété et la dépression (101). Une étude longitudinale a noté que la présence de plaintes somatiques fréquentes et récurrentes pendant l'enfance est un risque considérablement accru de troubles émotionnels au début de l'âge adulte (101).

### 1.3.2 Problèmes externalisés

Les problèmes de comportement externalisés consistent en des comportements d'agressivité, de délinquance, et d'hyperactivité (88).

L'agressivité est définie comme un comportement qui nuit psychologiquement ou physiquement à un autre individu (102). Elle serait plus commune chez les garçons que chez les filles. Les garçons tendent plus à s'engager dans l'agression physique tandis que les filles démontrent plus une agression de type relationnelle, par exemple par l'exclusion de leur groupe social (103). Des études ont montré que l'agressivité chez les enfants était un fort prédicteur du crime et de la violence à l'âge adulte (104, 105).

Le concept de délinquance est large et hétérogène, mais il est souvent synonyme de comportement antisocial (87). Le Child Behavior Checklist (CBCL) (106) le définit par des comportements tels que le mensonge, la tricherie, le vol et le fait de commettre des actes antisociaux en mauvaise compagnie. Ce concept réfère au comportement antisocial n'incluant pas d'actes violents. La délinquance est également plus commune chez les garçons que chez les filles.

Le terme hyperactivité réfère à deux types de problèmes. Le premier étant un excès d'activité moteur ou de l'agitation alors que le second implique un déficit d'attention, soit le fait d'être incapable de soutenir et moduler son attention dans un environnement contrôlé comme la salle de classe par exemple (87). Le DSM utilise le terme TDAH et définit trois sous-types : combiné, avec prédominance inattentive et avec prédominance

d'hyperactivité et d'impulsivité (89). Les symptômes d'inattention sont visibles par le manque d'écoute, la difficulté à maintenir l'attention ou la distraction facile. Le fait d'interrompre ou de se bagarrer souvent caractérise l'hyperactivité et l'impulsivité. La prévalence basée sur 19 études populationnelles est estimée à environ 5 à 10% chez les enfants d'âge scolaire (107). Une étude plus récente évalue la prévalence du TDAH entre 3 et 4% parmi les enfants et adolescents (93). Les symptômes semblent être remarqués vers l'âge de 3 à 4 ans, mais le trouble est plus fréquemment diagnostiqué à l'âge scolaire (108). Plusieurs études ont noté des taux de TDAH plus élevés chez les garçons comparativement aux filles (93). Les symptômes tendent à diminuer en sévérité vers la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte, mais ils perdurent pour certains. L'hyperactivité serait un facteur prédictif de comportement antisocial au cours de la vie (109). Le trouble des conduites aurait une cooccurrence estimée entre 30 et 50% avec le TDAH (110). Le trouble oppositionnel avec provocation possède également une forte comorbidité avec le TDAH (111, 112).

### 1.3.3 Évaluation des problèmes de comportement

L'évaluation des problèmes de comportement internalisés et externalisés peut avoir lieu d'un point de vue clinique lors d'une entrevue où le professionnel de la santé pourra se référer au DSM. Les critères cliniques permettront donc d'obtenir des diagnostics dichotomiques. Cette conceptualisation des troubles de comportement permet l'obtention d'une bonne validité clinique, mais elle est souvent difficile à appliquer auprès d'échantillons populationnels. Elle est plus communément utilisée dans les devis cas-témoins et interventionnels.

L'utilisation de questionnaires est plus souvent utilisée pour l'évaluation des problèmes de comportement dans les études populationnelles. Cette évaluation permet de concevoir les problèmes de façon continue allant de l'absence de difficultés à la présence de difficultés modérées ou sévères. Les questionnaires sont soit remplis par le jeune lui-même ou par un tiers, le parent ou le professeur par exemple. Les différents items du questionnaire réfèrent à des symptômes figurant dans les tableaux cliniques. Les questionnaires développés par Achenbach et ses collègues (113) figurent parmi ceux les plus utilisés en recherche. D'autres questionnaires tels que le Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (114) ou le Conners 3rd Edition (115) sont couramment utilisés. La validité clinique de ces questionnaires est inférieure à celle du diagnostic clinique. Leur avantage principal est qu'ils peuvent être utilisés auprès d'un large échantillon lors d'études populationnelles.

#### *Questionnaires développés par Achenbach et ses collègues*

Les questionnaires développés par Achenbach et ses collègues figurent parmi ceux les plus utilisés en recherche. Trois questionnaires ont été élaborés pour les jeunes d'âge scolaire : le Youth Self-Report (YSR)



pouvant être complété par le jeune, le Child Behavior Checklist (CBCL) par le parent et le Teacher Report Form (TRF) par le professeur (113).

Les questionnaires comportent huit échelles de syndromes ainsi que trois scores de problèmes basés sur les scores d'items spécifiques. Les huit échelles de syndromes sont : anxiété/dépression, retrait social/dépression, plaintes somatiques, problèmes sociaux, problèmes de la pensée, problèmes d'attention, comportement de transgression des règles et comportement d'agressivité. La somme des huit syndromes ainsi que celles des autres problèmes constitue le score de problèmes totaux. Le score des problèmes internalisés est formé de la somme des scores des trois premiers syndromes. Les scores de comportement de transgression des règles et de comportement d'agressivité sont additionnés pour former le score des problèmes externalisés.

#### *Utilisation des questionnaires développés par Achenbach et ses collègues auprès de la population Inuit*

Les questionnaires d'évaluation du comportement d'Achenbach et ses collègues ont été développés pour des sociétés occidentales présentant certaines différences quant aux populations Inuit. Des variations dans l'interprétation et l'expression des émotions et comportements en plus des différences de langage peuvent donc complexifier l'évaluation des troubles de comportement (116).

Certains chercheurs ont cherché à évaluer la validité externe de ces outils parmi différentes populations. Une étude a vérifié l'utilisation des huit syndromes du CBCL dans 30 sociétés (117). Leurs résultats indiquent une bonne validité dans chacun des pays et soutiennent donc l'utilisation du CBCL pour l'évaluation des problèmes de comportement dans différentes sociétés. Ces résultats ont également été retrouvés lors d'une étude visant à évaluer les scores totaux des problèmes internalisés et externalisés du YSR dans 24 pays (118). Une bonne validité externe pour les échelles de syndromes a été observée, mais des différences ont été remarquées entre les groupes d'âge et les sexes selon les sociétés.

La validité interne des questionnaires, c'est-à-dire la propriété des items à mesurer effectivement une dimension ou un symptôme, n'a toutefois pas été évaluée auprès de la population Inuit. Williamson et ses collègues (116) notent que très peu d'instruments d'évaluation du comportement ont été validés pour leur utilisation auprès de populations autochtones. Les autochtones constituent un groupe hétérogène et un instrument développé spécifiquement pour un groupe ne sera pas nécessairement valide pour un autre.

## **Chapitre 2. Problématique, objectifs et hypothèse de recherche**

### **2.1 Problématique**

Le surpoids et l'obésité infantile sont des problèmes majeurs de santé publique ayant des conséquences négatives sur la santé physique et mentale. Ces jeunes ont un risque accru de problèmes de santé (hypertension, dyslipidémie, IR, DT2, etc.) et sont également plus à risque d'éprouver divers troubles émotionnels, comportementaux et/ou académiques. Chez l'adulte, le surpoids et l'obésité ont été associés aux troubles de l'humeur. Chez les jeunes, les problèmes de comportements internalisés et externalisés sont parmi les plus fréquents. Une association entre le surpoids/obésité et les problèmes internalisés a été décrite, les données concernant l'association avec les problèmes externalisés sont limitées.

De nombreuses études ont révélé un profil éminent de métabolites fortement associé avec l'obésité et l'IR chez l'humain. Des concentrations élevées en BCAAs et AAAs ont été observées. Ces deux groupes de métabolites sont transportés du sang au système nerveux central par un transporteur commun. L'apport en BCAAs au cerveau est compétitif à celui en AAAs. Une augmentation des concentrations plasmatiques de BCAAs a donc comme effet prévu de diminuer l'apport en AAAs. Les résultats d'une étude expérimentale suggèrent que des niveaux élevés de BCAAs sont liés à des altérations du comportement telles que le stress et l'anxiété. Les AAAs sont des précurseurs de neurotransmetteurs, une variation dans leurs concentrations plasmatiques pourrait donc affecter leurs niveaux dans le cerveau et subséquemment la synthèse de neurotransmetteurs.

Au Canada, la prévalence de l'obésité et du DT2 est supérieure chez les autochtones comparativement aux non-autochtones. Compte tenu de l'association émergente des BCAAs et des AAAs avec l'obésité et l'IR, et l'impact potentiel des AAAs sur le comportement en tant que précurseurs de neurotransmetteurs clés, l'hypothèse que ces biomarqueurs métabolomiques soient impliqués avec les problèmes de comportement chez les jeunes mérite d'être examinée. À notre connaissance, aucune publication ne fait état de l'étude de cette relation chez l'humain.

### **2.2 Objectifs de l'étude**

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer prospectivement la relation entre les concentrations de biomarqueurs métabolomiques (BCAAs et AAAs) à l'enfance et les problèmes de comportement auto-rapportés à l'adolescence auprès de jeunes Inuit du Nunavik.

Pour ce faire, nous tenterons de répondre aux objectifs spécifiques suivants :

- Évaluer la relation entre les biomarqueurs métabolomiques mesurés au début de suivi et les problèmes de comportement auto-rapportés à l'adolescence.
- Évaluer cette relation selon le statut pondéral.

### **2.3 Hypothèse**

Notre hypothèse est que des concentrations augmentées de BCAAs – des marqueurs précoces de l'obésité et/ou de l'IR – entraîneraient une diminution de l'apport en AAAs au système nerveux central ce qui résulterait en des modifications du comportement. Nous pensons que l'obésité pourrait être impliquée dans la chaîne causale entre les BCAAs et les problèmes de comportement. Le statut pondéral au début de suivi pourrait donc avoir potentiellement un effet modifiant dans cette relation.

## Chapitre 3. Méthodologie

La méthodologie utilisée est décrite en grande partie dans la section méthodes de l'article inséré dans le chapitre 4. Ce chapitre a pour but d'apporter des informations supplémentaires n'ayant pu être décrites dans l'article.

### 3.1 Devis et population

#### 3.1.1 Source des données

Les données utilisées dans le cadre de cette étude proviennent de la Nunavik Child Development Study (NCDS). La NCDS est une étude de cohorte ayant pour but d'étudier l'influence de différents facteurs tels que les contaminants environnementaux, l'alimentation traditionnelle et d'autres aspects du mode de vie sur la santé et le développement des jeunes Inuit. Les participants sont des jeunes ayant été recrutés avant la naissance lorsque leurs mères ont participé à l'une des études suivantes : la Cord Blood Monitoring Program (1993-1998) (119) et/ou l'Environmental Contaminants and Child Development Study (1996-2000) (120). La première étude avait pour but de documenter l'exposition prénatale aux contaminants environnementaux et à différents nutriments chez les nouveau-nés. La seconde étude avait quant à elle pour but d'évaluer l'impact des expositions environnementales aux polluants organiques persistants et aux métaux lourds sur la santé et le développement des enfants. Les participantes de la Cord Blood Monitoring Program ont été invitées à y participer au moment de leur accouchement. Au total, 491 femmes ont accepté de participer à l'étude. Le recrutement des participantes à l'Environmental Contaminants and Child Development Study a quant à lui été effectué lors de la première visite prénatale. Le nombre total de femmes ayant accepté d'y participer est de 248, ce qui représente un taux de participation de 68,3%.

La NCDS comporte un temps de suivi à l'âge scolaire (2005-2010) et un autre à l'adolescence (2013-2016). Les mères ayant participé aux deux études mentionnées précédemment ont été contactées par téléphone afin d'être informées sur le protocole d'étude et ont été invitées à participer avec leurs enfants au suivi à l'âge scolaire. Les critères d'inclusion étaient que l'enfant soit âgé entre 8,5 et 14,5 ans, ait un poids de naissance supérieur ou égal à 2,5 kg, une durée de gestation supérieure ou égale à 35 semaines, ainsi qu'aucune malformation congénitale majeure, problème neurologique ou de santé chronique affectant le développement. Au total 294 participants ont été vus entre 2005 et 2010. De ces participants, cinq ont été exclus en raison de problèmes neurologiques ou de santé chronique (deux participants avec un antécédent d'épilepsie, un avec un antécédent de trauma crânien ayant nécessité une chirurgie, un avec un antécédent de méningite associé avec un coma et un atteint de sclérose en plaques). Ainsi, un total de 289 participants potentiels était éligible au suivi à l'adolescence. Les suivis à l'adolescence ont été effectués entre 2013 et 2016. Lors de nos analyses, nous

avons utilisé les données des suivis de 2013 à 2015 au cours desquels 166 jeunes ont été rencontrés ce qui correspond à un taux de participation de 54,7%.

### 3.1.2 Critères d'éligibilité

Les participants ayant été vus lors des suivis à l'âge scolaire (2005-2010) et à l'adolescence (2013-2015) étaient éligibles pour inclusion dans l'étude actuelle ( $n = 166$ ). Les individus ayant des données manquantes sur la quantification des acides aminés ( $n = 23$ ), l'évaluation comportementale ( $n = 1$ ) ou les deux ( $n = 1$ ) ont été exclus des analyses, laissant donc un échantillon final de 141 participants.

## 3.2 Variables d'intérêt

### 3.2.1 Acides aminés

Les concentrations plasmatiques d'acides aminés (mg/L) ont été mesurées au début de suivi. Les concentrations plasmatiques de l'isoleucine, la leucine, la phénylalanine, la tyrosine et la valine ont été quantifiées au Laboratoire de Toxicologie du Québec de l'Institut National de Santé Publique (INSPQ) situé à Québec. Le protocole de la méthode est décrit ailleurs en détail (121).

### 3.2.2 Problèmes de comportement

Le questionnaire du YSR du Child Behavior Checklist (CBCL) a été utilisé pour documenter les problèmes de comportement lors du suivi à l'adolescence (106). Les questionnaires du CBCL n'ont pas été validés auprès de la population Inuit, ils ont toutefois été évalués dans 30 sociétés et ont démontré une bonne validité interne. Le questionnaire du YSR a été administré par un professionnel de recherche qualifié accompagné d'un interprète inuktitut, lorsque nécessaire. La langue des entrevues pouvait être l'inuktitut, le français et/ou l'anglais. La majorité des entrevues se sont déroulées en anglais.

## 3.3 Analyses statistiques

L'apport en BCAAs au cerveau est concurrentiel à celui en AAAs (122). Les BCAAs et AAAs sont transportés du sang au système nerveux central via la barrière hémato-encéphalique par un transporteur commun (24). L'apport de chacun de ces acides aminés au cerveau est donc affecté non seulement par sa propre concentration dans le plasma, mais aussi par celle de chacun de ses compétiteurs. Ainsi, une augmentation en BCAAs circulants a comme effet prévu de diminuer l'apport en AAAs au cerveau (25). Pour cette raison, nous

avons donc créé le ratio de BCAA/AAA, soit le total des BCAAs (isoleucine, leucine et valine) sur la somme des AAAs (phénylalanine et tyrosine). Le coefficient de Pearson de 0,69 ( $P < 0,0001$ ) indique une forte corrélation positive entre les BCAAs et AAAs (Tableau S1, Annexe B). Pour créer le ratio BCAA/AAA, les concentrations d'acides aminés en mg/L ont préalablement été converties en concentrations micromolaires ( $\mu\text{mol/L}$ ).

Les tertiles de BCAA/AAA ont été considérés comme variable indépendante catégorielle à trois niveaux. Les scores du YSR pendant le suivi ont été considérés comme variable dépendante continue. La relation entre les concentrations de biomarqueurs métabolomiques et les problèmes de comportement a été évaluée à l'aide de modèles linéaires généraux. Les moyennes ajustées des scores du YSR selon les tertiles du ratio BCAA/AAA ont été obtenues à l'aide de la procédure PROC GLM LSMEANS du logiciel SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les moyennes selon les tertiles ont été comparées à l'aide de l'analyse de covariance (ANCOVA). Les méthodes d'ajustement de Tukey (tailles de groupes égales) et de Tukey-Kramer (tailles de groupes non égales) ont été appliquées pour les comparaisons multiples entre les paires de moyennes, et celle de Dunnett-Hsu a été utilisée pour les comparaisons avec le premier tertile. La tendance linéaire ( $P_{\text{tendance}}$ ) parmi les tertiles a été testée à l'aide de la procédure PROC GLM CONTRAST du logiciel SAS. Les variables potentiellement confondantes identifiées *a priori* et incluses dans les modèles ajustés sont : l'âge (en continu), le sexe, le score de statut socio-économique (en continu) ainsi que l'insécurité alimentaire (dichotomique, oui/non) en début de suivi.

L'obésité a été associée à la fois aux biomarqueurs métabolomiques et aux troubles de l'humeur. Nous pensons donc que l'obésité pourrait se retrouver dans la chaîne causale entre les BCAAs et les problèmes de comportement, c'est pourquoi nos modèles n'ont pas été ajustés pour cette variable. L'IMC pourrait potentiellement avoir un effet modifiant dans cette relation. Ainsi, nous avons effectué une stratification pour le statut pondéral en début de suivi. Nous avons préalablement vérifié l'interaction entre les concentrations de biomarqueurs métabolomiques (ratio BCAA/AAA) et le statut pondéral. Les termes d'interaction ont été introduits dans les modèles linéaires. Les scores moyens du YSR pour chaque tertile du ratio de BCAA/AAA ont été stratifiés selon le statut d'IMC au début de suivi, c'est-à-dire poids normal comparativement à surpoids ou obésité en raison des petits effectifs.

## **Chapitre 4. Branched-chain and aromatic amino acids in relation to internalizing behavioral problems among young Inuit from Nunavik, Canada: a cohort study**

Audray St-Jean, B.Sc.<sup>1</sup>, Salma Meziou, M.D.<sup>1</sup>, Cynthia Roy, M.Phil.<sup>2</sup>, Pierre Ayotte, Ph.D.<sup>1,2,4</sup>, Gina Muckle, Ph.D.<sup>1,3</sup>, Michel Lucas, Ph.D.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHU de Québec Research Centre – Université Laval, Québec, Canada

<sup>2</sup>Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), Québec, Canada

<sup>3</sup>School of Psychology, Université Laval, Québec, Canada

<sup>4</sup>Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec, Canada

**Key words:** branched-chain amino acids, aromatic amino acids, internalizing problems, adolescence.

**Correspondence to:** Michel Lucas, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHU de Québec Research Centre– Université Laval, Hôpital du Saint-Sacrament, 1050 chemin Sainte-Foy, Québec (QC) Canada G1S 4L8. Telephone: 1-418-525-4444 Extension 81976, Fax: 1-418-654-2726, Email: michel.lucas@crchuq.ulaval.ca

## Résumé

Nous avons évalué l'association entre des biomarqueurs métabolomiques et les problèmes de comportement auprès de jeunes Inuit du Nunavik. L'analyse inclut 141 jeunes ayant participé à la Nunavik Child Development Study. Les concentrations plasmatiques en acides aminés ramifiés (BCAAs) et aromatiques (AAAs) mesurées à l'enfance ont été catégorisées en tertiles du ratio des BCAAs sur les AAAs (BCAA/AAA). Les problèmes de comportement ont été rapportés à l'adolescence à l'aide du Youth Self-Report (YSR). Nos analyses indiquent que les scores moyens de syndromes de problèmes internalisés ( $P_{\text{tendance}} = 0,05$ ) et de plaintes somatiques ( $P_{\text{tendance}} = 0,01$ ) augmentent avec l'élévation du ratio BCAA/AAA. Les scores de problèmes internalisés ainsi que le sous-score plaintes somatiques augmentent ( $P_{\text{tendance}} < 0,05$ ) avec le ratio BCAA/AAA chez les jeunes de statut pondéral normal, mais non chez ceux en surpoids/obèses. Nos résultats suggèrent qu'un ratio élevé de BCAA/AAA serait prospectivement lié aux problèmes de comportement.



## Abstract

**Background:** Obesity and insulin resistance are linked with mood disorders, and elevated concentrations of branched-chain (BCAAs) and aromatic amino acids (AAAs).

**Objective:** To prospectively assess the relationship between childhood plasma BCAAs and AAAs and behavioral problems in Inuit adolescents from Nunavik.

**Methods:** We analyzed data on 141 children (mean age 11.5 years at baseline) involved in the Nunavik Child Development Study. Plasma BCAA and AAA concentrations were measured in childhood (2005-2010). BCAA/AAA tertiles – the ratio of total BCAAs to AAAs – were considered as a surrogate categorical independent variable. Behavioral problems were assessed with the Youth Self-Report (YSR) from the Child Behavior Checklist (CBCL) about 7 years later during adolescence (2013-2015). Analysis of covariance ascertained relationships between BCAA/AAA tertiles and YSR outcomes.

**Results:** Ascending BCAA/AAA tertiles were positively associated ( $P_{\text{trend}} < 0.05$ ) with internalizing problems and somatic complaint scores. Among normal weight participants, but not among overweight or obese subjects, scores of internalizing problems and somatic complaints syndromes were significantly higher ( $P_{\text{trend}} < 0.05$ ) with increasing BCAA/AAA tertiles.

**Conclusions:** Our results suggest that higher BCAA/AAA ratios in childhood are significantly associated with internalizing problems in adolescence among normal weight youths, and marginally to withdrawn/depressed and attention problems.

**Abbreviations:** AAs, amino acids; AAAs, aromatic amino acids; BBB, blood-brain barrier; BCAAs, branched-chain amino acids; BMI, body mass index; CNS, central nervous system; IOTF, International Obesity Task Force; LAT1, L-type amino acid transporter 1; NCDS, Nunavik Child Development Study; YSR, Youth Self-Report.

**What is already known about this subject:**

- Elevated concentrations of branched-chain (BCAAs) and aromatic amino acids (AAAs) are associated with obesity and insulin resistance.
- Obesity and insulin resistance are linked with mood disorders.
- Because AAAs are precursors of key neurotransmitters, changes in their blood concentrations could affect brain levels and neurotransmitters synthesis.

**What this study adds:**

- This is the first study to investigate the relationship between metabolomic biomarkers (BCAAs and AAAs) and behavior problems in humans.
- Higher BCAA/AAA ratios in plasma, measured during childhood, are prospectively associated with significant behavioral problems in adolescence, mainly internalizing problems and somatic complaints syndromes among normal weight subjects.
- The competitive mechanism of BCAAs on AAA uptake into the central nervous system provides a possible biological explanation of our results.

## Introduction

Obesity among children and adolescents is a major public health issue with increased risk of metabolic and cardiovascular complications as well as premature mortality in adulthood (1,2). Overweight and obesity are associated with significant mood disorders throughout lifespan (3-7). Obesity is also linked with internalizing problems in youth (8-10), but data supporting this relation with externalizing problems is limited (11, 12).

Several studies have reported that obesity and insulin resistance among adults are characterized by a prominent metabolomic signature, especially elevation of amino acid (AA) blood levels, such as branched-chain amino acids (BCAAs: isoleucine, leucine and valine) and aromatic amino acids (AAAs: phenylalanine and tyrosine) (13-17). Augmented concentrations of these metabolomic biomarkers predicted the risk of future diabetes in longitudinal studies of adults (18-20). BCAAs were also noted in obese children (21, 22) and prospectively associated with insulin resistance in youth (23). The data on obese adolescents remain inconsistent (24, 25).

BCAAs are transported through the blood-brain barrier (BBB) by L-type or large amino acid transporter 1 (LAT1) (26). LAT1 is shared by several large neutral amino acids, including both BCAAs and AAAs, that compete for access (27). Thus, BCAA uptake into the central nervous system (CNS) is competitive with respect to AAAs (28). Elevation of circulating BCAAs could decrease AAA uptake into the CNS (29). Because AAAs are precursors of brain monoamine neurotransmitters, they could impact neurotransmitter synthesis (28). Both tyrosine and phenylalanine are substrates for catecholamine synthesis (dopamine, norepinephrine and epinephrine), whereas tryptophan is serotonin precursor. LAT1 affinity for AAs is much greater ( $K_m$  is lower) at the BBB compared to peripheral tissues, which underlies selective brain vulnerability to the effects of hyperaminoacidemias (30). Any large neutral amino acid blood concentration variation could affect AAA concentrations in the brain and, subsequently, neurotransmitter synthesis (28).

To our knowledge, no previous study has investigated the potential association between metabolomic biomarkers and behavior in humans. A study in rats showed increased stress/anxiety in animals fed high-energy diets supplemented with BCAAs compared to controls (31). They also noted decreased tyrosine and tryptophan concentrations in brain tissues. Using data on a longitudinal cohort of young Inuit from Nunavik (Canada), we explored the relationship between metabolomic biomarkers during childhood and self-reported behavioral problems at adolescence. We hypothesized that elevated BCAA concentrations – a surrogate of initial obesity and/or insulin resistance states – could lead to a decrease in AAA uptake into the CNS resulting in behavioral modifications. Because obesity might be involved in the causal chain between BCAAs and behavioral problems, we assessed the potential modification effect of baseline BMI status in this relation.

## Methods

### Study design and population

Data were sourced from the Nunavik Child Development Study (NCDS). Participants were young Inuit from Nunavik, a region located north of the 55<sup>th</sup> parallel in northern Québec, Canada. The study design has been described previously (32). Briefly, the NCDS is a follow-up of youth recruited before birth when their mothers participated in the Cord Blood Monitoring Program (1993-1998) (33) or the Environmental Contaminants and Child Development Study (1996-2000) (34). Individuals who participated in the 2005-2010 school-age (baseline for the current study) and 2013-2015 adolescent (follow-up) surveys were eligible for inclusion in the present longitudinal investigation. Of the 289 participants eligible for follow-up, 166 have already been recruited (participation rate = 54.7%). Participants with missing data on AA quantification ( $n = 23$ ), behavioral assessment ( $n = 1$ ), or both ( $n = 1$ ) were excluded, which left 141 participants for the current analysis. Assessments took place in the 3 largest Nunavik villages: Inukjuak, Kuujuaq and Puvimuituq. Participants who resided in other communities were transported by plane for testing. Anthropometric data were recorded by research nurses using standard measurement procedures. A maternal interview was conducted at baseline to gather information on socio-demographic background. Each child provided a venous blood sample (20 mL) which was kept frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  in Nunavik and transported by plane to Québec City (Canada) for biological analysis. During adolescent follow-up assessment, behavioral questionnaires were administered by a research professional accompanied by an interpreter, when needed.

Participation was voluntary and subject to informed consent. At baseline, each child's primary caregiver provided written consent, with oral assent provided by each child; written consent was obtained at adolescence. Consent and assent forms were approved by the Nunavik Nutrition and Health Committee and the research ethics review board of CHU de Québec Research Centre and Wayne State University.

### Measures

*Behavioral assessment.* The Youth Self-Report (YSR) from the Child Behavior Checklist Tests battery (35) was administered during the adolescent follow-up period. The YSR contains 112 items scored as follows: 0 = not true, 1 = somewhat or sometimes true, or 2 = very true or often true, applicable to the participant now or within the past 6 months. Eight syndrome subscales are computed by summing the scores on specific items: anxious/depressed, withdrawn/depressed, somatic complaints, rule-breaking behavior, aggressive behavior, attention problems, social problems and thought problems. Total problems score is based on the sum of 8 syndromes and other problems. Internalizing problems score is the sum of anxious/depressed, withdrawn/depressed and somatic complaints, whereas rule-breaking and aggressive behaviors are summed to compute the externalizing problems score. We restricted our analyses to internalizing, externalizing, and

attention problems to limit the number of statistical analyses. Raw scores were considered for each YSR scale because no normative data were available for Inuit youth.

*AA quantification.* BCAA (isoleucine, leucine and valine) and AAA (phenylalanine and tyrosine) concentrations (mg/L) were measured at baseline. Non-fasting plasma concentrations of AAs were quantified at the *Centre de Toxicologie du Québec, Institut National de Santé Publique*, Québec City (Canada) by isotope-dilution liquid chromatography/hybrid quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry. The complete assay protocol is described elsewhere (36). Inter-day precision (coefficient of variation) of the method was <15%, and trueness ranged from 0.5% to 5.5%.

*Weight status.* Weight was measured without shoes on a digital balance, and height was recorded without shoes with a stadiometer. Two measurements were taken for each parameter, and a third was obtained if discrepancy occurred between them (weight >500 g and height >0.5 cm). Final values were based on the average of the 2 closest measurements. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kg) by height squared (m<sup>2</sup>). Weight status was defined at baseline according to the International Obesity Task Force (IOTF) system. In a previous study (37), we noted that IOTF was more specific in assessing obesity in our population. The IOTF classification is based on extrapolation of adult BMI cut-off points for overweight (25 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (30 kg/m<sup>2</sup>) at age 18 years (38). Normal weight described participants who were neither overweight nor obese. BMI z-scores were calculated using the Centers for Disease Control and Prevention SAS program (39).

*Family environment at baseline.* Socio-economic status score was assessed with the Hollingshead index, computed from predefined scores given for parental occupational status and education (40). Residential crowding was defined as the number of persons living in the house per room. Food insecurity was defined as mother reporting at least 1 day without sufficient food or funds to purchase food in the month preceding the interview (yes/no).

### **Statistical analyses**

AA concentrations (mg/L) were converted into micromolar concentrations (µmol/L). Because BCAA uptake into the CNS is competitive with respect to AAAs (28), we created BCAA/AAA ratios by dividing total BCAA concentrations by AAAs. Baseline descriptive characteristics of the study participants are presented according to BCAA/AAA tertile categories. Data are reported as arithmetic means ± standard deviation (SD) for continuous variables, and proportions (*n*, %) for categorical variables. Descriptive statistics for YSR syndrome scores at adolescent follow-up are given as means ± SD and medians (minimum-maximum). Multivariate-adjusted means ± standard error of the mean (SEM) of YSR scores by BCAA/AAA tertiles were obtained with general linear models. Means across tertiles were compared by analysis of covariance (ANCOVA), Tukey (equal group sizes)

and Tukey-Kramer (unequal group sizes) adjustment methods were used. Tests for linear trends across tertiles were assessed with the SAS software PROC GLM CONTRAST. Potential confounders, identified *a priori* and included in adjusted models, were baseline age (continuous), sex, socio-economic status (continuous) and food insecurity (dichotomous). Single imputation completed missing data on food insecurity ( $n = 1$ ). We also assessed potential effect modification of baseline BMI status (normal weight or overweight/obese) in the association between BCAA/AAA tertiles and mean YSR scores. Statistical analyses were conducted with SAS software (version 9.4, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Two-sided  $P < 0.05$  values were considered to be statistically significant.

## Results

Table 1 summarizes the baseline descriptive characteristics of study participants according to BCAA/AAA tertiles. Participants were aged between 10 and 14 years (mean = 11.5, SD = 0.63), and 56.7% were girls. Descriptive statistics on YSR syndrome scores assessed during adolescence are also presented. Participants were between the ages of 16 and 21 years (mean = 18.4, SD = 0.96). Average follow-up time was 6.9 years (SD = 1.1). Total problems mean score was 54.7 (SD = 23.9). Mean score was 16.0 (SD = 8.2) for internalizing, 16.2 (SD = 7.6) for externalizing, and 5.4 (SD = 2.8) for attention problems.

Table 2 describes the adjusted mean scores of YSR syndromes at adolescent follow-up according to BCAA/AAA tertiles. We observed that scores of internalizing problems and somatic complaints were significantly higher ( $P_{\text{trend}} < 0.05$ ) with rising BCAA/AAA tertiles. Withdrawn/depressed ( $P_{\text{trend}} = 0.10$ ), aggressive behavior ( $P_{\text{trend}} = 0.08$ ) and attention problems ( $P_{\text{trend}} = 0.16$ ) scores showed a similar pattern, but were not statistically significant. Table 3 depicts adjusted mean scores of YSR syndrome scores by BCAA/AAA tertiles stratified for baseline BMI status. Interaction terms between metabolomic biomarkers concentrations (BCAA/AAA ratio) and weight status (normal weight or overweight/obese) were not significant (all  $P > 0.07$ ). Among normal weight participants, but not among overweight or obese, ascending BCAA/AAA tertiles were positively associated ( $P_{\text{trend}} < 0.05$ ) with internalizing problems and somatic complaints syndrome scores, and marginally related to withdrawn/depressed and attention scores ( $P_{\text{trend}} = 0.05$ ).

## Discussion

Our study is the first to explore the longitudinal relationship between plasma BCAAs and AAAs and behavioral problems. Our data, on this cohort of young Inuit from Nunavik, are somehow consistent with our hypothesis that elevated plasma concentrations of metabolomic biomarkers – a surrogate of initial obesity and/or insulin resistance states – could be associated with behavioral problems. Higher mean scores of internalizing problems and somatic complaints were observed with ascending BCAA/AAA tertiles. We found no significant linear trends for externalizing and attention problems. Stratification for BMI status did not reveal significant relations among overweight/obese, but significant ( $P_{\text{trend}} < 0.05$ ) relations were noted among normal weight subjects for internalizing problems and somatic complaints syndrome scores, and associations with withdrawn/depressed symptoms and attention problems were close to significance ( $P_{\text{trend}} = 0.05$ ).

To date, a single animal study (31) assessed the relationship between metabolomic biomarkers and behavioral problems. The results of Coppola et al. (31) are consistent with our observations. A decrease in the plasma ratio of AAAs on the sum of all BCAAs and AAAs was observed in rats fed high-energy diets supplemented with BCAAs compared to controls. Increased stress/anxiety were also seen. In these experiments, plasma AAAs correlated with brain tissue levels, and reduced tyrosine and tryptophan values were recorded. The authors also discerned significantly diminished serotonin concentrations in the frontal cortex of BCAA-fed rats, but not norepinephrine and dopamine. This study provides a possible biological explanation of our results, i.e. the competitive mechanism of BCAAs on AAA uptake into the CNS. BCAAs and AAAs both share the same carrier and compete for access, so that elevation of circulating BCAAs is predicted to lower AAA uptake (27, 28). Therefore, we could speculate that increased plasma BCAA/AAA ratios would be expected to decrease AAA uptake through the BBB. This might explain why higher YSR scores were observed in the highest BCAA/AAA tertile. Phenylketonuria is a pathological example of this effect, and is characterized by cognitive dysfunction. When the disease is left untreated, higher phenylalanine concentrations influence the transport of other large neutral amino acids at the BBB. Phenylalanine entry into the brain is increased, while other AAs are restricted (41). Decreased AAA concentrations could affect serotonin and catecholamine neurotransmitter synthesis, which have been implicated in the pathogenesis of depression (42, 43).

Obesity is known to be associated with mood disorders (3, 4) and elevated BCAA and AAA concentrations (13, 14, 21-23), which suggest that obesity could be involved in the causal chain between BCAAs and YSR syndrome scores. However, we only noted significant associations between metabolomic biomarkers and behavioral problems among normal weight participants, not among those categorized as overweight or obese. YSR mean scores tend to be higher across normal weight strata compared to overweight/obese, however a significant difference was only noted among the third tertile of somatic complaints score. We looked further for variations in the anthropometric characteristics of study participants between baseline and follow-up (data not presented).



There were no significant changes in weight, height, BMI or BMI z-score across BCAA/AAA tertiles. We also looked for concordance between BMI status at baseline and follow-up. A total of 39 participants presented variations in BMI status: 25 showed increases, and 14, decreases. Most participants with increased BMI (21 of 25) were classified as normal weight at baseline. We also tested BCAA/AAA ratios, AA levels and YSR scores according to BMI status variations (decrease, no change or increase), and no statistical differences between the 3 groups were found. We must acknowledge that these findings might have been attributable to chance. An insufficient number of individuals classified as overweight or obese is also an explanation. Even if elevated BCAA and AAA concentrations are strongly associated with obesity, others factors may be involved in obesity, which itself could lead to psychological distress through various pathways, implying low self-esteem, experiences of shame, body dissatisfaction and/or poor body weight perception. Our results among normal weight could also indicate that biological changes that occur before weight gain could predict behavioral changes.

This study must be interpreted in light of its limitations due to its exploratory nature and statistical power. Firstly, our sample size was relatively small. Statistical power was perhaps insufficient for stratified analysis by BMI status, especially in overweight/obese strata. Hence, the results should be interpreted with caution. Secondly, our venous blood samples were not collected under fasting conditions, which affect accuracy of our exposition measurement and could lead to non-differential misclassification, resulting in bias towards null hypothesis. Thirdly, our unique racial and cultural Inuit youth population may limit the generalization of findings to other populations. Despite these limitations, the study has several strengths, including longitudinal analysis, which reduced the risk of reverse causation compared to cross-sectional investigation, and assessment of behavioral problems through a state-of-the-art self-reported questionnaire rather than by parent proxy. Weight and height were measured directly, decreasing the underestimation of overweight and obesity prevalence.

In summary, our study is the first to explore the association between metabolomic biomarkers and behavioral problems among humans. The results suggest that higher BCAA/AAA ratios in childhood are prospectively linked with self-reported behavioral problems in adolescence, especially internalizing problems among normal weight participants.

### *Conflicts of interest statement*

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### *Acknowledgements*

The authors are grateful to the Nunavik population, particularly the parents and youth who participated in this study. This research was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research, the National Institutes of Health/National Institute of Environmental Health Sciences; Northern Contaminants Program, Indian and Northern Affairs Canada; Health Canada; Hydro-Québec (Environmental Child Initiative); and the Joseph Young, Sr., Fund, State of Michigan. The funding sources were not involved in data analysis, manuscript writing, and publication.

### *Authors contributions*

GM was principal investigator of the Nunavik Child Development Study. ASJ, SM, CR, PA, GM and ML conceptualized the current analysis. ASJ analyzed the data and wrote the first manuscript draft. All authors contributed to results interpretation and critical manuscript revision for intellectual content and approved the final text version.

## References

1. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S31-6.
2. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):891-8.
3. de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):230-5.
4. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(3):407-19.
5. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-9.
6. Pan A, Sun Q, Czernichow S, et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(4):595-602.
7. Sanderson K, Patton GC, McKercher C, Dwyer T, Venn AJ. Overweight and obesity in childhood and risk of mental disorder: a 20-year cohort study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45(5):384-92.
8. Bradley RH, Houts R, Nader PR, O'Brien M, Belsky J, Crosnoe R. The relationship between body mass index and behavior in children. *J Pediatr.* 2008;153(5):629-34.
9. Goldfield GS, Moore C, Henderson K, Buchholz A, Obeid N, Flament MF. Body dissatisfaction, dietary restraint, depression, and weight status in adolescents. *J Sch Health.* 2010;80(4):186-92.
10. ter Bogt TF, van Dorsselaer SA, Monshouwer K, Verdurmen JE, Engels RC, Vollebbergh WA. Body mass index and body weight perception as risk factors for internalizing and externalizing problem behavior among adolescents. *J Adolesc Health.* 2006;39(1):27-34.
11. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics.* 2003;111(4):851-9.
12. Pervanidou P, Bastaki D, Chouliaras G, Papanikolaou K, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos G. Internalizing and externalizing problems in obese children and adolescents: associations with daily salivary cortisol concentrations. *Hormones (Athens).* 2015;14(4):623-31.
13. Huffman KM, Shah SH, Stevens RD, et al. Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese, inactive men and women. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1678-83.
14. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009;9(4):311-26.
15. Tai ES, Tan ML, Stevens RD, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia.* 2010;53(4):757-67.
16. Wurtz P, Tiainen M, Makinen VP, et al. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1749-56.

17. Wurtz P, Soininen P, Kangas AJ, et al. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care*. 2013;36(3):648-55.
18. Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E463-8.
19. Stancakova A, Civelek M, Saleem NK, et al. Hyperglycemia and a common variant of GCKR are associated with the levels of eight amino acids in 9,369 Finnish men. *Diabetes*. 2012;61(7):1895-902.
20. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448-53.
21. Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):256-67.
22. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(12):2570-8.
23. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013;8(1):52-61.
24. Michaliszyn SF, Sjaarda LA, Mihalik SJ, et al. Metabolomic profiling of amino acids and beta-cell function relative to insulin sensitivity in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):E2119-24.
25. Mihalik SJ, Michaliszyn SF, de las Heras J, et al. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes: evidence for enhanced mitochondrial oxidation. *Diabetes Care*. 2012;35(3):605-11.
26. Pardridge WM, Choi TB. Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *Fed Proc*. 1986;45(7):2073-8.
27. Pardridge WM. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res*. 1998;23(5):635-44.
28. Fernstrom JD. Aromatic amino acids and monoamine synthesis in the central nervous system: influence of the diet. *J Nutr Biochem*. 1990;1(10):508-17.
29. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr*. 2005;135(6 Suppl):1539s-46s.
30. Boado RJ, Li JY, Nagaya M, Zhang C, Pardridge WM. Selective expression of the large neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(21):12079-84.
31. Coppola A, Wenner BR, Ilkayeva O, et al. Branched-chain amino acids alter neurobehavioral function in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(4):E405-13.
32. Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, et al. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect*. 2012;120(10):1456-61.
33. Dallaire F, Dewailly É, Muckle G, Ayotte P. Time trends of persistent organic pollutants and heavy metals in umbilical cord blood of Inuit infants born in Nunavik (Québec, Canada) between 1994 and 2001. *Environ Health Perspect*. 2003;111(13):1660-4.

34. Muckle G, Ayotte P, Dewailly EE, Jacobson SW, Jacobson JL. Prenatal exposure of the northern Québec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect.* 2001;109(12):1291-9.
35. Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment.* University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families: Burlington, VT, 2001.
36. Roy C, Tremblay PY, Bienvenu JF, Ayotte P. Quantitative analysis of amino acids and acylcarnitines combined with untargeted metabolomics using ultra-high performance liquid chromatography and quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016 Aug 1;1027:40-9.
37. Medehouenou TC, Ayotte P, St-Jean A, et al. Overweight and obesity prevalence among school-aged Nunavik Inuit children according to three body mass index classification systems. *J Adolesc Health.* 2015;57(1):31-6.
38. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320(7244):1240-3.
39. Centers for Disease Control and Prevention. *A SAS program for the CDC grow charts (ages 0 to <20 years).* Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA, 2015. Available at:<http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm> (Accessed 3 August 2015).
40. Hollingshead AB. *Four factor index of social status.* Yale University Department of Sociology: New Haven, CT, 1975.
41. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inher Metab Dis.* 2009;32(1):46-51.
42. Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. The neurobiology of depression -- revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1601):2378-81.
43. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;45:54-63.

**Table 1.** Descriptive characteristics and YSR<sup>a</sup> syndrome scores of study sample according to BCAA/AAA tertiles, Nunavik, Canada (*n* = 141)

	All ( <i>n</i> = 141)	BCAA/AAA tertiles (median, (min.-max.))			<i>P</i> <sub>trend</sub>
		T1 (2.3, (1.7,2.4)) ( <i>n</i> = 47)	T2 (2.6, (2.5,2.8)) ( <i>n</i> = 47)	T3 (3.1, (2.8,4.8)) ( <i>n</i> = 47)	
<b>Baseline, 10-14 years (2005-2010)</b>					
Age (years)	11.5±0.63	11.5±0.59	11.5±0.68	11.5±0.63	0.57
Female (%)	80 (56.7)	27 (57.5)	26 (55.3)	27 (57.5)	1.00
<b>Anthropometric data</b>					
Weight (kg)	42.0±11.4	41.9±12.5	42.2±12.3	41.8±9.3	0.97
Height (cm)	143±7.5	144±8.2	143±7.4	143±6.9	0.87
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.2±3.8	19.9±3.7	20.4±4.2	20.2±3.4	0.75
BMI z-score	0.53±0.78	0.45±0.79	0.57±0.83	0.73±0.71	0.51
<b>BMI status<sup>b</sup> (%)</b>					
Normal weight	100 (70.9)	35 (74.5)	34 (72.3)	31 (66.0)	0.55
Overweight	25 (17.7)	7 (14.9)	8 (17.0)	10 (21.3)	0.36
Obese	12 (8.5)	4 (8.5)	4 (10.6)	3 (6.4)	0.76
<b>Family environment</b>					
SES score <sup>c</sup>	28.1±11.5	28.2±12.4	27.1±12.3	28.9±9.8	0.78
Residential crowding <sup>d</sup>	1.5±0.5	1.4±0.6	1.4±0.4	1.6±0.5	0.29
Food insecurity <sup>e</sup> (% yes)	64 (45.4)	15 (31.9)	25 (53.2)	24 (51.1)	0.08
<b>Amino acids</b>					
BCAAs (µmol/L)	354±89	294±68	360±70	408±90	<0.001
Isoleucine (µmol/L)	60±17	51±14	61±15	67±19	<0.001
Leucine (µmol/L)	101±33	86±31	103±32	114±31	<0.001
Valine (µmol/L)	193±51	157±33	196±34	227±55	<0.001
AAAs (µmol/L)	133±27	134±29	137±25	128±25	0.24
Phenylalanine (µmol/L)	59±12	58±12	61±11	58±11	0.91
Tyrosine (µmol/L)	74±18	76±19	76±16	70±16	0.09
<b>Follow-up, 16-21 years (2013-2015)</b>					
<b>Total problems</b>	54.7±23.9	52.3±23.9	51.3±19.9	60.4±27.0	0.10
<b>Internalizing problems</b>					
Anxious/depressed	6.0±4.1	5.9±3.8	5.6±3.8	6.5±4.6	0.50
Withdrawn/depressed	6.1±3.0	5.5±2.8	6.1±2.8	6.6±3.3	0.08
Somatic complaints	3.9±2.8	3.4±2.5	3.6±1.9	4.7±3.5	0.02
<b>Externalizing problems</b>					
Rule-breaking behavior	16.2±7.6	16.0±7.8	14.5±6.2	18.0±8.5	0.21
Aggressive behavior	8.3±3.6	8.7±4.0	7.3±3.4	8.9±3.4	0.75
	7.9±4.9	7.3±5.0	7.1±3.6	9.1±5.7	0.08

<b>Attention problems</b>	5.4±2.8	5.0±2.6	5.3±2.8	5.8±3.0	0.18
---------------------------	---------	---------	---------	---------	------

Values are presented as means ± SD or *n* (%).  $P_{\text{trend}}$  was assessed with the Cochran-Armitage test for trend for categorical variables and the linear contrast of the SAS software PROC GLM for continuous variables. Information was missing for 4 participants on weight, height, BMI, BMI z-score and BMI status, and for 1 participant on residential crowding and food insecurity.

<sup>a</sup>The YSR contains 112 items rated on a 3-point scale: 0 = not true, 1 = somewhat or sometimes true, 2 = very true or often true, for applicability now or within the past 6 months. <sup>b</sup>According to the IOTF classification.

<sup>c</sup>Assessed with the Hollingshead index, which is computed from predefined scores given for parental occupational status and education. <sup>d</sup>No. of persons/room. <sup>e</sup>Defined as mother reported not having enough food for her family at least 1 day in the preceding month.

AAAs, aromatic amino acids; BCAAs, branched-chain amino acids; BMI, body mass index; IOTF, International Obesity Task Force; SES score, socio-economic status score; YSR, Youth Self-Report.

**Table 2.** Mean YSR syndrome scores at adolescence according to baseline BCAA/AAA tertiles during childhood

	BCAA/AAA tertiles							
	Unadjusted models				Adjusted models			
	T1 (n = 47)	T2 (n = 47)	T3 (n = 47)	<i>P</i> <sub>trend</sub>	T1 (n = 47)	T2 (n = 47)	T3 (n = 47)	<i>P</i> <sub>trend</sub>
<b>Internalizing problems</b>	14.7±1.1	15.2±1.1	17.9±1.1	0.06	14.9±1.1	15.0±1.1	18.0±1.1	0.05*
Anxious/depressed	5.9±0.6	5.6±0.6	6.5±0.6	0.42	5.9±0.6	5.5±0.6	6.6±0.6	0.37
Withdrawn/depressed	5.5±0.4	6.1±0.4	6.6±0.4	0.08	5.6±0.4	6.0±0.4	6.6±0.4	0.10
Somatic complaints	3.4±0.4 <sup>1</sup>	3.6±0.4 <sup>1,2</sup>	4.7±0.4 <sup>2</sup>	0.01	3.4±0.4 <sup>1</sup>	3.5±0.4 <sup>1,2</sup>	4.8±0.4 <sup>2</sup>	0.01
<b>Externalizing problems</b>	16.0±1.1	14.5±1.1	18.0±1.1	0.21	16.1±1.1 <sup>1,2</sup>	14.4±1.1 <sup>1</sup>	18.1±1.1 <sup>2</sup>	0.20
Rule-breaking behavior	8.7±0.5	7.3±0.5	8.9±0.5	0.75	8.7±0.5 <sup>1,2</sup>	7.2±0.5 <sup>1</sup>	9.0±0.5 <sup>2</sup>	0.73
Aggressive behavior	7.3±0.7	7.1±0.7	9.1±0.7	0.08	7.3±0.7	7.1±0.7	9.1±0.7	0.08
<b>Attentions problems</b>	5.0±0.4	5.3±0.4	5.8±0.4	0.18	5.0±0.4	5.3±0.4	5.9±0.4	0.16

Values are presented as adjusted means ± SEM. Means according to tertiles were compared by ANCOVA, and *P*<sub>trend</sub> was assessed with the linear contrast of the SAS software PROC GLM. Models were adjusted for baseline age, sex, socio-economic status and food insecurity. Values with different superscript numbers are statistically different (*P*<0.05).

\**P*=0.045.

AAAs, aromatic amino acids; BCAAs, branched-chain amino acids; YSR, Youth Self-Report.



**Table 3.** Mean scores of YSR syndromes scores at adolescence according to baseline BCAA/AAA tertiles and BMI status<sup>a</sup> during childhood

	BCAA/AAA tertiles								
	Unadjusted models				Adjusted models				
	T1	T2	T3	<i>P</i> <sub>trend</sub>	T1	T2	T3	<i>P</i> <sub>trend</sub>	<i>P</i> <sub>interaction</sub>
<b>Internalizing problems</b>									0.46
Normal weight <sup>b</sup>	14.9±1.4	16.0±1.4	19.1±1.5	0.04	14.7±1.3	14.9±1.3	19.3±1.4	0.01	
Overweight/obese <sup>c</sup>	14.4±2.5	13.3±2.3	16.4±2.3	0.55	15.5±2.3	15.5±2.2	16.1±2.1	0.87	
<b>Anxious/depressed</b>									0.86
Normal weight	5.8±0.7	5.9±0.7	6.7±0.7	0.38	5.7±0.7	5.4±0.7	6.8±0.7	0.26	
Overweight/obese	6.0±1.2	4.8±1.1	6.6±1.1	0.71	6.5±1.2	5.7±1.1	6.6±1.1	0.98	
<b>Withdrawn/depressed</b>									0.52
Normal weight	5.4±0.5	6.3±0.5	6.8±0.5	0.07	5.4±0.5	5.9±0.5	6.9±0.5	0.05	
Overweight/obese	5.7±0.9	5.5±0.8	6.2±0.8	0.69	6.1±0.9	6.2±0.8	6.0±0.8	0.92	
<b>Somatic complaints</b>									0.26
Normal weight	3.6±0.5 <sup>1</sup>	3.8±0.5 <sup>1,2</sup>	5.5±0.5 <sup>2</sup>	0.004	3.6±0.4 <sup>1,2</sup>	3.6±0.5 <sup>1</sup>	5.6±0.5 <sup>2</sup>	0.002	
Overweight/obese	2.6±0.8	3.0±0.7	3.5±0.7	0.41	2.9±0.8	3.5±0.7	3.5±0.7	0.59	
<b>Externalizing problems</b>									0.67
Normal weight <sup>b</sup>	15.5±1.3	14.5±1.3	18.5±1.4	0.11	15.3±1.3	13.8±1.3	18.5±1.4	0.09	
Overweight/obese <sup>c</sup>	16.8±2.3	14.4±2.1	17.6±2.1	0.80	17.6±2.3	15.7±2.2	17.8±2.1	0.96	
<b>Rule-breaking behavior</b>									0.94
Normal weight	8.1±0.6	7.3±0.6	9.4±0.6	0.16	8.1±0.6 <sup>1</sup>	6.8±0.6 <sup>1,2</sup>	9.4±0.6 <sup>2</sup>	0.12	
Overweight/obese	10.0±1.1	7.4±1.0	7.9±1.0	0.16	10.6±1.1	8.3±1.0	8.1±1.0	0.08	

<b>Aggressive behavior</b>									0.07
Normal weight	7.3±0.8	7.2±0.8	9.1±0.9	0.15	7.3±0.8	7.0±0.9	9.1±0.9	0.13	
Overweight/obese	6.8±1.5	7.0±1.4	9.7±1.4	0.15	7.0±1.5	7.4±1.4	9.7±1.4	0.20	
<b>Attention problems</b>									0.38
Normal weight	4.9±0.5	5.6±0.5	6.3±0.5	0.05	4.9±0.5	5.6±0.5	6.3±0.5	0.05	
Overweight/obese	5.4±0.9	4.4±0.8	5.0±0.8	0.75	5.3±0.9	4.4±0.8	5.0±0.8	0.80	

Values are presented as adjusted means ± SEM. Means according to tertiles were compared by ANCOVA, and  $P_{\text{trend}}$  was assessed with the linear contrast of the SAS software PROC GLM. Interaction terms were inserted into linear models. Models were adjusted for baseline age, sex, socio-economic status and food insecurity. Values with different superscript numbers are statistically different ( $P < 0.05$ ).

<sup>a</sup>BMI status at baseline according to IOTF classification, missing for 4 participants. <sup>b</sup>Normal weight T1  $n = 35$ , T2  $n = 34$ , T3  $n = 31$ . <sup>c</sup>Overweight/obese T1  $n = 11$ , T2  $n = 13$ , T3  $n = 13$ .

AAAs, aromatic amino acids; BCAAs, branched-chain amino acids; BMI, body mass index; IOTF, International Obesity Task Force; YSR, Youth Self-Report.

## Chapitre 5. Discussion

### 5.1 Résumé des résultats obtenus

#### 5.1.1 Résumé des résultats en lien avec la littérature

Nos résultats suggèrent une relation positive entre les concentrations plasmatiques de biomarqueurs métabolomiques (ratio BCAA/AAA) et les problèmes de comportement auprès de jeunes Inuit du Nunavik, essentiellement pour les scores de problèmes internalisés et de plaintes somatiques. À notre connaissance, aucune publication ne fait état de l'étude de cette relation chez l'humain. Lors des analyses stratifiées pour l'IMC, cette association est demeurée significative seulement chez les participants de statut pondéral normal et non chez ceux en surpoids ou en obésité.

Chez l'humain, aucune autre étude n'a examiné la relation entre les biomarqueurs métabolomiques et les problèmes de comportement auparavant. La seule autre étude ayant étudié cette association est une étude expérimentale animale. Coppola et ses collègues se sont intéressés à l'impact d'une alimentation supplémentée en BCAAs sur le comportement (26). Ils ont observé une augmentation des niveaux de stress et d'anxiété parmi les rats ayant une alimentation supplémentée en BCAAs comparativement aux groupes contrôles. Nos observations de scores moyens de syndromes de problèmes internalisés et de plaintes somatiques augmentant avec l'élévation du ratio BCAA/AAA sont en accord avec les résultats de cette étude expérimentale. La différence de moyenne entre le troisième et le premier tertile est de 3,2 (intervalle de confiance (IC) à 95% : -0,33 à 6,6) pour le score de problèmes internalisés et de 1,4 (IC à 95% : 0,17 à 2,6) pour le sous-score de plaintes somatiques. Les valeurs des tailles d'effets sont respectivement de 0,42 et 0,53. Selon les critères de Cohen (122), une taille d'effet est définie comme petite, moyenne et grande pour des statistiques  $d$  respectives de 0,2, 0,5 et 0,8 (122, 123). La taille d'effet observée pour le score de problèmes internalisés est donc considérée comme petite selon la classification de Cohen et celle du sous-score de plaintes somatiques comme moyenne.

L'obésité a été associée avec les troubles de l'humeur, ainsi que des concentrations augmentées en BCAAs et AAAs, suggérant donc que ces biomarqueurs métabolomiques pourraient être impliqués dans la relation entre l'obésité et la santé mentale. Pour cette raison, nous avons regardé l'effet modifiant potentiel de l'IMC. Nous n'avons pas trouvé de termes d'interaction significatifs entre les biomarqueurs métabolomiques (tertiles du ratio BCAA/AAA) et le statut pondéral. La stratification selon l'IMC a révélé une association positive parmi les individus classifiés avec un poids normal, mais non parmi ceux en surpoids ou en obésité. Nos résultats ne sont pas cohérents avec la littérature sur l'association de l'obésité et les troubles de l'humeur parmi les jeunes. En se basant sur la littérature, il aurait été attendu d'observer une association positive significative parmi la strate d'individus en surpoids/obésité lors des analyses de sensibilité. Or, nous n'avons pas observé un tel effet, mais

noté un effet chez les individus classifiés avec un poids normal. La relation entre le statut pondéral et les problèmes de comportement évalués à l'aide du YSR a été étudiée transversalement auprès d'une cohorte de 7556 jeunes âgés de 11 à 16 ans (9). Une association significative de l'obésité avec les problèmes de comportement internalisés et externalisés, ainsi qu'avec les problèmes d'attention a été observée. Ces résultats ont été observés à la fois pour les problèmes rapportés par le jeune et ceux rapportés par la mère. Dans une étude transversale conduite auprès de 141 enfants (moyenne d'âge de 11,3 ans), les scores de problèmes internalisés mesurés avec l'YSR étaient significativement supérieurs parmi les jeunes obèses comparativement à ceux de poids normal (8). La différence pour les scores de problèmes externalisés était seulement significative lorsque ceux-ci étaient rapportés par la mère. Les résultats d'une étude transversale auprès de 1490 jeunes (moyenne d'âge de 14,6 ans) indiquent que les adolescents obèses rapportent plus de symptômes dépressifs comparativement à ceux en surpoids ou de statut pondéral normal (7). Une étude longitudinale de 1254 jeunes suivis de la naissance à l'âge de 14 ans a permis d'observer un risque accru de développement de problèmes internalisés avec un IMC augmenté alors que les enfants progressaient en âge scolaire (6). Lors d'une étude longitudinale auprès de jeunes âgés de 9 à 16 ans, l'obésité chronique a été associée à des problèmes de comportement externalisés (10). Une association avec des symptômes dépressifs a été notée chez les garçons.

Les scores moyens du YSR semblent supérieurs parmi notre strate de participants classifiés avec un poids normal comparativement à la strate surpoids/obésité (Tableau 3, Chapitre 4). Toutefois, une différence significative a seulement été notée au niveau du troisième tertile du sous-score de plaintes somatiques. Nous avons regardé les variations dans les caractéristiques anthropométriques entre le début de l'étude et le suivi ainsi que les changements au niveau du statut pondéral comme sources d'explications possibles de nos observations lors des analyses stratifiées (Tableaux S2 à S6, Annexe B). Nous n'avons pas trouvé de changements significatifs au niveau de ces variables selon les tertiles de BCAA/AAA. Au total 39 participants ont une variation au niveau de leur statut pondéral pendant le suivi, 25 ont eu une augmentation (poids normal vers surpoids ( $n = 19$ ) ou obésité ( $n = 2$ ), surpoids vers obésité ( $n = 4$ )) alors que 14 ont eu une diminution (surpoids vers poids normal ( $n = 8$ ), obésité vers surpoids ( $n = 5$ ) ou poids normal ( $n = 1$ )). Parmi les participants ayant eu une augmentation de leur statut pondéral, la majorité, soit 21 sur 25, était classifiée dans la catégorie de poids normal au début du suivi. De plus, nous n'avons observé aucune différence significative dans les concentrations d'acides aminés et les scores du YSR parmi les participants ayant eu un changement de statut pondéral. Il est plausible que ces résultats soient attribuables aux faibles effectifs d'individus classifiés en surpoids ( $n = 25$ ) ou en obésité ( $n = 12$ ). Il est également possible que la perception du surpoids ou de l'obésité ainsi que ses répercussions psychologiques varient selon les cultures. Toutefois, puisqu'aucune étude ne fait état de ce type d'analyses stratifiées, il est difficile de faire une comparaison avec nos observations.

### 5.1.2 Explications biologiques des résultats obtenus

L'explication biologique plausible de nos observations serait l'effet concurrentiel des niveaux circulants en BCAAs (isoleucine, leucine et valine) sur l'apport en AAAs (phénylalanine, tryptophane et tyrosine) dans le système nerveux central. Une étude expérimentale animale a étudié l'impact potentiel des BCAAs sur le comportement (26). Une augmentation des niveaux de stress et d'anxiété a été observée chez les rats ayant une diète supplémentée en BCAAs comparativement aux groupes contrôles. Les résultats sont en accord avec l'impact d'une augmentation des BCAAs circulants sur le transport des autres acides aminés compétitifs au niveau de la barrière hémato-encéphalique vers le système nerveux central. Une diminution des concentrations de tyrosine et de tryptophane dans le cerveau a été observée. Une diminution subséquente des niveaux de sérotonine a également été observée dans le cortex préfrontal. Les niveaux plasmatiques circulants d'acides aminés peuvent donc affecter la synthèse de neurotransmetteurs (124). Ces résultats pourraient donc expliquer l'observation de scores du YSR supérieurs dans le tertile le plus élevé du ratio BCAA/AAA. Selon les résultats du Tableau 1 (Chapitre 4), le numérateur (BCAAs) est significativement différent selon les tertiles. Ce qui explique donc en majorité la variation du ratio BCAA/AAA. L'utilisation de ce ratio avait pour but de prendre en compte l'effet compétitif des BCAAs sur l'apport en AAAs au système nerveux central. L'augmentation des concentrations de BCAAs entraînerait une réduction de l'apport en AAAs et influencerait la synthèse de neurotransmetteurs. Une diminution dans la production de neurotransmetteurs clés pourrait expliquer des changements comportementaux. Des altérations au niveau du mécanisme des monoamines, notamment des diminutions de concentrations de sérotonine et/ou des catécholamines, ont été suggérées comme impliquées dans la pathogenèse de troubles de l'humeur, tels que la dépression (125, 126). Un exemple pathologique de ce mécanisme de compétition des acides aminés au niveau de la barrière hémato-encéphalique est la phénylcétonurie, qui est caractérisée par des dysfonctions cognitives. Lorsque la maladie est non traitée, des concentrations circulantes élevées de phénylalanine entraînent une augmentation de l'entrée de phénylalanine dans le système nerveux central et restreignent alors l'entrée des autres BCAAs et AAAs (127).

Une explication possible de nos observations parmi la strate d'individus classifiés en surpoids/obésité serait que les biomarqueurs métaboliques n'affectent pas directement le comportement. Des analyses supplémentaires avec l'échantillon de population de la NCDS nous ont permis d'observer des concentrations significativement supérieures de valine et tyrosine parmi les individus classifiés en obésité comparativement à ceux de statut pondéral normal (résultats non présentés). Il serait donc possible que ce soit l'obésité elle-même qui entraînerait des changements dans le comportement et non les altérations dans les concentrations de BCAAs et AAAs. Le surpoids et l'obésité pourraient amener la détresse psychologique parmi différents mécanismes impliquant une faible estime de soi (82), des expériences de honte (83), une insatisfaction corporelle (84) et/ou une perception négative du statut pondéral (9). Les conséquences négatives de l'obésité sur la santé et la qualité de vie

pourraient également expliquer son association avec les troubles de l'humeur (29). Nos résultats parmi la strate d'individus classifiés en poids normal pourraient également indiquer que des changements biologiques apparaissant préalablement à la prise de poids pourraient prédire des changements au niveau du comportement.

## 5.2 Validité interne

### 5.2.1 Biais de sélection

Les participants à la NCDS sont des jeunes ayant été recrutés avant la naissance lorsque leurs mères ont participé à l'une des études sur les expositions prénatales (119, 120). Les mères ont été contactées par téléphone afin d'être informées sur le protocole d'étude et ont été invitées à participer avec leurs enfants au suivi à l'âge scolaire. Au total 294 participants ont participé au suivi de base entre 2005 et 2010, cinq participants ont été exclus en raison de problème neurologique ou de santé chronique affectant le développement. Ainsi, un total de 289 participants était donc potentiellement éligible à faire partie du suivi à l'adolescence entre 2013 et 2016. Pendant les entrevues effectuées entre 2013 et 2015, 166 jeunes ont été recrutés ce qui correspond à un taux de participation de 54,7%. Cette diminution du nombre de participants peut être liée au refus de participer à l'étude, au déménagement hors de la région du Nunavik, aux pertes en cours de suivi ou encore au décès du participant. Ces pertes au suivi pourraient représenter une source importante de biais de sélection, notamment si les sujets ayant refusé de participer diffèrent sur certaines caractéristiques quant à ceux ayant accepté. Nous avons comparé les caractéristiques descriptives au début de suivi des individus inclus dans nos analyses à ceux potentiellement éligibles non-suivis (Tableau S7, Annexe B). Les individus qui ont été suivis ( $n = 166$ ) avaient des valeurs significativement supérieures pour les variables âge, sexe féminin et taille, mais une prévalence inférieure pour le statut pondéral normal comparativement à ceux potentiellement éligibles au suivi ( $n = 123$ ). Le taux de participation inférieur à 80% limite la généralisation des résultats à la population Inuit du Nunavik. Il n'est pas possible d'assurer que notre échantillon d'étude soit bien représentatif de la population générale. De plus, puisque la participation initiale des mères à l'une des deux études avant la naissance (Environmental Contaminants and Child Development Study) était sur une base volontaire et non aléatoire, cela a pu engendrer un biais de volontariat. Il est possible que les caractéristiques des personnes volontaires s'étant proposées pour participer à l'étude soient différentes de celles ayant décidé de ne pas y participer.

Les données manquantes sont également un problème important. Nous avons exclu un total de 25 participants en raison de données manquantes sur la quantification des acides aminés et/ou l'évaluation comportementale, ce qui correspond à 15,06% de notre échantillon. Nous avons comparé les caractéristiques descriptives au début de suivi des participants inclus à ceux exclus de nos analyses (Tableau S8, Annexe B). Les individus

exclus ( $n = 25$ ) avaient des valeurs significativement inférieures pour les variables poids, taille, IMC et score Z de l'IMC. La proportion de participants classifiés en surpoids ou en obésité était significativement inférieure parmi les exclus. Le pourcentage d'insécurité alimentaire était également significativement inférieur. Nous avons également comparé les scores moyens du YSR des individus exclus pour les valeurs manquantes de quantification des acides aminés ( $n = 23$ ) (Tableau S9, Annexe B). Les scores moyens de problèmes externalisés ainsi que de la sous-échelle d'agressivité étaient significativement supérieurs chez les participants inclus comparativement aux non inclus. Toutefois, aucune différence n'a été observée au niveau des variables d'intérêt significatives. Ainsi, il n'est pas impossible que l'exclusion de ces participants de nos analyses ait induit un biais de sélection entraînant une surestimation de l'association.

### 5.2.2 Biais d'information

La mesure des variables d'exposition a été effectuée à l'aide d'une méthode analytique ciblée (121). Le coefficient de variation, soit la précision interjour, de la méthode est inférieur à 15% pour chacun des cinq métabolites. L'exactitude, soit la capacité à estimer la vraie valeur, varie de 0,5 à 5,5%. Il s'agit donc d'une méthode permettant de quantifier avec précision et de façon reproductible les concentrations plasmatiques d'acides aminés. Toutefois, un aspect important à souligner est le fait que les échantillons sanguins n'ont pas été prélevés à jeun. Les concentrations de BCAAs et AAAs sont influencées par l'alimentation. Il s'agit donc d'une imprécision dans nos mesures d'expositions induisant un biais d'information non différentiel qui pourrait sous-estimer la relation entre les biomarqueurs métaboliques et les problèmes de comportement.

L'évaluation comportementale a été effectuée à l'aide d'un questionnaire administré par un professionnel de recherche ce qui permet de réduire la possibilité de biais d'information due à une mauvaise compréhension des questions par les participants. Le questionnaire du YSR n'a pas été validé pour son utilisation auprès de la population Inuit. Néanmoins, il a obtenu une bonne validité auprès de plusieurs populations (117, 118). De plus, les problèmes de comportement étaient auto-rapportés et non obtenus par un mandataire, tel que le parent ou le professeur. Une étude a cependant observé que les adolescents avaient tendance à rapporter des scores moyens de problèmes plus élevés comparativement à ceux rapportés à l'aide de questionnaires remplis par le parent (128). Il est donc possible que cela entraîne une surestimation de l'association mesurée dans notre étude.

Le poids et la taille ont été mesurés directement et non auto-rapportés. L'utilisation de données subjectives quant à ces variables pour le calcul de l'IMC génère une mauvaise classification des prévalences de surpoids et d'obésité (129). La classification du statut de poids selon l'IMC a été effectuée à partir des critères de l'IOTF. L'utilisation de cet outil au sein de cette population de jeunes Inuit du Nunavik a préalablement été vérifiée lors d'une étude antérieure (68). Le système de classification de l'IOTF est plus spécifique pour estimer le surpoids et l'obésité parmi cette population comparativement à celui du CDC et de l'OMS.

Les entrevues ont été effectuées avec la présence d'un interprète inuktitut, lorsque nécessaire. Cette mesure permet de prévenir une mauvaise compréhension des questions en raison d'une barrière linguistique. Toutefois, le fait que les entrevues se soient déroulées en présence d'un interprète peut avoir eu une influence quant à la réponse des participants pour les questions à sujets plus sensibles. Cette possibilité peut également s'appliquer au fait que le questionnaire ait été administré par un professionnel de recherche et non rempli par le participant seul.

### 5.2.3 Biais de confusion

Aucune étude ne fait l'état de la relation entre les biomarqueurs métabolomiques et les problèmes de comportement chez l'humain limitant ainsi la littérature à ce sujet. Les facteurs potentiellement confondants de cette association ont été identifiés *a priori* à partir des connaissances actuelles. Les modèles ajustés incluaient l'âge, le sexe, le statut socio-économique et l'insécurité alimentaire. Toutefois, l'ajustement de nos modèles sur ces variables a eu un impact relativement faible sur les issues analysées. L'activité physique aurait été un facteur d'ajustement à considérer. Nous étions cependant dans l'impossibilité d'ajuster nos modèles pour cette variable, car elle n'a pas été mesurée. La confusion par des facteurs non considérés ne peut être exclue.

## 5.3 Puissance

La taille d'échantillon pour nos analyses était faible. La puissance statistique pour chacun des modèles a été calculée *a posteriori* (Tableau S10, Annexe B). Une puissance adéquate, c'est-à-dire supérieure à 80%, a seulement été observée pour les modèles des échelles de syndromes de plaintes somatiques et de problèmes d'attention. La puissance statistique n'était donc pas suffisante pour les analyses stratifiées selon le statut pondéral, et ce spécifiquement pour la strate surpoids/obésité ( $n = 37$ ). Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

## 5.4 Considérations statistiques

De multiples tests statistiques ont été effectués. La variable dépendante, c'est-à-dire les problèmes de comportement, a été évaluée à l'aide d'un questionnaire. Trois échelles de scores ainsi que cinq sous-échelles ont été utilisées pour les analyses entraînant donc huit modèles de régression. Il est reconnu que la probabilité de trouver au moins un faux positif augmente avec le nombre de tests effectués.



Le risque de comparaison multiple est également une considération. L'ajustement de Tukey ou de Tukey-Kramer a été utilisé pour les comparaisons des différentes paires de moyennes. L'ajustement de Dunnett-Hsu a quant à lui été appliqué lors des comparaisons des moyennes à celle du premier tertile.

## **5.5 Validité externe**

La population Inuit étant unique d'un point de vue racial et culturel limite la généralisation de nos résultats à d'autres populations. De plus, nos analyses ont été effectuées parmi un échantillon de jeunes âgés de 10 à 21 ans, ainsi nos résultats ne sont pas généralisables à d'autres groupes d'âge.

## Conclusion

L'objectif de ce mémoire était d'évaluer prospectivement la relation entre les concentrations plasmatiques en BCAAs et AAAs à l'enfance et les problèmes de comportement auto-rapportés à l'adolescence auprès d'Inuit du Nunavik. Nos résultats sont en partie compatibles avec notre hypothèse que des concentrations augmentées de biomarqueurs métabolomiques – des marqueurs précoces de l'obésité et/ou de l'IR – seraient associées avec des problèmes de comportement. Des scores supérieurs de problèmes internalisés et de plaintes somatiques ont été observés avec les tertiles ascendants de BCAA/AAA ( $P_{\text{tendance}} < 0.05$ ). Nous n'avons pas trouvé de relation linéaire significative pour les scores de problèmes externalisés et d'attention. La stratification pour l'IMC n'a pas révélé de relation significative parmi les individus en surpoids ou en obésité, mais les scores de problèmes internalisés ainsi que de la sous-échelle de plaintes somatiques étaient significativement supérieurs avec l'augmentation des tertiles de BCAA/AAA ( $P_{\text{tendance}} < 0.05$ ) parmi ceux de poids normal.

Nos résultats suggèrent qu'un ratio supérieur de BCAA/AAA mesuré dans l'enfance est associé à des scores de problèmes de comportement supérieurs à l'adolescence, essentiellement à des problèmes internalisés chez les individus de statut pondéral normal. D'autres études seraient nécessaires pour évaluer l'impact de ces biomarqueurs métabolomiques associés à l'obésité et à l'IR sur le comportement. Dans cette optique, une étude longitudinale de plus grande envergure auprès d'enfants de poids normal serait nécessaire afin d'évaluer si les BCAAs et AAAs sont des marqueurs précoces du surpoids ou de l'obésité en devenir, et par le fait même une mesure physiologique pouvant affecter le comportement.

## Bibliographie

1. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Ped Obes*. 2006;1(1):11-25.
2. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S31-6.
3. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):891-8.
4. Must A, Strauss RS. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23 Suppl 2:S2-11.
5. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(7):507-26.
6. Bradley RH, Houts R, Nader PR, O'Brien M, Belsky J, Crosnoe R. The relationship between body mass index and behavior in children. *J Pediatr*. 2008;153(5):629-34.
7. Goldfield GS, Moore C, Henderson K, Buchholz A, Obeid N, Flament MF. Body dissatisfaction, dietary restraint, depression, and weight status in adolescents. *J Sch Health*. 2010;80(4):186-92.
8. Pervanidou P, Bastaki D, Chouliaras G, Papanikolaou K, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos G. Internalizing and externalizing problems in obese children and adolescents: associations with daily salivary cortisol concentrations. *Hormones (Athens)*. 2015;14(4):623-31.
9. ter Bogt TF, van Dorsselaer SA, Monshouwer K, Verdurmen JE, Engels RC, Vollebbergh WA. Body mass index and body weight perception as risk factors for internalizing and externalizing problem behavior among adolescents. *J Adolesc Health*. 2006;39(1):27-34.
10. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and Psychiatric Disorder: Developmental Trajectories. *Pediatrics*. 2003;111(4):851-9.
11. Huffman KM, Shah SH, Stevens RD, Bain JR, Muehlbauer M, Slentz CA, et al. Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese, inactive men and women. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1678-83.
12. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9(4):311-26.
13. Tai ES, Tan ML, Stevens RD, Low YL, Muehlbauer MJ, Goh DL, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*. 2010;53(4):757-67.
14. Wurtz P, Tiainen M, Makinen VP, Kangas AJ, Soininen P, Saltevo J, et al. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1749-56.
15. Wurtz P, Soininen P, Kangas AJ, Ronnema T, Lehtimaki T, Kahonen M, et al. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care*. 2013;36(3):648-55.
16. Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, Anderson A, Bergman RN, Wagenknecht LE, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E463-8.
17. Stancakova A, Civelek M, Saleem NK, Soininen P, Kangas AJ, Cederberg H, et al. Hyperglycemia and a common variant of GCKR are associated with the levels of eight amino acids in 9,369 Finnish men. *Diabetes*. 2012;61(7):1895-902.
18. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448-53.
19. Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, Mohny RP, Mehta N, Voruganti VS, et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):256-67.
20. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(12):2570-8.

21. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2013;8(1):52-61.
22. Michaliszyn SF, Sjaarda LA, Mihalik SJ, Lee S, Bacha F, Chace DH, et al. Metabolomic profiling of amino acids and beta-cell function relative to insulin sensitivity in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):E2119-24.
23. Mihalik SJ, Michaliszyn SF, de las Heras J, Bacha F, Lee S, Chace DH, et al. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes: evidence for enhanced mitochondrial oxidation. *Diabetes Care*. 2012;35(3):605-11.
24. Pardridge WM, Choi TB. Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *Fed Proc*. 1986;45(7):2073-8.
25. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr*. 2005;135(6 Suppl):1539s-46s.
26. Coppola A, Wenner BR, Ilkayeva O, Stevens RD, Maggioni M, Slotkin TA, et al. Branched-chain amino acids alter neurobehavioral function in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(4):E405-13.
27. Katzmarzyk PT. Obesity and physical activity among Aboriginal Canadians. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):184-90.
28. Shields M. Overweight and obesity among children and youth. *Health Rep*. 2006;17(3):27-42.
29. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):407-19.
30. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
31. Dorais LJ. Rectitude politique ou rectitude linguistique? Comment orthographier « Inuit » en français. *Études/Inuit/Studies*. 2004;28 (1):155-9.
32. Schmidt C. Metabolomics takes its place as latest up-and-coming "omic" science. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(10):732-4.
33. Rochfort S. Metabolomics reviewed: a new "omics" platform technology for systems biology and implications for natural products research. *J Nat Prod*. 2005;68(12):1813-20.
34. Vinayavekhin N, Homan EA, Saghatelian A. Exploring disease through metabolomics. *ACS Chem Biol*. 2010;5(1):91-103.
35. Abu Bakar MH, Sarmidi MR, Cheng KK, Ali Khan A, Suan CL, Zaman Huri H, et al. Metabolomics - the complementary field in systems biology: a review on obesity and type 2 diabetes. *Mol Biosyst*. 2015;11(7):1742-74.
36. Griffiths WJ, Karu K, Hornshaw M, Woffendin G, Wang Y. Metabolomics and metabolite profiling: past heroes and future developments. *Eur J Mass Spectrom (Chichester, Eng)*. 2007;13(1):45-50.
37. Klein MS, Shearer J. Metabolomics and type 2 diabetes: Translating basic research into clinical application. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-10.
38. Park S, Sadanala KC, Kim EK. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Mol Cells*. 2015;38(7):587-96.
39. Du F, Virtue A, Wang H, Yang XF. Metabolomic analyses for atherosclerosis, diabetes, and obesity. *Biomarker Res*. 2013;1(1):17.
40. Spratlin JL, Serkova NJ, Eckhardt SG. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):431-40.
41. Felig P, Marliss E, Cahill GF, Jr. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *N Engl J Med*. 1969;281(15):811-6.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
43. Luetscher JA. The metabolism of amino acids in diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1942;21(3):275-9.
44. Chen T, Ni Y, Ma X, Bao Y, Liu J, Huang F, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations. *Sci Rep*. 2016;6:20594.

45. Wahl S, Yu Z, Kleber M, Singmann P, Holzapfel C, He Y, et al. Childhood obesity is associated with changes in the serum metabolite profile. *Obes Facts*. 2012;5(5):660-70.
46. Zhang X, Wang Y, Hao F, Zhou X, Han X, Tang H, et al. Human serum metabonomic analysis reveals progression axes for glucose intolerance and insulin resistance statuses. *J Proteome Res*. 2009;8(11):5188-95.
47. Arslanian SA, Kalhan SC. Protein turnover during puberty in normal children. *Am J Physiol*. 1996;270(1 Pt 1):E79-84.
48. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):277-82.
49. Newbern D, Gumus Balikcioglu P, Balikcioglu M, Bain J, Muehlbauer M, Stevens R, et al. Sex differences in biomarkers associated with insulin resistance in obese adolescents: metabolomic profiling and principal components analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4730-9.
50. Lu J, Xie G, Jia W, Jia W. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids. *Front Med*. 2013;7(1):53-9.
51. Layman DK. The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *J Nutr*. 2003;133(1):261s-7s.
52. Herman MA, She P, Peroni OD, Lynch CJ, Kahn BB. Adipose tissue branched chain amino acid (BCAA) metabolism modulates circulating BCAA levels. *J Biol Chem*. 2010;285(15):11348-56.
53. She P, Van Horn C, Reid T, Hutson SM, Cooney RN, Lynch CJ. Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(6):E1552-63.
54. She P, Reid TM, Bronson SK, Vary TC, Hajnal A, Lynch CJ, et al. Disruption of BCATm in mice leads to increased energy expenditure associated with the activation of a futile protein turnover cycle. *Cell Metab*. 2007;6(3):181-94.
55. Sears DD, Hsiao G, Hsiao A, Yu JG, Courtney CH, Ofrecio JM, et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18745-50.
56. Pietilainen KH, Naukkarinen J, Rissanen A, Saharinen J, Ellonen P, Keranen H, et al. Global transcript profiles of fat in monozygotic twins discordant for BMI: pathways behind acquired obesity. *PLoS Med*. 2008;5(3):e51.
57. Lefort N, Glancy B, Bowen B, Willis WT, Bailowitz Z, De Filippis EA, et al. Increased reactive oxygen species production and lower abundance of complex I subunits and carnitine palmitoyltransferase 1B protein despite normal mitochondrial respiration in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*. 2010;59(10):2444-52.
58. Luzi L, Castellino P, DeFronzo RA. Insulin and hyperaminoacidemia regulate by a different mechanism leucine turnover and oxidation in obesity. *Am J Physiol*. 1996;270(2 Pt 1):E273-81.
59. Argiles JM, Busquets S, Alvarez B, Lopez-Soriano FJ. Mechanism for the increased skeletal muscle protein degradation in the obese Zucker rat. *J Nutr Biochem*. 1999;10(4):244-8.
60. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology*. 2006;147(9):4160-8.
61. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):606-14.
62. Krebs M, Brunmair B, Brehm A, Artwohl M, Szendroedi J, Nowotny P, et al. The Mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes*. 2007;56(6):1600-7.
63. Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. *Cell Metab*. 2006;3(6):393-402.
64. Tzatsos A, Kandror KV. Nutrients suppress phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling via raptor-dependent mTOR-mediated insulin receptor substrate 1 phosphorylation. *Mol Cell Biol*. 2006;26(1):63-76.

65. Tremblay F, Krebs M, Dombrowski L, Brehm A, Bernroider E, Roth E, et al. Overactivation of S6 kinase 1 as a cause of human insulin resistance during increased amino acid availability. *Diabetes*. 2005;54(9):2674-84.
66. Galloway T, Niclasen BV, Muckle G, Young K, Egeland GM. Growth measures among preschool-age Inuit children living in Canada and Greenland. *Scand J Public Health*. 2012;40(8):712-7.
67. Medehouenou TC, Ayotte P, St-Jean A, Meziou S, Roy C, Muckle G, et al. Overweight and obesity prevalence among school-aged Nunavik Inuit children according to three body mass index classification systems. *J Adolesc Health*. 2015;57(1):31-6.
68. Chateau-Degat ML, Dewailly E, Charbonneau G, Laouan-Sidi EA, Tremblay A, Egeland GM. Obesity risks: towards an emerging Inuit pattern. *Int J Circumpolar Health*. 2011;70(2):166-77.
69. Roberts KC, Shields M, de Groh M, Aziz A, Gilbert JA. Overweight and obesity in children and adolescents: results from the 2009 to 2011 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep*. 2012;23(3):37-41.
70. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002;(246):1-190.
71. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
72. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
73. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007;120(3 Suppl 1):S12-8.
74. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(2):201-29.
75. Young TK, Reading J, Elias B, O'Neil JD. Type 2 diabetes mellitus in Canada's first nations: status of an epidemic in progress. *CMAJ*. 2000;163(5):561-6.
76. Dyck R, Osgood N, Lin TH, Gao A, Stang MR. Epidemiology of diabetes mellitus among First Nations and non-First Nations adults. *CMAJ*. 2010;182(3):249-56.
77. Green C, Blanchard JF, Young TK, Griffith J. The epidemiology of diabetes in the Manitoba-registered First Nation population: current patterns and comparative trends. *Diabetes Care*. 2003;26(7):1993-8.
78. Tait H. L'Enquête auprès des peuples autochtones de 2006 : Santé et situation sociale des Inuits. *Statistique Canada* : Ottawa, ON, 2008.
79. Chateau-Degat ML, Dewailly E, Louchini R, Counil E, Noel M, Ferland A, et al. Cardiovascular burden and related risk factors among Nunavik (Quebec) Inuit: insights from baseline findings in the circumpolar Inuit health in transition cohort study. *Canadian J Cardiol*. 2010;26(6):190-6.
80. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*. 2003;88(9):748-52.
81. Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M, et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):595-602.
82. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*. 2000;105(1):e15.
83. Sjoberg RL, Nilsson KW, Leppert J. Obesity, shame, and depression in school-aged children: a population-based study. *Pediatrics*. 2005;116(3):e389-92.
84. Mond J, van den Berg P, Boutelle K, Hannan P, Neumark-Sztainer D. Obesity, body dissatisfaction, and emotional well-being in early and late adolescence: findings from the project EAT study. *J Adolesc Health*. 2011;48(4):373-8.
85. Achenbach TM. The Child Behavior Profile: I. Boys aged 6--11. *J Consult Clin Psychol*. 1978;46(3):478-88.
86. Liu J, Chen X, Lewis G. Childhood internalizing behaviour: analysis and implications. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2011;18(10):884-94.
87. Liu J. Childhood externalizing behavior: theory and implications. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2004;17(3):93-103.
88. Hinshaw SP. On the distinction between attentional deficits/hyperactivity and conduct problems/aggression in child psychopathology. *Psychol Bull*. 1987;101(3):443-63.

89. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental health disorders: DSM 5 (5<sup>th</sup> ed.). American Psychiatric Publishing: Washington, DC, 2013.
90. Kessler RC, Avenevoli S, Ries Merikangas K. Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry*. 2001;49(12):1002-14.
91. Jane Costello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(12):1263-71.
92. Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE. Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol*. 1998;107(1):128-40.
93. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):7-20.
94. Burke KC, Burke JD, Jr., Rae DS, Regier DA. Comparing age at onset of major depression and other psychiatric disorders by birth cohorts in five US community populations. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):789-95.
95. Klerman GL, Weissman MM. Increasing rates of depression. *JAMA*. 1989;261(15):2229-35.
96. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(11):1427-39.
97. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(3):483-524.
98. Brown RJ. Introduction to the special issue on medically unexplained symptoms: background and future directions. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(7):769-80.
99. Viner R, Christie D. Fatigue and somatic symptoms. *BMJ*. 2005;330(7498):1012-5.
100. Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Stomachaches and headaches in a community sample of preschool children. *Pediatrics*. 1987;79(5):677-82.
101. Shanahan L, Zucker N, Copeland WE, Bondy CL, Egger HL, Costello EJ. Childhood somatic complaints predict generalized anxiety and depressive disorders during young adulthood in a community sample. *Psychol Med*. 2015;45(8):1721-30.
102. Gerrig RJ, Zimbardo PG. *Psychology and life* (20<sup>th</sup> ed.). Allyn and Bacon: Boston, 2013.
103. Hadley M. Relational, indirect, adaptive, or just mean: recent studies on aggression in adolescent girls—Part II. *Stud Gen Sex*. 2004;5(3):331-50.
104. Farrington DP, Jolliffe D, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Kalb LM. The concentration of offenders in families, and family criminality in the prediction of boys' delinquency. *Journal of adolescence*. 2001;24(5):579-96.
105. Moffitt TE. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychological review*. 1993;100(4):674-701.
106. Achenbach TM. *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. VT: University of Vermont Department of Psychiatry: Burlington, VT, 1991.
107. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*. 2000;9(3):541-55, vii.
108. Barkley RA. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain Dev*. 2003;25(2):77-83.
109. Lilienfeld SO, Waldman ID. The relation between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult antisocial behavior reexamined: The problem of heterogeneity. *Clin Psychol Rev*. 1990;10(6):699-725.
110. Whittinger NS, Langley K, Fowler TA, Thomas HV, Thapar A. Clinical precursors of adolescent conduct disorder in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(2):179-87.
111. Fraser A, Wray J. Oppositional defiant disorder. *Aust Fam Physician*. 2008;37(6):402-5.
112. Maughan B, Taylor A, Caspi A, Moffitt TE. Prenatal smoking and early childhood conduct problems: testing genetic and environmental explanations of the association. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):836-43.

113. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment. University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families: Burlington, VT, 2001.
114. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581-6.
115. Conners CK. Clinical use of rating scales in diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(5):857-70, vi.
116. Williamson A, Andersen M, Redman S, Dadds M, D'Este C, Daniels J, et al. Measuring mental health in Indigenous young people: a review of the literature from 1998-2008. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2014;19(2):260-72.
117. Ivanova MY, Dobrean A, Dopfner M, Erol N, Fombonne E, Fonseca AC, et al. Testing the 8-syndrome structure of the child behavior checklist in 30 societies. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2007;36(3):405-17.
118. Ivanova MY, Achenbach TM, Rescorla LA, Dumenci L, Almqvist F, Bilenberg N, et al. The generalizability of the Youth Self-Report syndrome structure in 23 societies. *J Consult Clin Psychol*. 2007;75(5):729-38.
119. Dallaire F, Dewailly É, Muckle G, Ayotte P. Time trends of persistent organic pollutants and heavy metals in umbilical cord blood of Inuit infants born in Nunavik (Québec, Canada) between 1994 and 2001. *Environ Health Perspect*. 2003;111(13):1660-4.
120. Muckle G, Ayotte P, Dewailly EE, Jacobson SW, Jacobson JL. Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*. 2001;109(12):1291-9.
121. Roy C, Tremblay PY, Bienvenu JF, Ayotte P. Quantitative analysis of amino acids and acylcarnitines combined with untargeted metabolomics using ultra-high performance liquid chromatography and quadrupole time-of-flight mass spectrometry. 2016:(Unpublished article - Submitted to *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*).
122. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ, 1988.
123. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biol Psychiatry*. 2006;59(11):990-6.
124. Fernstrom JD. Aromatic amino acids and monoamine synthesis in the central nervous system: influence of the diet. *J Nutr Biochem*. 1990;1(10):508-17.
125. Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. The neurobiology of depression--revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1601):2378-81.
126. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:54-63.
127. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inher Metab Dis*. 2009;32(1):46-51.
128. Rescorla LA, Ginzburg S, Achenbach TM, Ivanova MY, Almqvist F, Begovac I, et al. Cross-informant agreement between parent-reported and adolescent self-reported problems in 25 societies. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2013;42(2):262-73.
129. Sherry B, Jefferds ME, Grummer-Strawn LM. Accuracy of adolescent self-report of height and weight in assessing overweight status: a literature review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1154-61.



## **Annexe A : Questionnaire du Youth Self-Report**

Here is a list of items that describe people of your age. For each item that describes you **now or within the past 6 months**, please tell me if the **item is not true** of you, **somewhat or sometimes true** of you, or **very true or often true** of you<sup>(CBCL-YSR)</sup>.

		0 = Not true	1 = Somewhat or Sometimes true	2 = Very True or Often True			0	1	2
1.	I act too young for my age	0	1	2	39.	I hang around with people of my age who get in trouble	0	1	2
2.	I drink alcohol without my parents' approval	0	1	2	40.	I hear sounds or voices that other people think aren't there	0	1	2
3.	I argue a lot	0	1	2	41.	I act without stopping to think	0	1	2
4.	I fail to finish things that I start	0	1	2	42.	I would rather be alone than with others	0	1	2
5.	There is very little that I enjoy	0	1	2	43.	I lie or cheat	0	1	2
6.	I like animals	0	1	2	44.	I bite my fingernails	0	1	2
7.	I brag	0	1	2	45.	I am nervous or tense	0	1	2
8.	I have trouble concentrating or paying attention	0	1	2	46.	Parts of my body twitch or make nervous movements	0	1	2
9.	I can't get my mind off certain thoughts	0	1	2	47.	I have nightmares	0	1	2
10.	I have trouble sitting still	0	1	2	48.	I am not liked by other people of my age	0	1	2
11.	I'm too dependent on adults	0	1	2	49.	I can do certain things better than most people of my age	0	1	2
12.	I feel lonely	0	1	2	50.	I am too fearful or anxious	0	1	2
13.	I feel confused or in a fog	0	1	2	51.	I feel dizzy or lightheaded	0	1	2
14.	I cry a lot	0	1	2	52.	I feel too guilty	0	1	2
15.	I am pretty honest	0	1	2	53.	I eat too much	0	1	2
16.	I am mean to others	0	1	2	54.	I feel overtired without good reason	0	1	2
17.	I daydream a lot	0	1	2	55.	I am overweight	0	1	2
18.	I deliberately try to hurt or kill myself	0	1	2	56.	Physical problems <i>without known medical cause</i> :			
19.	I try to get a lot of attention	0	1	2	a.	Do you have any aches or pains (but <i>not including</i> stomach or headaches)	0	1	2
20.	I destroy my own things	0	1	2	b.	Headaches	0	1	2
21.	I destroy things belonging to others	0	1	2	c.	Nausea, feel sick	0	1	2
22.	I disobey my parents	0	1	2	d.	Problems with eyes ( <i>not</i> if corrected by glasses)	0	1	2
23.	I disobey at school	0	1	2	e.	Rashes or other skin problems	0	1	2
24.	I don't eat as well as I should	0	1	2	f.	Stomach aches	0	1	2
25.	I don't get along with other people of my age	0	1	2	g.	Vomiting, throwing up	0	1	2
26.	I don't feel guilty after doing something I shouldn't	0	1	2	h.	Other; which one?	0	1	2
27.	I am jealous of others	0	1	2	57.	I physically attack people	0	1	2
28.	I break rules at home, school, or elsewhere	0	1	2	58.	I pick my skin or other parts of my body	0	1	2
29.	I am afraid of certain animals, situations, or places, other than school	0	1	2	59.	I can be pretty friendly	0	1	2
30.	I am afraid of going to school	0	1	2	60.	I like to try new things	0	1	2
31.	I am afraid I might think or do something bad	0	1	2	61.	My school work is poor	0	1	2
32.	I feel that I have to be perfect	0	1	2	62.	I am poorly coordinated or clumsy	0	1	2

33. I feel that no one loves me	0	1	2	63. I would rather be with older people than people my own age	0	1	2
34. I feel that others are out to get me	0	1	2	64. I would rather be with younger people than people my own age	0	1	2
35. I feel worthless or inferior	0	1	2	65. I refuse to talk	0	1	2
36. I accidentally get hurt a lot	0	1	2	66. I repeat certain acts over and over	0	1	2
37. I get in many fights	0	1	2	67. I run away from home	0	1	2
38. I get teased a lot	0	1	2	68. I scream a lot	0	1	2

Here is a list of items that describe youths. For each item that describes you **now or within the past 6 months**, please tell me if the **item is not true** of you, **somewhat or sometimes true** of you, or **very true or often true** of you<sup>(CBCL-YSR)</sup>.

**0 = Not true      1= Somewhat or Sometimes true      2= Very True or Often True**

69. I am secretive or keep things to myself	0	1	2	91. I think about killing myself	0	1	2
70. I see things that other people think aren't there	0	1	2	92. I like to make others laugh	0	1	2
71. I am self-conscious or easily embarrassed	0	1	2	93. I talk too much	0	1	2
72. I set fires	0	1	2	94. I tease others a lot	0	1	2
73. I can work well with my hands	0	1	2	95. I have a hot temper	0	1	2
74. I show off or clown	0	1	2	96. I think about sex too much	0	1	2
75. I am too shy	0	1	2	97. I threaten to hurt people	0	1	2
76. I sleep less than most people of my age	0	1	2	98. I like to help others	0	1	2
77. I sleep more than most people of my age during day and/or night	0	1	2	99. I smoke, chew, or sniff tobacco	0	1	2
78. I am inattentive or easily distracted	0	1	2	100. I have trouble sleeping	0	1	2
79. I have a speech problem	0	1	2	101. I cut classes or skip school	0	1	2
80. I stand up for my rights	0	1	2	102. I don't have much energy	0	1	2
81. I steal at home (take things that don't belong to me)	0	1	2	103. I am unhappy, sad, or depressed	0	1	2
82. I steal from places other than home	0	1	2	104. I am louder than other people of my age	0	1	2
83. I keep too many things I don't need	0	1	2	105. I use drugs for nonmedical purposes ( <i>don't</i> include alcohol or tobacco, like weed)	0	1	2
84. I do things other people think are strange	0	1	2	106. I like to be fair to others	0	1	2
85. I have thoughts that other people would think are strange	0	1	2	107. I enjoy a good joke	0	1	2
86. I am stubborn	0	1	2	108. I like to take life easy	0	1	2
87. My moods or feelings change suddenly	0	1	2	109. I try to help other people when I can	0	1	2
88. I enjoy being with people	0	1	2	110. I wish I were of the opposite sex	0	1	2
89. I am suspicious	0	1	2	111. I keep from getting involved with others	0	1	2
90. I swear or use dirty language	0	1	2	112. I worry a lot	0	1	2

## **Annexe B : Analyses supplémentaires**

**Tableau S1.** Coefficients de corrélations de Pearson entre les concentrations d'acides aminés

	BCAAs	BCAAs			AAAs	AAAs		BCAA/ AAA
		Ile	Leu	Val		Phe	Tyr	
<b>BCAAs</b>	1,00	0,87 ( $<0,0001$ )	0,86 ( $<0,0001$ )	0,91 ( $<0,0001$ )	0,69 ( $<0,0001$ )	0,70 ( $<0,0001$ )	0,59 ( $<0,0001$ )	0,61 ( $<0,0001$ )
Ile		1,00	0,82 ( $<0,0001$ )	0,67 ( $<0,0001$ )	0,68 ( $<0,0001$ )	0,73 ( $<0,0001$ )	0,56 ( $<0,0001$ )	0,43 ( $<0,0001$ )
Leu			1,00	0,58 ( $<0,0001$ )	0,75 ( $<0,0001$ )	0,74 ( $<0,0001$ )	0,65 ( $<0,0001$ )	0,36 ( $<0,0001$ )
Val				1,00	0,49 ( $<0,0001$ )	0,50 ( $<0,0001$ )	0,42 ( $<0,0001$ )	0,70 ( $<0,0001$ )
<b>AAAs</b>					1,00	0,87 ( $<0,0001$ )	0,95 ( $<0,0001$ )	-0,13 ( $<0,0001$ )
Phe						1,00	0,67 ( $<0,0001$ )	0,01 ( $<0,0001$ )
Tyr							1,00	-0,20 ( $<0,0001$ )
<b>BCAA/AAA</b>								1,00

Les valeurs sont présentées en tant que coefficients de corrélation de Pearson (valeur *P*).

AAAs, acides aminés aromatiques ; BCAA, acides aminés ramifiés ; Ile, isoleucine ; Leu, leucine ; Phe, phénylalanine ; Tyr, tyrosine ; Val, valine.

**Tableau S2.** Statut pondéral<sup>a</sup> à l'adolescence selon les tertiles du ratio BCAA/AAA au début du suivi

<b>Statut pondéral (%)</b>	<b>Tous</b>	<b>BCAA/AAA (médiane, min.-max.)</b>			<b>P<sub>tendance</sub></b>
		<b>T1 (2,3, 1,7-2,4)</b>	<b>T2 (2,6, 2,5-2,8)</b>	<b>T3 (3,1, 2,8-4,8)</b>	
Poids normal	90 (63,8)	35 (74,5)	29 (61,7)	26 (55,3)	0,05
Surpoids	39 (27,7)	10 (21,3)	12 (25,5)	17 (36,2)	0,11
Obésité	12 (8,5)	2 (4,3)	6 (12,8)	4 (8,5)	0,46

Les valeurs sont présentées en tant que proportions (*n*, %). Les proportions selon les tertiles ont été comparées à l'aide de tests du  $\chi^2$  et le  $P_{tendance}$  a été effectué avec le test de tendance de Cochran-Armitage.

<sup>a</sup> IMC selon la classification de l'IOTF.

AAA, acides aminés aromatiques ; BCAA, acides aminés ramifiés ; IMC, indice de masse corporelle ; IOTF, International Obesity Task Force.

**Tableau S3.** Accord entre le statut pondéral<sup>a</sup> au début de l'étude et au suivi à l'adolescence

	<u>Statut pondéral au début de l'étude</u>			
	Poids normal	Surpoids	Obésité	Total
<b><u>Statut pondéral au suivi</u></b>				
Poids normal	79 (57,7)	8 (5,8)	1 (0,7)	88 (64,2)
Surpoids	19 (13,9)	13 (9,5)	5 (3,7)	37 (27,0)
Obésité	2 (1,5)	4 (2,9)	6 (4,4)	12 (8,8)
Total	100 (73,0)	25 (18,3)	12 (8,8)	137 (100)

Les valeurs sont présentées en tant que proportions (*n*, %).

L'information sur le statut pondéral était manquante pour 4 participants au début de suivi.

<sup>a</sup> IMC selon la classification de l'IOTF.

IMC, indice de masse corporelle ; IOTF, International Obesity Task Force.

**Tableau S4.** Variation des caractéristiques anthropométriques pendant le suivi selon les tertiles de concentrations d'acides aminés au début de suivi

	Tous	BCAA/AAA (médiane, min.-max.) <sup>b</sup>			<i>P</i> <sub>tendance</sub>
		T1 (2,3, 1,7-2,4)	T2 (2,6, 2,5-2,8)	T3 (3,1, 2,8-4,8)	
<b>Variation du statut pondéral<sup>a</sup></b>					
Diminution	14 (10,2)	6 (12,8)	5 (10,6)	3 (6,4)	0,30
Aucune	98 (71,5)	36 (78,7)	31 (66,0)	31 (72,3)	0,49
Augmentation	25 (18,2)	4 (8,5)	11 (23,4)	10 (21,3)	0,10
<b>Changement dans le score Z de l'IMC</b>	-1,43±0,55	-1,43±0,53	-1,44±0,53	-1,43±0,60	0,99

Les valeurs sont présentées en tant que proportions (*n*, %) ou moyennes ± erreur type. Pour les variables catégorielles, les moyennes selon les tertiles ont été comparées à l'aide de tests du  $\chi^2$  et le *P*<sub>tendance</sub> a été effectué avec le test de tendance de Cochran-Armitage. Pour les variables continues, les moyennes selon les tertiles ont été comparées à l'aide de l'analyse de covariance et le *P*<sub>tendance</sub> a été effectué à l'aide du contraste linéaire de la procédure SAS PROC GLM.

L'information sur le statut pondéral était manquante pour 4 participants au début de suivi et pour 22 participants pour le changement dans le score Z de l'IMC.

<sup>a</sup> Variation du statut de l'IMC entre le début de l'étude et le suivi à l'adolescence. IMC selon la classification de l'IOTF. <sup>b</sup> Pour statut pondéral : T1 *n* = 46 , T2 *n* = 47, T3 *n* = 44, et pour le score Z de l'IMC : T1 *n* = 39, T2 *n* = 40, T3 *n* = 40.

AAA, acides aminés aromatiques ; BCAA, acides aminés ramifiés ; IMC, indice de masse corporelle ; IOTF, International Obesity Task Force.



**Tableau S5.** Concentrations d'acides aminés selon la variation du statut pondéral<sup>a</sup> pendant le suivi

<u>Acides aminés</u>	<u>Variation du statut pondéral</u>		
	Diminution ( <i>n</i> = 14)	Aucune ( <i>n</i> = 102)	Augmentation ( <i>n</i> = 25)
BCAA/AAA	2,6±0,1	2,6±0,1	2,8±0,1
BCAAs, µmol/L	382±24	347±8,9	367±18
AAAs, µmol/L	146±7,2	131±2,6	133±5,3

Les valeurs sont présentées en tant que moyennes ± erreur type de la moyenne. Elles sont ajustées pour l'âge et le sexe. Les concentrations selon les catégories de variation du statut pondéral ont été comparées à l'aide de l'analyse de covariance.

L'information sur le statut pondéral était manquante pour 4 participants au début de suivi.

<sup>a</sup>Variation du statut de l'IMC entre le début de l'étude et le suivi à l'adolescence. IMC selon la classification de l'IOTF.

AAA, acides aminés aromatiques ; BCAA, acides aminés ramifiés ; IMC, indice de masse corporelle ; IOTF, International Obesity Task Force.

**Tableau S6.** Scores moyens des syndromes du YSR selon la variation du statut pondéral<sup>a</sup> pendant le suivi

	<b>Variation du statut pondéral</b>		
	Diminution ( <i>n</i> = 14)	Aucune ( <i>n</i> = 102)	Augmentation ( <i>n</i> = 25)
<b>Problèmes internalisés</b>	16,7±2,1	16,2±0,8	14,8±1,6
Anxiété/dépression	7,0±1,1	6,1±0,4	5,0±0,8
Retrait social/dépression	6,2±0,8	6,1±0,3	5,6±0,6
Plaintes somatiques	3,4±0,7	3,9±0,3	4,0±0,5
<b>Problèmes externalisés</b>	16,9±2,1	16,3±0,8	15,0±1,6
Transgression des règles	8,5±1,3	7,9±0,5	7,5±1,0
Agressivité	8,4±1,0	8,5±0,4	7,6±0,7
<b>Problèmes d'attention</b>	5,0±0,8	5,6±0,3	4,8±0,6

Les valeurs sont présentées en tant que moyennes ± erreur type de la moyenne. Elles sont ajustées pour l'âge et le sexe. Les concentrations selon les catégories de variation du statut pondéral ont été comparées à l'aide de l'ANCOVA.

L'information sur le statut pondéral était manquante pour 4 participants au début de suivi.

<sup>a</sup> Variation du statut de l'IMC entre le début de l'étude et le suivi à l'adolescence. IMC selon la classification de l'IOTF.

AAA, acides aminés aromatiques ; BCAA, acides aminés ramifiés ; IMC, indice de masse corporelle ; IOTF, International Obesity Task Force ; YSR, Youth Self-Report.

**Tableau S7.** Comparaison des participants inclus et exclus selon les caractéristiques descriptives au début du suivi

	Participants		Différence de moyenne	P
	Inclus (n = 141)	Exclus (n = 25)		
Âge (années)	11,5±0,63	11,4±0,54	0,09±0,02	0,50
Sexe (% féminin)	80 (56,7)	15 (60,0)	–	0,76
<b>Mesures anthropométriques</b>				
Poids(kg)	42,0±11,4	36,5±5,1	5,5±10,7	<0,001
Taille (cm)	143±7,5	140±5,4	3,5±7,2	0,03
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,2±3,8	18,7±1,8	1,5±0,75	0,002
Score Z de l'IMC	0,53±0,78	0,20±0,53	0,33±0,75	0,01
<b>Statut pondéral<sup>a</sup> (%)</b>				
Poids normal	90 (63,8)	23 (92,0)	–	0,005
Surpoids	39 (27,7)	2 (8,0)	–	0,04
Obèse	12 (8,5)	0 (0,0)	–	0,13
<b>Environnement familial</b>				
Score SES <sup>b</sup>	28,0±11,5	31,8±13,9	-3,7±11,9	0,15
Surpeuplement résidentiel <sup>c</sup>	1,5±0,51	1,4±0,34	0,08±0,49	0,32
Insécurité alimentaire <sup>d</sup> (% oui)	64 (45,4)	5 (20,0)	–	0,02

Les valeurs sont présentées en tant que moyennes ± écart-type ou proportions (n, %). Les valeurs P ont été obtenues à l'aide de test t de Student pour les variables continues et à l'aide de test du  $\chi^2$  pour les variables catégorielles.

L'information sur le poids, la taille, l'IMC, le score Z de l'IMC et le statut pondéral était manquante pour 4 participants (4 inclus), et pour 2 participants concernant le surpeuplement résidentiel et l'insécurité alimentaire (1 inclus et 1 exclus).

<sup>a</sup> Selon la classification de l'IOTF. <sup>b</sup> Évalué avec l'index d'Hollingshead. <sup>c</sup> Nombre de personnes/pièce.

<sup>d</sup> Définie comme la mère rapportant ne pas avoir assez de nourriture ou d'argent pour nourrir la famille au moins une journée dans le mois précédant l'entrevue.

IMC, indice de masse corporelle ; IOTF, International Obesity Task Force; SES; statut socio-économique ; YSR, Youth Self-Report.

**Tableau S8.** Comparaison des participants suivis et éligibles non-suivis selon les caractéristiques descriptives au début du suivi

	Participants		Différence de moyenne	P
	Suivis (n = 166)	Éligibles non-suivis (n = 123)		
Âge (années)	11,5±0,62	11,0±0,95	-0,46±0,77	<0,001
Sexe (% féminin)	94 (56,7)	50 (40,6)	–	0,07
<b>Mesures anthropométriques</b>				
Poids(kg)	41,2±10,9	39,0±8,5	-2,1±9,9	0,07
Taille (cm)	143±7,3	140±7,4	-2,7±7,3	0,002
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,0±3,6	19,7±2,6	-0,27±3,2	0,47
Score Z de l'IMC	0,53±0,78	0,44±0,60	0,09±0,68	0,29
Statut pondéral <sup>a</sup> (%)				
Poids normal	90 (63,8)	84 (68,3)	–	0,02
Surpoids	39 (27,7)	32 (26,0)	–	0,62
Obèse	12 (8,5)	6 (0,05)	–	0,34
<b>Environnement familial</b>				
Score SES <sup>b</sup>	28,6±11,9	28,1±11,6	0,43±11,8	0,76
Surpeuplement résidentiel <sup>c</sup>	1,47±0,48	1,43±0,54	-0,04±0,51	0,54
Insécurité alimentaire <sup>d</sup> (% oui)	69 (41,6)	43 (35,0)	–	0,25

Les valeurs sont présentées en tant que moyennes ± écart-type ou proportions (n, %). Les valeurs P ont été obtenues à l'aide de test t de Student pour les variables continues et à l'aide de test du  $\chi^2$  pour les variables catégorielles.

L'information sur le poids, la taille, l'IMC, le score Z de l'IMC et le statut pondéral était manquante pour 5 participants (4 inclus et 1 éligibles), pour 1 participant concernant le score SES (1 éligible), et pour 3 participants concernant le surpeuplement résidentiel et l'insécurité alimentaire (2 inclus et 1 éligible).

<sup>a</sup> Selon la classification de l'IOTF. <sup>b</sup> Évalué avec l'index d'Hollingshead. <sup>c</sup> Nombre de personnes/pièce.

<sup>d</sup> Définie comme la mère rapportant ne pas avoir assez de nourriture ou d'argent pour nourrir la famille au moins une journée dans le mois précédant l'entrevue.

IMC, indice de masse corporelle ; IOTF, International Obesity Task Force; SES; statut socio-économique ; YSR, Youth Self-Report.

**Tableau S9.** Comparaison des participants inclus et exclus selon les scores moyens du YSR au suivi à l'adolescence

	Participants		Différence de moyenne	P
	Inclus (n = 141)	Exclus (n = 23)		
<b>Problèmes internalisés</b>	16,0±8,2	13,1±7,1	2,9±8,0	0,11
Anxiété/dépression	6,0±4,1	5,0±3,7	0,94±4,0	0,30
Retrait social/dépression	6,1±3,0	5,2±2,7	0,89±3,0	0,18
Plaintes somatiques	3,9±2,8	2,9±2,8	1,0±2,8	0,10
<b>Problèmes externalisés</b>	16,2±7,6	12,3±5,1	3,8±7,3	0,004
Transgression des règles	8,3±3,6	7,0±3,2	1,3±3,6	0,11
Agressivité	7,9±4,9	5,3±2,7	2,5±4,7	<0,001
<b>Problèmes d'attention</b>	5,4±2,8	4,7±2,4	0,64±2,8	0,30

Les valeurs sont présentées en tant que moyennes ± écart-type. Les valeurs P ont été obtenues à l'aide de test t de Student.

YSR, Youth Self-Report.

**Tableau S10.** Calcul de puissance\* statistique *a posteriori*

	Statut pondéral	
	Poids normal ( <i>n</i> = 100)	Surpoids/obèse ( <i>n</i> = 37)
<b>Problèmes internalisés</b>	69,5%	5,3%
Anxiété/dépression	20,3%	5,0%
Retrait social/dépression	51,4%	5,1%
Plaintes somatiques	87,5%	8,4%
<b>Problèmes externalisés</b>	39,6%	5,0%
Transgression des règles	33,7%	40,8%
Agressivité	32,8%	24,9%
<b>Problèmes d'attention</b>	99,3%	5,2%

\* La puissance a été calculée pour une taille d'échantillon de 137 participants, en tenant compte des 4 covariables (âge, sexe, statut socio-économique et l'insécurité alimentaire) et de la valeur de l'erreur moyenne quadratique pour chacun des modèles.