



Activité physique durant la grossesse: associations avec le poids de naissance et la composition corporelle du nouveau-né

Thèse

Michèle Bisson

Doctorat en kinésiologie

Philosophiae doctor (Ph.D.)

Québec, Canada

© Michèle Bisson, 2016

**Activité physique durant la grossesse: associations
avec le poids de naissance et la composition corporelle
du nouveau-né**

Thèse

Michèle Bisson

Sous la direction de :

Isabelle Marc, directrice de recherche
Angelo Tremblay, codirecteur de recherche

Résumé

Plusieurs études se sont penchées sur les effets de l'activité physique maternelle sur le poids du nouveau-né, un paramètre reflétant l'environnement intra-utérin associé au risque ultérieur d'obésité et de problèmes métaboliques. Devant les taux alarmants d'obésité infantile à travers le monde, l'identification d'interventions préventives efficaces devient un enjeu majeur dans la lutte contre l'obésité et ses complications.

L'activité physique maternelle pourrait être une avenue intéressante, étant donné ses effets bénéfiques sur le gain de poids et le profil métabolique maternels et son potentiel de diminution du poids de naissance de l'enfant. Cependant, la dose optimale d'activité physique et ses effets sur la composition corporelle du nouveau-né sont encore méconnus. Par ailleurs, la majorité des femmes enceintes ne rencontrent pas les recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse et les femmes obèses, chez qui les bienfaits de l'activité physique pourraient possiblement avoir le plus grand impact, présentent souvent les niveaux les plus bas. Curieusement, peu d'études ont évalué les effets d'une intervention d'activité physique durant la grossesse dans cette population. Ainsi, avant d'envisager l'activité physique comme une intervention thérapeutique non-pharmacologique durant la grossesse, il importe d'en évaluer la faisabilité et la sécurité et d'en connaître extensivement les effets. Notamment, il s'avère primordial de vérifier s'il est possible d'augmenter en toute sécurité les niveaux d'activité physique durant la grossesse, particulièrement chez les femmes obèses, et de distinguer les effets spécifiques de différents stimuli d'activité physique (variant en type, volume, intensité et moment de la grossesse) sur la croissance fœtale.

Dans ce contexte, nous avons dans un premier temps entrepris une revue systématique de la littérature des études observationnelles portant sur l'association entre l'activité physique maternelle et les paramètres de croissance fœtale mesurés à la naissance. Dans un deuxième temps, 2 études de cohortes évaluant l'impact du type, du volume, de l'intensité et du trimestre de pratique de l'activité physique ont été menées afin de compléter et d'approfondir les résultats de la revue systématique. Finalement, une étude d'intervention randomisée a été réalisée afin d'évaluer s'il est possible d'améliorer les niveaux d'activité physique durant la grossesse chez les femmes enceintes obèses.

Nos travaux ont permis d'illustrer l'influence variable que différents stimuli d'activité physique maternelle peuvent avoir sur l'anthropométrie néonatale. La revue systématique a montré qu'un volume moyen d'activité physique est associé à une augmentation du poids de naissance comparativement à un volume plus faible, alors qu'un volume élevé est associé à une diminution du poids de naissance, comparativement à un volume plus faible. Nos données suggèrent également que l'association entre l'activité physique maternelle et le poids de naissance varie en présence de certaines caractéristiques maternelles. Notamment, nous avons montré pour la première fois que l'activité physique vigoureuse pratiquée en début de grossesse était associée à une

diminution importante du poids de naissance chez les femmes qui reçoivent un diagnostic de pré-éclampsie en fin de grossesse. L'importance de l'intensité de l'activité physique dans la relation entre l'activité physique maternelle et la croissance fœtale a également été soulignée pour la première fois dans notre étude de cohorte avec mesure de la composition corporelle néonatale. Contrairement à l'activité physique d'intensité modérée, l'activité physique vigoureuse en début de grossesse est associée à une diminution du poids de naissance, principalement en raison d'une adiposité néonatale réduite. Finalement, les résultats de l'essai randomisé ont permis d'établir la faisabilité d'une intervention d'activité physique supervisée visant à augmenter la pratique d'activité physique chez des femmes enceintes obèses et le potentiel d'une telle intervention à favoriser le maintien de la condition physique et une meilleure gestion du gain de poids chez ces femmes.

L'ensemble de ces résultats permet de mieux cerner l'impact de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale, en fonction des caractéristiques spécifiques du stimulus d'activité physique mais également de la population étudiée. La faisabilité d'une intervention d'activité physique prénatale dans une population de femmes obèses laisse entrevoir de nouvelles possibilités dans la prévention de l'obésité infantile et de ses complications. L'identification d'une dose optimale d'activité physique favorisant la santé de l'enfant à court et à long terme dans diverses populations de femmes enceintes et l'identification des facteurs permettant une meilleure adhérence aux recommandations qui en découleront constituent des pistes de recherche essentielles à la lutte contre l'obésité.

Abstract

Numerous studies have evaluated the effects of maternal physical activity on infant's birth weight, an important pregnancy outcome reflecting the quality of the prenatal environment and associated with future cardiovascular and obesity risk. Given the alarming worldwide prevalence of childhood obesity, identifying effective preventive strategies becomes a major target in the fight against obesity and its complications. Maternal physical activity could be a promising avenue, considering its positive impact on gestational weight gain and maternal metabolic profile and its potential to decrease birth weight. Nevertheless, the optimal physical activity dose and its effect on infant's body composition remain unknown. Moreover, most pregnant women do not reach recommended levels of physical activity and obese women, in whom physical activity could be most beneficial, are usually the least active pregnant women. Intriguingly, few physical activity interventions during pregnancy have focused on this population. Thus, before considering physical activity as non-pharmacological therapeutic intervention for pregnant women, a meticulous examination of its safety and effects is required, especially regarding the specificity of the effects of various physical activity stimuli (of different type, volume, intensity and timing) on fetal growth. Also, assessing the feasibility of an intervention aiming at increasing physical activity levels in obese pregnant women appears mandatory.

In this context, we first performed a systematic review of observational studies focusing on the association between maternal physical activity and parameters of infant's growth. Second, two cohort studies were conducted to complement and deepen findings from the systematic review. Finally, a physical activity randomised trial was completed with obese pregnant women to evaluate if such interventions can increase physical activity levels.

The present work suggested that different maternal physical activity exposures exert a differential influence on neonatal anthropometry. The systematic review showed that moderate doses of physical activity were associated with an increased birth weight compared with lower doses, while high physical activity doses were associated with a decreased birth weight. Also, the association between maternal physical activity and birth weight was shown to differ in the presence of specific maternal characteristics. Notably, vigorous intensity physical activity in early pregnancy was associated with an important decrease in the birth weight of neonates born to women later diagnosed with preeclampsia. The importance of physical activity intensity in the maternal physical activity-fetal growth relationship was also emphasized by the results of our cohort study with neonatal body composition analysis. Unlike moderate intensity physical activity, vigorous intensity physical activity in early pregnancy seems responsible for the reduction in infant's birth weight, mainly through a decreased neonatal adiposity. Finally, results from the randomised trial established the feasibility of a supervised physical

activity intervention aiming at increasing physical activity levels in obese pregnant women and suggested that this kind of intervention can positively influence fitness and gestational weight gain in these women.

Globally, these results contribute to a better understanding of the impact of maternal physical activity on fetal growth, considering specific characteristics of the physical activity stimulus and studied population. The feasibility of a physical activity intervention designed for obese pregnant women might provide new exciting possibilities for childhood obesity prevention. Ascertaining the optimal maternal physical activity dose allowing the improvement of a child's short and long term health in various pregnant populations and identifying factors associated with a better adherence to physical activity guidelines during pregnancy are essential research avenues that can contribute to tackle the obesity epidemic.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	x
Liste des figures.....	xi
Liste des abréviations et des sigles	xii
Remerciements.....	xv
Avant-propos	xvi
Autres travaux réalisés en cours d'études	xviii
Introduction	1
Chapitre 1. Recommandations, sécurité et effets maternels de l'activité physique durant la grossesse	4
1.1 Définitions pertinentes.....	4
1.2 Recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse	6
1.3 Évidences concernant la sécurité de l'activité physique durant la grossesse	8
1.3.1 Grossesse dite « normale » ou à faible risque	8
1.3.2 Grossesse à risque élevé ou avec complication	10
1.4 Effets de l'activité physique sur la santé maternelle	12
1.4.1 Efficacité des interventions d'activité physique durant la grossesse sur la condition physique maternelle et la pratique d'activité physique	13
1.4.2 Effets des interventions en activité physique sur le gain de poids gestationnel	17
1.4.3 Effets des interventions en activité physique sur le risque de complications de grossesse pour la mère	18
1.5 Portrait actuel de la pratique d'activité physique durant la grossesse	20
1.5.1 Prévalence de la pratique d'activité physique durant la grossesse	20
1.5.2 Prévalence de la pratique d'activité physique d'intensité élevée.....	24
1.6 Résumé	25
Chapitre 2. Poids de naissance, croissance fœtale et santé de l'enfant à long terme.....	27
2.1 Poids de naissance et croissance fœtale: définitions et déterminants	27
2.1.1 Déterminants de la croissance fœtale.....	28
2.1.2 Poids de naissance : normes et définitions	31
2.1.3 Méthodes d'évaluation de la composition corporelle néonatale	32
2.2 Importance du poids de naissance et autres indicateurs de croissance fœtale sur la santé de l'enfant	36
2.2.1 Risques associés à un poids de naissance faible	37
2.2.2 Risques associés à un poids de naissance élevé	37
2.2.3 Importance de la période prénatale vis-à-vis du risque futur d'obésité	38
2.3 Limite du poids de naissance comme indicateur de santé future et piste de solution	38
2.3.1 La composition corporelle néonatale, un marqueur sensible aux variations du milieu intra-utérin..	39

2.3.2 Composition corporelle et métabolisme: évidences chez l'animal	41
2.4 Résumé	43
Chapitre 3. Effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale et le devenir de l'enfant	45
3.1 Effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale	45
3.1.1 Poids de naissance	45
3.1.2 Risque de petit et gros poids de naissance pour l'âge gestationnel.....	46
3.1.3 Composition corporelle du nouveau-né.....	47
3.1.4 Constats face à nos connaissances des effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale	49
3.2 Mécanismes potentiels pouvant expliquer les effets de l'activité physique sur la croissance fœtale	50
3.2.1. Activité physique et disponibilité des nutriments pour le fœtus	51
3.2.2 Activité physique et acheminement des nutriments vers le fœtus : rôle du placenta	53
3.2.3 Modifications épigénétiques	55
3.3 Santé de l'enfant à long terme.....	55
3.3.1 Activité physique maternelle et croissance chez l'enfant	56
3.3.2 Évidences relatives aux effets métaboliques de l'activité physique maternelle chez la descendance	58
3.4 Résumé	60
Chapitre 4. Objectifs et hypothèses	62
4.1 Objectifs et hypothèses généraux	62
4.2 Objectifs spécifiques.....	62
Chapitre 5. Physical activity volumes during pregnancy: a systematic review and meta-analysis of observational studies assessing the association with infant's birth weight	64
5.1 Préambule	64
5.2 Résumé	65
Chapitre 6. Maternal physical activity and infant's birth weight: results from the 3D Birth Cohort	105
6.1 Préambule	105
6.2 Résumé	106
Chapitre 7. Influence of maternal physical activity in early pregnancy on infant's body composition.....	122
7.1 Préambule	122
7.2 Résumé	123
Chapitre 8. A 12-Week Exercise Program for Pregnant Women with Obesity to Improve Physical Activity Levels: An Open Randomised Preliminary Study	144
8.1 Préambule	144
8.2 Résumé	145
Chapitre 9. Implications et perspectives des travaux.....	168
9.1 Constats généraux	168
9.1.1 Importance du volume d'activité physique maternelle.....	169

9.1.2 Importance de l'intensité de l'activité physique maternelle.....	170
9.1.3 Importance de la période gestationnelle où l'activité physique maternelle est réalisée	174
9.1.4 Importance des caractéristiques maternelles.....	175
9.1.5 Efficacité d'un programme d'activité physique supervisée chez des femmes enceintes obèses pour améliorer la pratique d'activité physique	177
9.2 Forces et faiblesse des travaux.....	178
9.2.1 Forces	178
9.2.2 Faiblesses	179
9.3 Recommandations futures.....	180
9.4 Perspectives et conclusion	182
Bibliographie	184
Annexes.....	209

Liste des tableaux

Tableau 1. Liste des contre-indications à l'activité physique durant la grossesse

Tableau 2. Gain de poids recommandé selon l'IMC pré-grossesse

Tableau 3. Aperçu de la méthodologie et des résultats de quelques études utilisant un outil de mesure objectif de l'activité physique durant la grossesse

Tableau 4. Synthèse des étapes de la croissance intra-utérine

Tableau 5. Caractéristiques des méthodes d'évaluation de la composition corporelle néonatale les plus populaires

Liste des figures

Figure 1. Schématisation des paramètres permettant de caractériser l'activité physique chez la femme enceinte

Figure 2. Cadre théorique illustrant les cibles de l'activité physique durant la grossesse pouvant influencer la santé de l'enfant à long terme

Figure 3. Synthèse des déterminants de la croissance fœtale

Figure 4. Mécanismes expliquant les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale

Liste des abréviations et des sigles

ACOG	<i>American Congress of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ASCT1	<i>Alanine/serine/cysteine transporter 1</i> , un transporteur d'acides aminés neutres
BCATm	<i>Branched chain amino-acid transaminase 2, mitochondrial</i> , impliqué dans la production des acides aminés ramifiés
Bpm	Battements par minute (rythme cardiaque)
DEXA	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i> , ou absorption bi-photonique à rayons X
DOHaD	<i>Developmental Origin of Health and Disease</i> , ou origines développementales de la santé et des maladies
EAAT3	<i>Excitatory amino acid transporter-3</i> , un transporteur de glutamate
FATP4	<i>Fatty acid transport protein 4</i> , un transporteur d'acides gras
GLUL	<i>Glutamate-ammonia ligase</i> , une enzyme qui catalyse la synthèse de glutamine
GLUT4	<i>Glucose transporter type 4</i> , une protéine de transport du glucose
GOT2	<i>Glutamic-oxaloacetic transaminase 2</i> , une enzyme du métabolisme des acides aminés
HBW	<i>High birth weight</i> , ou poids de naissance élevé, généralement défini par un poids > 4000-4500 g
HR	<i>Hazard ratio</i> , ou rapport des risques instantanés
IC	Intervalle de confiance
IGF	<i>Insulin-like growth factors</i> , un groupe de facteurs de croissance
IL-6	Interleukine-6, une cytokine pro-inflammatoire
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LBW	<i>Low birth weight</i> , ou faible poids de naissance, généralement défini par un poids < 2500 g

LGA	<i>Large birth weight for gestational age</i> , ou poids de naissance élevé pour l'âge gestationnel, généralement défini par un poids > 90 ^e percentile (tient compte de l'âge gestationnel et du sexe)
METs	<i>Metabolic equivalent of task</i> , ou équivalent métabolique, une mesure d'intensité d'une activité
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i> , ou cible de la rapamycine chez les mammifères
MVPA	<i>Moderate and vigorous physical activity</i> , ou activité physique d'intensité modérée à élevée
MYOD1, MYOD	<i>Myogenic differentiation 1</i> , une protéine impliquée dans la différenciation des cellules musculaires
OR	<i>Odds ratio</i> , ou rapport des cotes
PCG-1 α	<i>Peroxisome proliferator activator receptor coactivator-1α</i> , un co-activateur de transcription de gènes impliqués au niveau du métabolisme énergétique
PLAGL1	<i>Pleiomorphic Adenoma Gene-Like 1</i> , un gène impliqué dans la croissance fœtale
pQCT	<i>Peripheral quantitative computed tomography</i> , ou tomodensitométrie quantitative périphérique
RR	Risque relatif
SCPE	Société canadienne de physiologie de l'exercice
SGA	<i>Small birth weight for gestational age</i> , ou petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, généralement défini par un poids < 10 ^e percentile (tient compte de l'âge gestationnel et du sexe)
SNAT	<i>Sodium-coupled neutral amino acid transporters</i> , des transporteurs d'acides aminés neutres
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i> , un facteur de transcription impliqué dans la croissance cellulaire et l'apoptose
TAT1	<i>T-type amino acid transporter-1</i> , un transporteur d'acides aminés aromatiques
TOBEC	<i>Total body electrical conductivity</i> , ou conductivité corporelle totale
WHO	<i>World Health Organization</i> , ou Organisation mondiale de la santé (OMS)

N.B. Le nom et la description des gènes, protéines et enzymes sont tirés de la base de données GeneCard® (<http://www.genecards.org>).

On ne peut donner que deux choses à ses enfants: des racines et des ailes. - Proverbe juif

*Tentons d'éviter que les racines des générations futures ne les empêchent de prendre leur
envol.*

Remerciements

Plusieurs personnes méritent ma profonde reconnaissance pour le soutien qu'elles m'ont accordé durant ces dernières années, marquées par un travail acharné. Je tenterai donc d'être brève, bien qu'il soit difficile d'exprimer avec des mots l'étendue de ma gratitude envers tous ceux qui m'ont aidée, de près ou de loin, durant la réalisation de ce projet.

À Tristan, merci pour ton amour, ton soutien et ta patience au quotidien. De tous, tu es celui qui a le plus subi ce qu'implique la vie avec une étudiante graduée. Merci de partager ma vie et de me ramener au présent pour savourer les petits bonheurs qui parfois m'échappent.

À mes parents, merci pour votre soutien, vos encouragements et votre amour inconditionnel. Merci de m'avoir poussée à persévérer, même lorsque j'ignorais où j'allais et où tout ceci me mènerait.

Merci à mes sœurs, Kim et Julie, et à mes amies, Mélissa, Catherine, Sarah, pour vos encouragements, votre soutien et votre compréhension face à mes disponibilités trop peu fréquentes. Merci de m'avoir aidée à décrocher.

Un immense merci à Dre Isabelle Marc, pour votre présence, votre disponibilité au quotidien et votre soutien. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accordé votre confiance pour réaliser cette aventure. Vous avez été pour moi un guide hors pair dans mon évolution dans le monde de la recherche, un modèle d'équilibre que j'aspire un jour à atteindre. Votre dévouement et votre capacité à concilier les divers aspects de votre vie me fascinent et m'inspirent à la fois. Vivement une séance de yoga!

Un merci tout spécial à Dr Angelo Tremblay pour votre encadrement et vos conseils toujours judicieux qui m'ont permis d'approfondir mes réflexions et d'explorer de nouvelles perspectives. Nos « cyclo-meetings », bien que sporadiques, ont été des moments agréables, enrichissants et toujours très attendus. Ces rencontres combinaient pour moi non seulement les bienfaits physiques et psychologiques de l'exercice mais également l'apaisement et l'optimisme que m'inspiraient votre vision unique et votre expérience.

Je tiens également à remercier Dr Denis R. Joannis, grâce à qui j'ai fait mes premiers pas dans le monde de la recherche. Vous avez su me transmettre votre passion pour ce domaine exigeant mais merveilleux.

Finalement, merci à tous les intervenants qui ont été impliqués de près ou de loin dans les différents projets de recherche qui font partie de la présente thèse. Sans vous, ceci n'aurait pas été possible.

Avant-propos

Ce doctorat vise à approfondir nos connaissances quant à l'impact de différents stimuli d'activité physique maternelle durant la grossesse, particulièrement en ce qui concerne la croissance du nouveau-né. Pour atteindre cet objectif, différents devis de recherche ont été utilisés parmi diverses populations de femmes enceintes.

Dans un premier temps, afin d'effectuer une mise à jour des connaissances sur le sujet, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Devant le nombre important et le potentiel des études observationnelles à compléter les connaissances acquises via les études randomisées portant sur l'impact de l'activité physique maternelle durant la grossesse sur la croissance du nouveau-né, nous avons opté pour une revue des études observationnelles. Dans le cadre de cette revue, j'ai participé à l'élaboration du protocole, à la recension des études et à l'extraction des données, en plus de l'interprétation des données et de la rédaction initiale du manuscrit. Mes collaborateurs sur ce projet ont été Joëlle Lavoie-Guénette, qui a également participé à la recension des études et à l'extraction des données, Dr Angelo Tremblay, qui a contribué à l'interprétation des résultats, et Dre Isabelle Marc, qui a contribué à l'élaboration du protocole et à l'interprétation des résultats. Tous les auteurs ont révisé de manière critique le manuscrit soumis pour publication. Cet article a été publié dans *l'American Journal of Perinatology Reports* (AJP Rep 2016; 06(02): e170-e197, DOI: 10.1055/s-0036-1583169).

Cette revue systématique nous a permis de faire plusieurs constats, notamment : 1) que l'effet de différents niveaux d'activité physique (volume, intensité, type) durant la grossesse est peu connu; 2) que très peu d'études ont évalué la composition corporelle du nouveau-né en lien avec l'activité physique maternelle; et 3) que l'étude de l'activité physique chez des femmes présentant une grossesse à risque (obésité, complications de grossesse) mérite davantage d'attention.

À la lumière de ces constats, nous avons étudié dans une première étude de cohorte l'association entre différents types et intensités d'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né. Nous avons également évalué si cette association différait entre les femmes qui présentent une grossesse dite « normale » de celles qui développent différentes complications de grossesse. Ces travaux ont été réalisés à partir des données issues de l'étude de cohorte multicentrique 3D, dont l'investigateur principal est Dr William Fraser. Dans cette cohorte, Dre Isabelle Marc était responsable du volet portant sur l'activité physique maternelle. Ma contribution à ce projet a consisté au nettoyage des données, à la planification des analyses (avec Dr Marc et Jordie Croteau), à l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction du manuscrit initial. Les Dr Fraser, Dr Emmanuel Bujold, Dr François Audibert, Dr Benjamin Guinhouya et Dre Isabelle Marc ont aussi contribué à l'interprétation des données et à la révision critique du manuscrit. Les analyses statistiques ont été réalisées

par Jordie Croteau, qui a également révisé le manuscrit et contribué à l'interprétation statistique des données. Le fruit de cette collaboration a été soumis à l'*American Journal of Obstetrics & Gynecology* le 9 juin 2016.

Afin de documenter plus précisément l'association entre l'activité physique maternelle et différents constituants du poids du nouveau-né, nous avons également élaboré et réalisé une étude de cohorte longitudinale dans laquelle nous avons mesuré objectivement l'activité physique maternelle durant la grossesse et évalué la composition corporelle du nouveau-né. Dans le cadre de ce projet, j'ai contribué à l'écriture du protocole, à sa réalisation, à l'évaluation cardiorespiratoire des participantes et à la rédaction du manuscrit initial. Dre Isabelle Marc a supervisé chacune de ces étapes, David Simonyan a réalisé les analyses statistiques et a contribué à l'interprétation statistique des données, Dre Odette St-Onge était responsable des données ostéodensitométriques et a contribué à leur interprétation et Dre Julie Robitaille était responsable des données nutritionnelles et a contribué à leur interprétation. Finalement, Etienne Pronovost et Florence Tremblay ont contribué à la collecte des données. Tous les auteurs ont révisé le manuscrit, et une 1^{ère} révision a été soumise pour publication à *Pediatric Obesity*, le 21 juin 2016.

Finalement, devant le peu de données disponibles dans la littérature quant à la faisabilité et aux effets de l'activité physique durant la grossesse chez les femmes atteintes d'obésité, nous avons conçu et mené un essai randomisé où nous avons évalué la faisabilité et les effets d'une intervention d'activité physique supervisée chez des femmes enceintes obèses. J'ai pris part à la conception et à la réalisation de l'étude, à la mise en place et à la supervision de l'intervention d'activité physique, aux analyses ainsi qu'à la publication des résultats, sous la supervision du Dre Isabelle Marc. Le protocole a été élaboré en collaboration avec Dre Isabelle Marc, investigatrice principale, Dre Natalie Alméras, chez qui les évaluations cardiorespiratoires ont été réalisées avec le support de M. Guy Fournier, Dr Emmanuel Bujold, responsable des données échographiques, Dr Jérôme Frenette, responsable des évaluations musculo-squelettiques, et Dre Julie Robitaille, responsable des données nutritionnelles. Dr Angelo Tremblay a contribué à la planification des analyses et à l'interprétation des données. Dre Caroline Rhéaume et Dre Marc ont assuré la supervision médicale des évaluations cardiorespiratoires et Sébastien Dufresne a collecté et interprété les données musculo-squelettiques. Tous les auteurs ont contribué à la révision du manuscrit. Nos résultats ont été publiés dans la revue scientifique *PLOS One* (septembre 2015, DOI: 10.1371/journal.pone.0137742).

Ces différents travaux m'ont permis d'acquérir une expertise en physiologie de l'exercice appliquée à la grossesse, de par la réalisation et l'interprétation d'épreuves à l'effort cardiorespiratoires, ainsi qu'en épidémiologie de l'activité physique durant la grossesse. Les résultats des 4 manuscrits qui ont découlés de cet apprentissage, et pour lesquels je suis l'auteure principale, seront discutés dans le dernier chapitre de la présente thèse.

Autres travaux réalisés en cours d'études

En plus des travaux faisant partie de la présente thèse, j'ai également été activement impliquée dans d'autres travaux durant mes études graduées. Tout d'abord, dans le cadre de ma maîtrise avec passage accéléré au doctorat, j'ai contribué à l'étude des déterminants de la condition physique maternelle en début de grossesse. Nous avons également évalué l'association entre la condition physique maternelle (capacité cardiorespiratoire et force musculaire) et le poids du nouveau-né. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Pediatric Obesity* (Maternal fitness at the onset of the second trimester of pregnancy: correlates and relationship with infant birth weight. Bisson M, Alméras N, Plaisance J, Rhéaume C, Bujold E, Tremblay A, Marc I. *Pediatr Obes*. 2013 Dec;8(6):464-74).

Par la suite, à partir de la même cohorte de femmes enceintes, j'ai évalué la réponse de tension artérielle au repos et à l'effort de ces femmes, en tenant compte de leurs niveaux d'activité physique. Ces travaux ont été publiés dans la revue *Journal of Hypertension* (Modulation of blood pressure response to exercise by physical activity and relationship with resting blood pressure during pregnancy. Bisson M, Rhéaume C, Bujold E, Tremblay A, Marc I. *J Hypertens*. 2014 Jul;32(7):1450-7).

De plus, afin de développer une vision plus globale des habitudes de vie durant la grossesse, j'ai contribué à un projet de recherche évaluant l'association entre les troubles respiratoires du sommeil et le diabète gestationnel, qui a été publié dans la revue *Obstetrics & Gynecology* (Gestational diabetes mellitus and sleep-disordered breathing. Bisson M, Sériès F, Giguère Y, Pamidi S, Kimoff J, Weisnagel SJ, Marc I. *Obstet Gynecol*. 2014 Mar;123(3):634-41).

J'ai également réalisé une revue de la littérature portant sur la régulation du débit cérébral au repos et à l'effort durant la grossesse, en soulignant l'intérêt de cette mesure chez les femmes enceintes. Cette revue a été publiée dans *Clinical Science* (Cerebral blood flow regulation, exercise and pregnancy: why should we care? Bisson M, Marc I, Brassard P. *Clin Sci (Lond)*. 2016 May 1;130(9):651-65).

Finalement, les deux premières années de vie étant considérées comme critiques pour la santé et le devenir de l'enfant dans l'optique d'une approche à la santé visant toutes les périodes de la vie, je me suis intéressée à la pratique d'activité physique chez les tout-petits ainsi qu'à ses déterminants. Ces travaux ont été rendus possibles grâce à une subvention de la Fondation GO (maintenant Fondation du Grand défi Pierre Lavoie) et grâce à la cohorte de naissance 3D. Les résultats préliminaires de ces travaux ont été présentés lors du *Pediatric Academic Societies Annual Meeting* à San Diego (É-U), le 27 avril 2015. Plusieurs articles sont d'ailleurs en cours d'élaboration suite à l'analyse des données obtenues grâce à ce projet.

Introduction

Les bienfaits de la pratique régulière d'activité physique sur la santé physique et mentale sont connus depuis de nombreuses années et ce, dans diverses populations. Ainsi, il est admis que les individus plus actifs physiquement et/ou en meilleure condition physique présentent un risque moindre de développer de nombreux problèmes de santé dont l'obésité (DiPietro et al. 1998), les maladies cardiovasculaires (Dhaliwal et al. 2013), le diabète de type 2 (Gill et al. 2008), l'hypertension artérielle (Chase et al. 2009), la dépression (Teychenne et al. 2008) et certains types de cancer (Robsahm et al. 2013; Goncalves et al. 2014; Singh et al. 2014; Schmid et al. 2015). De plus, les taux de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues sont diminués chez ces individus, comparativement aux personnes sédentaires ou en moins bonne condition physique (Blair et al. 1996; Shortreed et al. 2013).

Devant cette multitude de bienfaits, les études visant à évaluer l'impact de l'activité physique maternelle durant la grossesse sur divers paramètres de santé maternelle et fœtale se sont multipliées dans les dernières décennies. Ainsi, la pratique d'activité physique durant la grossesse pourrait, entre autres, favoriser le maintien d'une bonne condition physique maternelle (Kramer and McDonald 2006), atténuer le gain de poids et diminuer le risque de diabète gestationnel (Sanabria-Martinez et al. 2015a). Considérée par plusieurs comme un test de « stress physiologique naturel » permettant d'avoir un aperçu du futur risque cardio-métabolique de la mère (Williams 2003), la grossesse semble également être une période charnière pour la santé de l'enfant à naître. De nombreuses études se sont ainsi intéressées aux effets de l'activité physique prénatale sur le poids de naissance, un paramètre reflétant la qualité du milieu intra-utérin associé à divers paramètres de santé à plus long terme, dont le risque d'obésité et de problèmes cardio-métaboliques (Skilton et al. 2011; Skilton et al. 2014). Considérant que plus de 40 millions de jeunes enfants présentent un problème de surpoids ou d'obésité à travers le monde (WHO 2014) et que ce fléau est associé à plusieurs problèmes de santé (Simmonds et al. 2016; Llewellyn et al. 2016), il devient primordial d'identifier des stratégies préventives précoces permettant de réduire la progression de cette problématique. Dans ce contexte, l'évaluation du potentiel de l'activité physique durant la grossesse à optimiser la santé de l'enfant s'avère des plus intéressantes.

Bien que globalement, la littérature semble suggérer une légère diminution du poids de naissance en réponse à l'exercice maternel (Thangaratnam et al. 2012; Wiebe et al. 2015; Sanabria-Martinez et al. 2015b), il n'est cependant pas possible de tirer des conclusions claires par rapport aux effets spécifiques de différents volumes, types et intensités d'activité physique réalisés à des moments précis de la grossesse sur la croissance fœtale. Les connaissances concernant les effets de l'activité physique maternelle sur la composition corporelle du nouveau-né, un indicateur possiblement plus sensible aux variations du milieu intra-

utérin que le poids à proprement parler (Catalano et al. 2003), sont encore plus limitées. De plus, bien que l'activité physique maternelle ait le potentiel d'influencer favorablement la croissance fœtale et ultimement la santé de l'enfant, la sécurité et les effets exacts de différents stimuli d'activité physique durant la grossesse sont encore méconnus, particulièrement chez les femmes enceintes obèses et les femmes développant des complications en cours de grossesse. Face à ces constats, il demeure difficile d'émettre des recommandations spécifiques en matière d'activité physique durant la grossesse en tenant compte des caractéristiques maternelles et en ayant comme objectif l'optimisation de la santé de l'enfant à naître.

La présente thèse comporte donc deux objectifs principaux, le premier étant de documenter plus précisément l'association entre la pratique d'activité physique maternelle et les paramètres anthropométriques du nouveau-né (c'est-à-dire le poids de naissance, le risque de petit et de gros poids de naissance pour l'âge gestationnel et la composition corporelle néonatale), en tenant compte des caractéristiques spécifiques de l'activité physique (volume, type, intensité, trimestre) et des caractéristiques maternelles. Afin de répondre à cet objectif, nous avons d'abord effectué une revue systématique des études observationnelles portant sur l'association entre l'activité physique maternelle et les paramètres anthropométriques du nouveau-né. Cette revue de la littérature nous a permis de constater le peu d'études ayant évalué l'activité physique maternelle à chaque trimestre de la grossesse, le manque de données concernant les effets spécifiques de différents types et intensités d'activité physique sur la croissance fœtale, en particulier sur la composition corporelle du nouveau-né, et le faible nombre d'études ayant considéré l'impact de différentes caractéristiques maternelles sur l'association entre l'activité physique maternelle et la croissance fœtale. Nous avons donc évalué l'association entre l'activité physique maternelle à chaque trimestre de la grossesse et divers marqueurs de croissance fœtale (poids de naissance et risque de petit et de gros poids de naissance pour l'âge gestationnel) dans une large cohorte de naissance québécoise, la cohorte 3D, en considérant l'influence de différentes caractéristiques maternelles (obésité, complications de grossesse). Finalement, nous avons évalué l'association entre l'activité physique maternelle mesurée de façon objective en début de grossesse et la composition corporelle du nouveau-né grâce à une étude de cohorte prospective, en tenant compte du volume et de l'intensité de l'activité physique maternelle.

Le second objectif de la présente thèse consiste à évaluer la faisabilité d'une intervention d'activité physique supervisée de 12 semaines au 2^e trimestre de la grossesse dans une population peu étudiée et habituellement peu active, les femmes enceintes présentant un problème d'obésité, via un essai clinique randomisé. Pour ce faire, nous avons évalué l'adhérence des femmes au programme d'activité physique prescrit, et parallèlement nous avons documenté les effets d'une telle intervention sur les niveaux d'activité physique mesurés objectivement, sur la condition physique maternelle ainsi que sur la prise de poids. De telles données pourront

ultimement servir de données préliminaires pour l'élaboration d'un essai clinique randomisé de plus grande envergure dans cette population.

Chapitre 1. Recommandations, sécurité et effets maternels de l'activité physique durant la grossesse

1.1 Définitions pertinentes

L'activité physique est un construit vaste et complexe, grandement étudié mais ayant parfois des définitions plus ou moins uniformes; il apparaît donc important d'apporter quelques précisions avant d'entrer dans le vif du sujet. Au sens large, l'activité physique englobe «*tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques et résultant en une augmentation de la dépense énergétique*» (traduction libre inspirée de (ACSM 2009a)). De plus, bien qu'intimement liées, l'activité physique et la dépense énergétique sont deux concepts distincts, le premier représentant un comportement ayant comme conséquence physiologique l'augmentation du second (Donahoo et al. 2004).

L'exercice physique fait spécifiquement référence à une «*activité physique consistant en une répétition planifiée et structurée de mouvements corporels réalisée dans le but d'améliorer ou maintenir une ou plusieurs composantes de la condition physique*». La condition physique («*fitness*»), un «*groupe d'attributs qu'une personne possède ou acquiert et qui est relié à sa capacité à performer une activité physique*» (traductions libres inspirées de (ACSM 2009a)), s'améliore généralement avec la pratique régulière d'activité physique, bien qu'à divers degrés selon le bagage génétique (Bouchard et al. 2001; Garber et al. 2011). D'ailleurs, la capacité cardiorespiratoire est souvent considérée comme une mesure objective de la pratique d'activité physique habituelle (Haskell 2012). Il n'y a cependant pas de consensus dans la littérature à savoir si c'est la pratique d'activité physique (i.e. le comportement) ou la condition physique (i.e. le résultat) qui induit le plus de bienfaits pour la santé (Blair et al. 2001).

Dans la présente thèse, il sera principalement question des activités physiques de loisir (ou activités physiques récréatives), comme les sports et l'exercice physique, puisque ce sont les principales activités ciblées par les recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse (ACOG 2015; Davies et al. 2003). Cependant, d'un point de vue de dépense énergétique, les activités physiques de loisir représentent une portion minime de la dépense énergétique totale des femmes enceintes (Lynch et al. 2012; Bisson et al. 2013) et des individus en général (Jacobi et al. 2009). Ainsi, même en atteignant les niveaux d'activité physique recommandés durant ses loisirs, un individu considéré comme «*suffisamment actif*» peut avoir un mode de vie sédentaire. À l'opposé, un individu peut présenter très peu de comportements sédentaires dans son quotidien tout en ayant un niveau d'activité physique jugé insuffisant en regard des recommandations. Par

ailleurs, indépendamment de l'atteinte des recommandations en matière d'activité physique récréative, de plus en plus d'études suggèrent qu'un mode de vie sédentaire est aussi associé à des risques pour la santé (Kulinski et al. 2014; Biswas et al. 2015). Ainsi, l'étude de l'ensemble des activités physiques (et des activités sédentaires) réalisées par un individu peut être plus informative de son mode de vie et de ses risques de santé que les activités de loisir seules. L'activité physique totale sera donc également évaluée dans le cadre des travaux de la présente thèse.

Enfin, puisque l'énoncé « faire de l'activité physique » est peu précis, il importe de documenter adéquatement certaines caractéristiques de l'activité physique afin d'en préciser la nature. La Figure 1 illustre les différents paramètres permettant de caractériser l'activité physique. Cette figure est adaptée du principe de prescription d'exercice F.I.T.T., un acronyme signifiant Fréquence, Intensité, Temps (durée) et Type (mode) (ACSM 2009b).

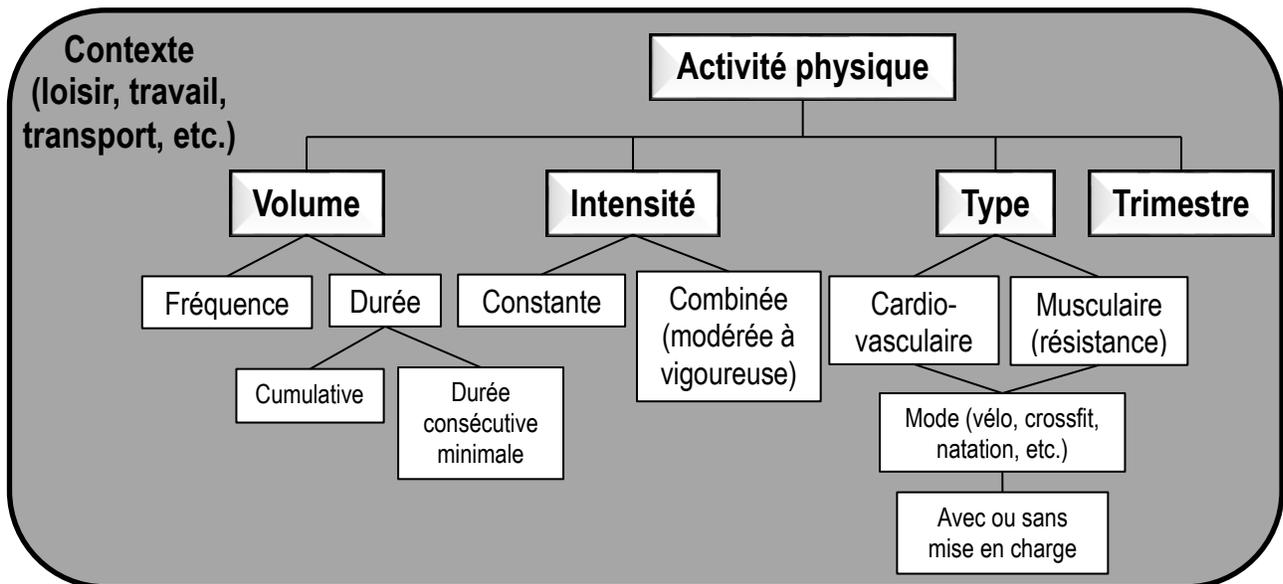


Figure 1. Schématisation des paramètres permettant de caractériser l'activité physique chez la femme enceinte (Adapté de (ACSM 2009b))

Comme les adaptations physiologiques de l'organisme à un stimulus d'activité physique dépendent de ces paramètres (Wenger et al. 1986; Farup et al. 2012; Milanovic et al. 2015), une documentation incomplète ou imprécise de l'activité physique limite la comparabilité des données d'une étude à l'autre et peut également compromettre la validité des conclusions tirées par rapport aux effets d'un stimulus d'activité physique donné. De plus, la grossesse étant un processus dynamique, où certaines adaptations varient en fonction d'une période précise de la grossesse, il est fort probable que l'activité physique durant la grossesse ait des effets

variables d'un trimestre à l'autre (Clapp 2006). Inversement, les différentes contraintes associées à chaque trimestre de la grossesse (fatigue, inconforts reliés à l'exercice) peuvent également influencer et limiter la pratique d'activité physique (Duncombe et al. 2009). Ce paramètre supplémentaire doit donc également être investigué lorsqu'il est question d'activité physique durant la grossesse, et il serait donc adéquat dans ce contexte de revoir l'acronyme F.I.T.T. pour y ajouter un « T » supplémentaire signifiant « Trimestre ».

1.2 Recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse

La pratique d'activité physique durant la grossesse est recommandée par plusieurs organisations médicales à travers le monde. Cependant, il n'en a pas toujours été ainsi. Tel que mentionné dans les recommandations canadiennes actuelles, on recommandait autrefois aux femmes enceintes de limiter leurs activités physiques et d'éviter les efforts, car on craignait entre autres des effets néfastes au niveau de l'embryogenèse et de la croissance fœtale (Davies et al. 2003). Dans un tel contexte, et considérant le nombre limité d'études réalisées chez l'humain à cette époque, il n'est pas surprenant de constater que les 1^{ères} lignes directrices officielles de l'*American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), parues en 1985, étaient plutôt conservatrices (voir Annexes).

Trente ans plus tard, les recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse ont évolué, mais l'essentiel du message demeure le même. Les directives conjointes de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et de la Société canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE) (Davies et al. 2003) encouragent les femmes enceintes n'ayant pas de contre-indication à l'activité physique et préalablement actives à poursuivre leur pratique d'exercice durant la grossesse, en adaptant celle-ci (i.e. choisir des activités physiques avec faible risque de chute ou d'impact pouvant causer un traumatisme au fœtus, viser le maintien d'une bonne condition physique sans chercher à atteindre des sommets de performance). Des zones cibles de fréquence cardiaque sont d'ailleurs présentées pour guider les femmes vers une intensité considérée comme adéquate durant la grossesse. Pour les femmes préalablement inactives, il est conseillé de consulter son médecin avant de débiter un programme d'activité physique et de débiter par 3 séances d'activité physique hebdomadaires de 15 minutes. Par la suite, on leur suggère d'augmenter progressivement la fréquence et la durée de l'exercice pour atteindre 3 ou 4 séances de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine (Davies et al. 2003). Pour une définition plus complète de ce que peut représenter une activité physique d'intensité modérée, un résumé des modalités permettant de quantifier l'intensité de l'activité physique est disponible en annexe.

Des recommandations similaires en matière d'activité physique durant la grossesse existent également dans plusieurs autres pays (Evenson et al. 2014). Par exemple, les directives américaines actuelles de l'ACOG rejoignent les recommandations faites à la population américaine adulte, à savoir accumuler 30 minutes ou plus d'activité physique par jour la plupart des jours de la semaine (ou 150 minutes par semaine). Comparativement aux recommandations faites à la population générale, qui encouragent une intensité modérée à vigoureuse (2008), on recommande cependant aux femmes enceintes de se limiter à la pratique d'activité physique d'intensité modérée (ACOG 2015). On mentionne cependant que les femmes qui pratiquaient préalablement des activités physiques d'intensité élevée devraient pouvoir continuer à le faire durant la grossesse sans augmentation du risque d'effets indésirables, advenant une grossesse sans complication et une supervision médicale adéquate.

Tout comme dans la population générale, les recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse concernent principalement l'activité physique de type aérobie, c'est-à-dire les activités rythmiques et dynamiques qui stimulent le système cardiorespiratoire telles que la marche, la natation et le cyclisme. L'entraînement en résistance est encouragé, mais aucun détail spécifique quant à la prescription optimale n'est fourni (ACOG 2015; Davies et al. 2003).

Il est important de noter que ces recommandations s'appliquent uniquement aux femmes sans contre-indication médicale ou obstétricale à l'activité physique. En effet, comme il n'y a pas de données probantes qui précisent les risques de l'exercice parmi les femmes qui présentent certaines conditions médicales durant la grossesse (Davies et al. 2003), on recommande à ces femmes de s'abstenir de faire l'activité physique. Le Tableau 1 dresse la liste des contre-indications absolues et relatives à la pratique d'activité physique durant la grossesse.

Tableau 1. Liste des contre-indications à l'activité physique durant la grossesse

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives*
Membranes rompues, travail prématuré	Antécédents d'avortement spontané ou de travail prématuré lors de grossesses antérieures
Saignements persistants au deuxième ou au troisième trimestre (<i>placenta prævia</i>)	Maladie cardiovasculaire ou respiratoire légère ou modérée (par exemple, hypertension chronique, asthme)
Hypertension liée à la grossesse ou pré-éclampsie	Anémie ou carence en fer (Hb < 100 g/L)
Béance du col utérin	Malnutrition ou troubles de l'alimentation (anorexie, boulimie)
Indices de retard de croissance intra-utérin	Grossesse gémellaire après la 28 ^e semaine
Grossesse de rang élevé (par exemple, triplés)	Autre trouble médical important
Diabète de type 1 non contrôlé, hypertension ou	

maladie thyroïdienne, autres maladies cardiovasculaires ou respiratoires graves ou trouble systémique	
---	--

Tiré du X-AAP pour femmes enceintes de la Société canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE 2015).

*L'autorisation à faire de l'activité physique relève de la décision du médecin chez ces femmes.

1.3 Évidences concernant la sécurité de l'activité physique durant la grossesse

Malgré le nombre important d'études ayant permis de raffiner les recommandations en matière d'exercice durant la grossesse, les directives demeurent toutefois incomplètes. Entre autres, nous ignorons si un certain volume ou une certaine intensité d'activité physique pourrait s'avérer bénéfique pour les femmes qui ne sont pas visées par les recommandations actuelles, c'est-à-dire les femmes présentant certains problèmes de santé (voir Tableau 1). De plus, tant chez les femmes en santé que chez celles présentant certaines complications, il reste également à déterminer si les effets d'une pratique régulière d'activité physique sur diverses issues de grossesse suivent une relation dose-réponse, ou s'il existe un seuil minimal d'activité physique nécessaire pour optimiser la santé de la mère et de l'enfant. Nous ignorons aussi si les doses optimales d'activité physique varient dépendamment de l'issue évaluée (par ex. gain de poids, risque de diabète gestationnel, poids du nouveau-né, etc.), et si ces doses varient en fonction de la population étudiée (par ex. femmes à risque de complication, obésité, femmes préalablement actives ou sédentaires). Par ailleurs, une meilleure connaissance des effets de l'activité physique d'intensité vigoureuse s'avère essentielle afin de clarifier la présence d'un seuil au-delà duquel l'exercice pourrait être néfaste pour le fœtus.

Bref, une meilleure caractérisation des effets de différents stimuli d'activité physique dans différentes populations de femmes enceintes semble être un prérequis essentiel si l'on souhaite un jour parvenir à émettre des recommandations plus précises, qui prennent davantage en considération les caractéristiques et les besoins spécifiques de chaque femme. La première étape d'une telle démarche consiste vraisemblablement à évaluer la sécurité de l'activité physique pour la mère et l'enfant à naître, une étape qui est plus ou moins franchie dépendamment de la population étudiée. La section suivante fait donc état de la littérature ayant servi à motiver les recommandations actuelles mais illustre également quelques lacunes importantes qu'il reste à combler en ce qui concerne la sécurité de l'activité physique chez la femme enceinte.

1.3.1 Grossesse dite « normale » ou à faible risque

Dans le cadre d'une grossesse normale (i.e. sans complication et sans risque de complications), la question de la sécurité de l'activité physique durant la grossesse touche principalement l'aspect fœtal. En effet, bien que la grossesse altère certaines réponses physiologiques à l'effort chez la femme enceinte en santé

(Guzman et al. 1970; Sady et al. 1990; Jensen et al. 2010), celle-ci tolère généralement bien les efforts physiques, la capacité d'effort et l'efficacité énergétique étant préservées (Clapp 1989; Heenan et al. 2001). Au niveau fœtal, certains éléments pourraient cependant influencer le risque potentiel associé à la pratique d'activité physique, notamment l'intensité de l'activité physique et le statut de la grossesse (i.e. femmes sans complication, à risque élevé de complication ou ayant une complication de grossesse). Bien que ce volet ne sera pas abordé en détail, il est à noter qu'en cas de sous-alimentation maternelle, l'activité physique pourrait amplifier les effets d'une disponibilité réduite de nutriments pour le fœtus et possiblement restreindre davantage sa croissance (Tafari et al. 1980).

Malgré la diminution du débit sanguin utéroplacentaire et de la disponibilité du glucose pour le fœtus lors de l'exercice, les études portant sur la réponse de différents paramètres de débit sanguin utéro- ou foeto-placentaire à l'exercice semblent confirmer le caractère sécuritaire de l'activité physique d'intensité modérée, chez les femmes enceintes en santé (Erkkola et al. 1992; Salvesen et al. 2012; Szymanski et al. 2012b). La réponse cardiaque fœtale à l'exercice d'intensité modérée suggère également une absence d'effet indésirable à cette intensité (Brenner et al. 1999; Szymanski et al. 2012a). Les quelques études ayant investigué la sécurité de différents exercices de musculation durant la grossesse semblent aussi montrer que ce type d'exercice à intensité faible et modérée ne comporte pas de risque pour le bien-être fœtal (Nesler et al. 1988; Avery et al. 1999; Bgeginski et al. 2015).

Du côté des activités physiques vigoureuses, la possible « limite de sécurité » à ne pas franchir demeure difficile à établir avec certitude. Bien que plusieurs études aient évalué les effets aigus d'une activité physique d'intensité élevée à maximale durant la grossesse (Watson et al. 1991; Penttinen et al. 1997; Kardel et al. 1998; Salvesen et al. 2012; Szymanski and Satin 2012b), les résultats observés demeurent mitigés. Chez certaines femmes enceintes, l'activité physique vigoureuse ne semble pas altérer le bien-être fœtal, alors que d'autres présentent des altérations transitoires suggestives d'un risque potentiel pour le fœtus (Watson et al. 1991; Manders et al. 1997; Salvesen et al. 2012; Szymanski and Satin 2012b). En effet, chez certaines femmes, des efforts physiques où la fréquence cardiaque maternelle dépasse 80 ou 90% de la fréquence cardiaque maximale (calculée différemment selon les études) ont entraîné une diminution importante de l'apport sanguin au fœtus (Salvesen et al. 2012), des épisodes de bradycardies fœtales (Watson et al. 1991; Manders et al. 1997; Salvesen et al. 2012; Szymanski and Satin 2012b) et une diminution des mouvements en général et des mouvements respiratoires chez le fœtus (Manders et al. 1997). La signification clinique de ces événements et leurs répercussions sur la santé fœtale et les issues de grossesse demeurent cependant inconnues. De plus, on ignore les répercussions néonatales d'une exposition répétée à de tels stimuli. Il demeure donc difficile d'émettre des recommandations claires en termes d'intensité à ne pas dépasser durant la grossesse, puisque certaines femmes semblent mieux réagir à l'exercice vigoureux que d'autres. Or, il n'est

toujours pas possible d'identifier quelles femmes sont plus susceptibles de présenter de tels épisodes en réponse à un exercice très intense. En effet, les différentes études incluaient des femmes enceintes de toutes conditions physiques, de la femme sédentaire à l'athlète d'endurance de niveau olympique, et les réponses fœtales inquiétantes ne se limitaient pas à une seule de ces catégories de femmes. Malgré les risques potentiels liés à l'exercice prénatal intense, il est néanmoins difficile d'un point de vue éthique de réaliser des essais cliniques impliquant une pratique d'activité physique d'intensité élevée durant la grossesse. Ainsi, en l'absence d'évidences suffisantes pour confirmer hors de tout doute la sécurité de l'activité physique d'intensité élevée durant la grossesse, on comprend mieux pourquoi les recommandations actuelles se limitent à la promotion des activités physiques d'intensité modérée durant la grossesse.

1.3.2 Grossesse à risque élevé ou avec complication

Chez les femmes présentant une contre-indication absolue ou relative à l'exercice, une complication de grossesse ou un risque élevé de complications de grossesse, la littérature demeure très limitée quant à la sécurité de l'activité physique, peu importe son intensité. Deux études de petite taille (n=10-11) ont évalué l'activité utérine en réponse à un programme d'exercice adapté chez des femmes enceintes, hospitalisées ou non, soumises à un alitement en raison de menace de travail préterme (Mayberry et al. 1992) et/ou pour d'autres raisons rendant la grossesse à risque élevé (Brun et al. 2011). Dans les 2 cas, aucun changement n'a été observé au niveau de la fréquence des contractions utérines en réponse à l'exercice. Les réponses fœtales n'ont cependant pas été évaluées.

Du côté du bien-être fœtal, Hackett et collègues ont évalué l'effet d'une séance de vélo stationnaire d'intensité faible (50W, fréquence cardiaque maternelle moyenne à l'effort entre 101 et 108 bpm selon les groupes) sur le débit sanguin utéroplacentaire au 3^e trimestre chez des femmes enceintes sans complication, avec hypertension gestationnelle, pré-éclampsie ou retard de croissance intra-utérin (Hackett et al. 1992). Comparativement au groupe de femmes sans complication, les femmes avec complication ont présenté une augmentation plus importante de l'index de résistance utéroplacentaire suite à l'exercice, suggérant un effet potentiellement délétère de l'exercice dans cette population.

Chaddha et collègues ont également étudié les effets d'une séance d'exercice sur vélo stationnaire à faible intensité (en moyenne 25 à 35 W, fréquence cardiaque maternelle à 107 ± 12 bpm, 5 minutes à chaque charge de travail) durant le 2^e trimestre de la grossesse sur le débit sanguin de l'artère utérine et sur les réponses cardiaques fœtales chez des femmes enceintes sans complication et chez un groupe de femmes ayant une insuffisance vasculaire utéroplacentaire (définie par un index de pulsativité de l'artère utérine >1.45 à 22-26 semaines) (Chaddha et al. 2005). Chez les femmes avec insuffisance vasculaire utéroplacentaire, une

augmentation de l'index de pulsatilité de l'artère ombilicale a été observée suite à l'exercice, alors qu'une diminution a été observée chez les femmes sans complication, ce qui pourrait indiquer une augmentation de la résistance vasculaire fœto-placentaire et une réduction de l'apport sanguin au fœtus chez les femmes avec insuffisance vasculaire utéroplacentaire. Les réponses cardiaques fœtales à l'effort ne différaient cependant pas entre les groupes, suggérant une réponse hémodynamique normale malgré la réduction de l'apport sanguin chez les fœtus exposés à une insuffisance vasculaire utéroplacentaire.

Finalement, l'effet chronique de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale chez les femmes présentant une complication de grossesse ou un risque élevé de complications de grossesse sur la croissance fœtale demeure méconnu. Une étude randomisée évaluant les effets d'une séance hebdomadaire de vélo stationnaire à faible intensité (20% au-dessus de la fréquence cardiaque de repos) débutée entre la 12^e et la 20^e semaine de grossesse chez des femmes avec une hypertension chronique ou un historique de pré-éclampsie (n=116, 71% obèses) n'a pas montré de différence au niveau de la croissance fœtale entre les femmes faisant partie du groupe intervention et celles faisant partie du groupe contrôle (Kasawara et al. 2013). Néanmoins, les auteurs n'ont pas observé d'effets indésirables durant les séances d'exercice, et le risque d'accouchement prématuré tendait même à être réduit chez les femmes du groupe avec exercice (RR 0.53, IC à 95% 0.26, 1.06, après ajustement pour l'IMC maternel, l'ethnie, la parité et la présence d'hypertension chronique ou de pré-éclampsie antérieure).

En résumé, peu d'études ont évalué la sécurité de l'activité physique dans les populations de femmes enceintes ayant une grossesse à risque. Par ailleurs, on ignore également si les réponses physiologiques à l'exercice chez ces femmes sont altérées avant même que les signes cliniques de la complication ne se manifestent. Néanmoins, les données disponibles actuellement suggèrent que l'exercice physique, même de faible intensité, pourrait compromettre l'apport sanguin au fœtus dans le cas de certaines complications de grossesse où cet apport est déjà compromis. Par conséquent, l'activité physique maternelle pourrait nuire à la croissance fœtale dans de tels cas. Cependant, les effets d'une exposition répétée à l'exercice chez ces femmes ne sont pas connus et des adaptations positives suite à l'exercice chronique pourraient possiblement améliorer la croissance fœtale. D'ailleurs, la littérature actuelle ne supporte pas l'usage du repos complet et de la restriction des activités (« *bed rest/activity restriction* ») chez les femmes à risque, puisque ce traitement ne prévient pas les accouchements prématurés ni les retards de croissance mais entraîne plutôt des effets négatifs au niveau physiologique et psychologique (Maloni 2011). D'autres études sont donc nécessaires afin de déterminer la sécurité de différentes prescriptions d'activité physique parmi différentes populations de femmes enceintes à risque ou ayant des complications de grossesse et afin de trouver le « meilleur traitement » en termes de niveau d'activité physique permis chez ces femmes.

1.4 Effets de l'activité physique sur la santé maternelle

Les recommandations actuelles en matière d'activité physique reposent d'une part sur le constat qu'une pratique modérée d'activité physique n'affecte pas négativement le fœtus, et d'autre part sur le potentiel d'une telle pratique à améliorer la santé maternelle et fœtale. Les études portant sur la pratique régulière d'activité physique durant la grossesse réalisées dans les dernières décennies ont ainsi permis de confirmer un certain nombre de bienfaits, principalement chez les femmes enceintes à faible risque obstétrical pratiquant des activités physiques de type cardiovasculaire d'intensité modérée.

Les sections suivantes résumeront donc les principales conclusions des méta-analyses et essais randomisés portant sur les effets de l'activité physique durant la grossesse sur différents paramètres de santé maternelle qui pourraient influencer la croissance fœtale et, à plus long terme, la santé métabolique de l'enfant. Ces « cibles maternelles » sont potentiellement modifiables par la pratique d'activité physique, bien que la prescription optimale d'activité physique (en termes de volume, intensité, type et trimestre) pouvant les influencer ne soit pas connue, tel que schématisé dans la Figure 2. Étant donné qu'ils constituent le thème central de la présente thèse, les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale feront cependant l'objet d'un chapitre à part.

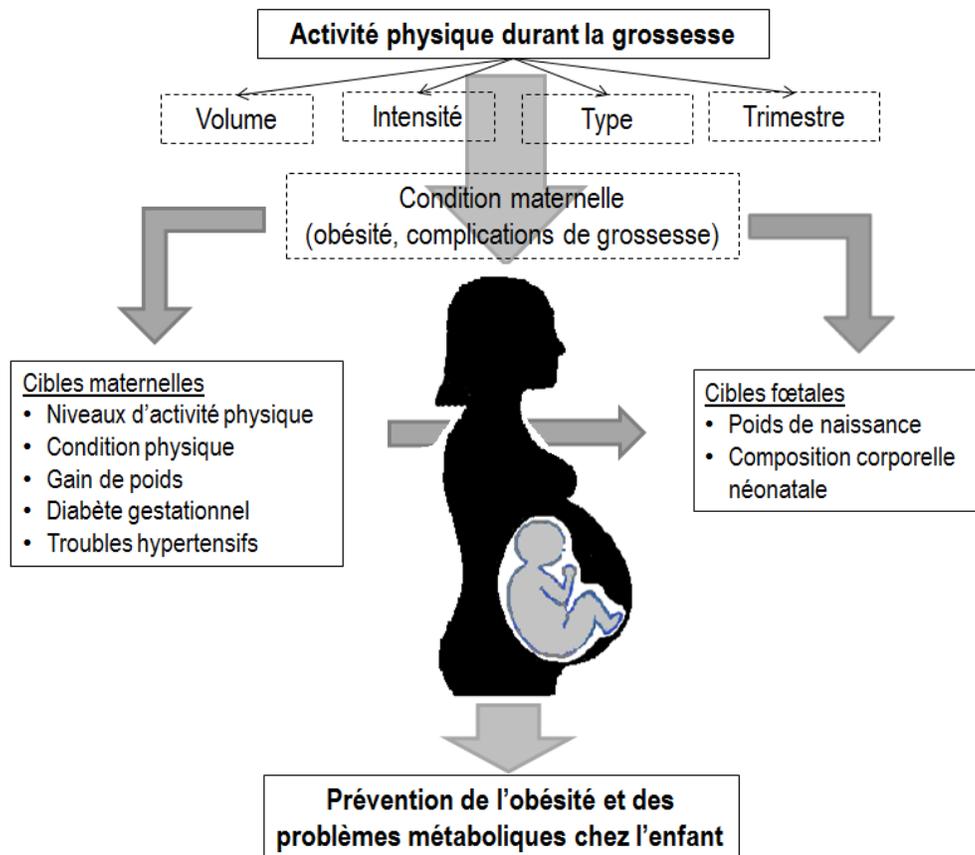


Figure 2. Cadre théorique illustrant les cibles de l'activité physique durant la grossesse pouvant influencer la santé de l'enfant à long terme¹

1.4.1 Efficacité des interventions d'activité physique durant la grossesse sur la condition physique maternelle et la pratique d'activité physique

Le but premier de toute intervention d'activité physique est d'amener les participants à être plus actifs. Via cette augmentation escomptée de la pratique d'activité physique, on souhaite influencer différents paramètres de santé. Durant la grossesse, on constate cependant que très peu d'études ont évalué si une intervention d'activité physique permettait d'améliorer les niveaux d'activité physique subséquents chez les femmes enceintes. Cette mesure du niveau d'activité physique apparaît pourtant cruciale, d'une part pour quantifier l'adhérence au traitement et identifier une possible relation dose-réponse, et d'autre part puisqu'il serait surprenant qu'une intervention d'activité physique induise des changements au niveau de la santé maternelle

¹ La silhouette de femme enceinte, de ma création, a été précédemment utilisée dans un autre contexte et publiée dans Bisson M, Marc I, Brassard P. Cerebral blood flow regulation, exercise and pregnancy: why should we care? Clin Sci (Lond) 2016 May 1;130(9) :651-65.

et fœtale sans qu'il y ait de changement au niveau de la pratique d'activité physique ou de la condition physique maternelle.

Activité physique et femmes à faible risque

Currie et collègues ont montré dans leur revue systématique (n=14 études, totalisant 2553 femmes) portant sur les interventions comportementales visant une meilleure pratique d'activité physique durant la grossesse que peu d'études s'intéressent à cette question (Currie et al. 2013). Les auteurs ont également signalé que le peu d'intérêt porté à l'activité physique comme issue des interventions limite l'identification des caractéristiques d'une intervention efficace et favorisant le changement comportemental souhaité. Cela compromet par le fait-même la conception d'interventions efficaces. Néanmoins, parmi les 10 études comparant le changement dans les niveaux d'activité physique entre les groupes avec et sans intervention, 8 ont montré des résultats favorables dans le groupe expérimental (plus grande augmentation ou diminution moindre des niveaux d'activité physique). Il est cependant à noter qu'un certain biais est possible étant donnée la nature auto-rapportée des mesures d'activité physique (Adams et al. 2005) dans la majorité des études identifiées. Dans la seule étude utilisant un outil de mesure objectif de l'activité physique, le déclin était d'ailleurs similaire entre les groupes. Néanmoins, il semblerait que les interventions visant à augmenter la pratique d'activité physique pourraient contribuer à réduire le déclin de l'activité physique qui est observé durant la grossesse. Les facteurs qui déterminent le succès de ces interventions restent cependant à identifier, puisque le type et la durée des interventions variaient de façon importante d'une étude à l'autre.

Activité physique chez les femmes obèses : une population peu étudiée

Depuis la parution de la revue systématique de Currie et collègues, quelques autres études évaluant le changement dans la pratique d'activité physique durant la grossesse suite à une intervention ont été publiées, dont certaines réalisées auprès de femmes en surpoids ou obèses. Ces femmes, et particulièrement les femmes obèses, gagneraient à être davantage ciblées par les interventions visant à accroître la pratique d'activité physique durant la grossesse puisqu'elles sont généralement moins actives (Renault et al. 2010; Evenson et al. 2011; Renault et al. 2012) et en moins bonne condition physique que leurs comparses de poids santé (Bisson et al. 2013), tel que nous l'avons précédemment montré. De plus, l'obésité maternelle, qui touche entre 10.6 et 16.2% des grossesses au Canada (Agence de la santé publique du Canada 2009; Ferraro et al. 2012; Vinturache et al. 2014), est associée à un risque accru de diabète gestationnel (Yu et al. 2006; Davies et al. 2010; Tsoi et al. 2010; Oteng-Ntim et al. 2012a), de troubles hypertensifs (Davies et al. 2010; Tsoi et al. 2010; Oteng-Ntim and Doyle 2012a), de gain de poids gestationnel excessif (Deputy et al. 2015), de macrosomie fœtale (Davies et al. 2010; Tsoi et al. 2010) et d'adiposité fœtale augmentée (Modi et al. 2011; Carlsen et al. 2014; Starling et al. 2015). Les effets escomptés de l'activité physique sur la prévention

de ces conditions pourraient donc être grandement bénéfiques chez ces femmes, mais relativement peu d'études avec une intervention d'activité physique les ont ciblées. Kong et collaborateurs ont montré qu'une intervention de marche non-supervisée chez des femmes enceintes en surpoids ou obèses (n=37) permettaient d'améliorer les niveaux d'activité physique d'intensité modérée mesurés objectivement et le temps de marche jusqu'en fin de grossesse (Kong et al. 2014). De façon similaire, Dodd et collègues ont montré une amélioration des niveaux d'activité physique totale mesurés par questionnaire chez des femmes enceintes en surpoids ou obèses (n=2142) ayant participé à une intervention combinée de counseling en activité physique et en nutrition (Dodd et al. 2014). À l'opposé, les résultats d'une étude réalisée chez 183 femmes obèses n'ont pas montré de différence entre les niveaux d'activité physique mesurés par accélérométrie chez les femmes ayant reçu une intervention combinée de counseling en activité physique et en nutrition comparativement aux femmes du groupe témoin (Hayes et al. 2015). Cependant, dans cette étude, moins de 40% des participantes ont pu être incluses dans les analyses d'activité physique, en raison du nombre élevé de participantes avec temps de port de l'accéléromètre insuffisant.

Condition physique durant la grossesse

L'efficacité d'une intervention d'activité physique peut également être évaluée via une mesure de la condition physique avant et après la période d'intervention, puisque celle-ci s'améliore généralement avec la pratique d'activité physique. Par ailleurs, la condition physique cardiorespiratoire est fortement associée à la mortalité et au risque cardiovasculaire (Blair et al. 1996; Farrell et al. 1998) et constitue donc un paramètre de santé important, bien que les évidences concernant les effets à long terme de l'activité physique durant la grossesse sur la condition physique et le risque cardio-métabolique ultérieur soient anecdotiques (Clapp 2008). Encore une fois, peu d'études ont évalué l'impact d'une intervention d'activité physique durant la grossesse sur la condition physique maternelle. Néanmoins, et malgré les altérations physiologiques au niveau cardiorespiratoire, hormonal et métabolique associées à la grossesse (Clapp et al. 1988; Chapman et al. 1998), les évidences actuelles suggèrent que la pratique d'activité physique cardiovasculaire durant cette période permettrait d'améliorer ou du moins de maintenir la condition physique maternelle à court terme (Kramer and McDonald 2006). L'hétérogénéité des méthodes d'évaluation et d'analyse parmi les études incluses dans cette revue systématique a cependant empêché la réalisation d'une méta-analyse des résultats. Néanmoins, 6 des 8 études montraient une amélioration de la condition physique maternelle. D'autres études plus récentes ont également confirmé l'efficacité de l'entraînement physique sur le maintien ou l'amélioration de la capacité cardiorespiratoire des femmes enceintes. Ainsi, un programme de marche à faible intensité combiné à un plan nutritionnel serait bénéfique au niveau de la condition physique maternelle, bien que dans une moindre mesure qu'un programme similaire mais d'intensité plus élevée (Ruchat et al. 2012a). Au niveau de l'exercice en résistance, un programme de conditionnement musculaire d'intensité légère à modérée de 12

semaines incluant 2 séances par semaine a été suffisant pour améliorer la force et l'endurance musculaire chez des femmes enceintes préalablement sédentaires (n=32) (O'Connor et al. 2011).

Chez les femmes obèses et/ou présentant des complications de grossesse, on constate cependant que peu d'études se sont attardées à évaluer le changement de condition physique en réponse à un programme d'activité physique. Dans un petit essai randomisé chez 12 femmes enceintes obèses (IMC moyen de $35.1 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ à 18 semaines de grossesse), les femmes allouées à un entraînement d'intensité modérée de 10 semaines tendaient vers une amélioration de leur puissance de travail sous-maximale, comparativement aux femmes du groupe témoin (différence entre pré- et post-entraînement, $p=0.064$ et $p=0.699$ dans les groupes exercice et témoin, respectivement) (Ong et al. 2009). Malgré une excellente adhérence à ce programme d'entraînement supervisé à domicile (94 % pour l'ensemble des 3 séances hebdomadaires recommandées), la petite taille d'échantillon pourrait avoir contribué à limiter la puissance statistique nécessaire pour observer des résultats significatifs au niveau de la puissance de travail. Dans une autre étude réalisée chez des femmes ayant développé un diabète gestationnel (27.5 % obèses et 40 % en surpoids), une intervention supervisée de 6 semaines, incluant 3 entraînements supervisés sur vélo stationnaire et 2 séances de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée au choix par semaine, a entraîné une amélioration de la condition physique des femmes du groupe avec exercice (Halse et al. 2014a). Comparativement aux femmes du groupe témoin, les femmes s'étant entraînées présentaient une plus grande puissance de travail à 75 % de leur fréquence cardiaque maximale estimée lors du test sous-maximal sur vélo suite à l'intervention ($1.4 \pm 0.4 \text{ Watt}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs $1.1 \pm 0.3 \text{ Watt}\cdot\text{kg}^{-1}$, n=40, $p<0.05$).

Constats face aux interventions visant l'amélioration de la condition physique et de la pratique d'activité physique durant la grossesse

En bref, l'exercice physique régulier semble avoir un potentiel similaire en ce qui concerne l'amélioration ou le maintien de la condition physique chez les femmes enceintes, qu'elles aient un poids santé ou non. Néanmoins, on constate que les interventions d'activité physique avec supervision directe qui ciblent uniquement les femmes enceintes obèses sont plutôt rares. Le faible nombre d'études disponibles chez les femmes obèses ne permet donc pas d'établir de conclusions définitives quant au potentiel de l'activité physique à améliorer les niveaux d'activité physique et la condition physique de ces femmes durant la grossesse. Par ailleurs, une meilleure connaissance du volume d'activité physique associé à une amélioration de la condition physique chez les femmes enceintes, et particulièrement les femmes obèses, pourrait grandement contribuer à la mise en place de recommandations spécifiques et permettre la réalisation d'interventions efficaces ayant le potentiel d'influencer la santé maternelle à long terme. Une évaluation précise et systématique des niveaux d'activité physique durant la grossesse est donc requise.

Un autre point important à considérer lors de l'évaluation des effets d'une intervention d'activité physique concerne la présence ou non d'interventions complémentaires. En effet, plusieurs études durant la grossesse incluent un volet nutritionnel en plus de leur intervention en activité physique (Dodd et al. 2014; Hayes et al. 2015; Sagedal et al. 2016). Bien que cette approche soit très efficace au niveau de la gestion du poids, (Sweet and Fortier 2010; Johns et al. 2014), le fait d'inclure plus d'un changement de comportement sur une période relativement courte pourrait nuire à l'adhérence des femmes enceintes envers l'un ou l'autre des comportements ciblés par l'intervention. En effet, il semblerait que dans le cas des interventions en activité physique et nutrition, une intervention ciblant un seul comportement serait plus efficace pour augmenter ce comportement qu'une intervention ciblant les 2 comportements à la fois (Sweet and Fortier 2010). De plus, les interventions combinées ont le désavantage de limiter nos connaissances quant aux effets spécifiques de l'activité physique sur diverses issues de grossesse, car il devient difficile de distinguer la part des effets dus à chacune des composantes de l'intervention.

1.4.2 Effets des interventions en activité physique sur le gain de poids gestationnel

Bien que le gain de poids durant la grossesse soit essentiel à une croissance fœtale adéquate, une trop grande prise de poids augmente le risque de diverses complications chez la mère et l'enfant. Les recommandations actuelles en matière de gain de poids sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Gain de poids recommandé selon l'IMC pré-grossesse

(adapté de (Institute of Medicine, 2009))

IMC pré-grossesse	Gain de poids total recommandé	
	Kg	Lb
Insuffisant; < 18.5 kg/m²	12.5-18.0	28-40
Normal; 18.5-24.9 kg/m²	11.5-16.0	25-35
Surpoids; 25.0-29.9 kg/m²	7.0-11.5	15-25
Obésité; ≥ 30.0 kg/m²	5.0-9.0	11-20

Une prise de poids excessive durant la grossesse est notamment associée à une augmentation du risque de poids de naissance élevé (Siega-Riz et al. 2009; Ferraro et al. 2012) et d'adiposité accrue chez le nouveau-né (Badon et al. 2014). Une prise de poids excessive en début de grossesse serait particulièrement associée à une adiposité et un risque d'obésité accrus chez le nouveau-né et plus tard durant l'enfance (Laitinen et al. 2012; Margerison-Zilko et al. 2012; Davenport et al. 2013; Bayer et al. 2014; Karachaliou et al. 2015). De plus, un gain de poids excessif durant la grossesse contribue au problème de l'obésité maternelle, plusieurs études ayant montré qu'une prise de poids excessive durant la grossesse entraîne une plus grande rétention de poids après l'accouchement, un risque élevé d'obésité abdominale et une adiposité élevée chez la femme, tant à

court qu'à long terme (McClure et al. 2013; Rong et al. 2015; Widen et al. 2015). Compte tenu que près de 50 à 60% des femmes enceintes dépassent les recommandations en matière de gain de poids durant la grossesse (Ashley-Martin et al. 2014; Deputy et al. 2015), l'identification de stratégies préventives efficaces constitue un enjeu majeur pour la santé maternelle et fœtale. Comme l'activité physique influence la dépense énergétique (Donahoo et al. 2004), plusieurs études ont donc voulu évaluer le potentiel de différentes interventions d'activité physique durant la grossesse sur la gestion du gain de poids.

Une méta-analyse récente regroupant 20 études randomisées évaluant les effets d'interventions d'exercice supervisé durant la grossesse (avec au moins une séance d'exercice supervisée aux 2 semaines, n=3527) a montré que les femmes ayant pris part aux interventions prenaient en moyenne 1.1 kg de moins que les femmes faisant partie du groupe témoin (IC 95% -1.5, -0.6, p<0.0001) (Wiebe et al. 2015). Des résultats similaires ont aussi été observés dans les méta-analyses de Sanabria-Martinez et al. (-1.14 kg, IC 95% -1.50, -0.78, 13 études avec programme d'exercice supervisé chez des femmes sédentaires, n=2873, p<0.001) (Sanabria-Martinez et al. 2015a) et Thangaratinam et al. (-0.72 kg, IC 95% -1.20, -0.25, 14 études avec conseils en matière d'activité physique et/ou programme supervisé, n=1057 femmes, p=0.003) (Thangaratinam et al. 2012). En 2015, une revue Cochrane a également montré que différents types d'interventions d'activité physique (supervisées ou non, seules ou combinées à des interventions nutritionnelles) diminuaient significativement le risque de gain de poids excessif durant la grossesse (RR significatif variant entre 0.71 et 0.86 dépendamment du type d'intervention évaluée, 3 à 9 études par type d'intervention, 603 à 3144 femmes) (Muktabhant et al. 2015). Chez les femmes en surpoids ou obèses, des résultats similaires ont été observés par Oteng-Ntim et al. (-2.21 kg, IC 95% -2.86, -1.57, 10 études, 1228) (Oteng-Ntim et al. 2012b) et Choi et al. (-0.91 kg, IC à 95% -1.76, -0.06, 7 études, 721 femmes) (Choi et al. 2013). À la lumière des données disponibles, on peut conclure que la pratique d'activité physique semble favoriser une diminution du gain de poids gestationnel, quel que soit l'IMC des femmes. Son effet semble cependant moins marqué que celui des interventions nutritionnelles, tel que suggéré par une méta-analyse de 10 interventions nutritionnelles randomisées où les femmes des groupes expérimentaux ont présenté un gain de poids inférieur de -3.84 kg (IC 95% -5.22, -2.45), comparativement aux femmes des groupes témoins (Thangaratinam et al. 2012).

1.4.3 Effets des interventions en activité physique sur le risque de complications de grossesse pour la mère

Diabète gestationnel

Outre la limitation du gain de poids gestationnel, l'activité physique maternelle pourrait aussi contribuer à la prévention du diabète gestationnel, une complication de grossesse touchant environ 6.5% des femmes

enceintes canadiennes (Zhu et al. 2016) et associée à un risque accru de croissance fœtale excessive (Wendland et al. 2012).

En 2015, Russo et collègues (Russo et al. 2015) ont comparé les effets d'interventions d'activité physique seule aux soins standards et ont noté une réduction significative du risque de diabète gestationnel chez les femmes ayant pris part aux interventions (RR 0.72, IC 95 % 0.58, 0.91; 10 essais cliniques, 3401 femmes). De façon similaire, Sanabria-Martinez et collègues ont rapporté une diminution du risque de diabète gestationnel chez des femmes enceintes préalablement peu actives prenant part à une intervention d'activité physique durant la grossesse, comparativement aux femmes recevant les soins standards (RR 0.69, IC à 95 % 0.52, 0.91; 7 essais cliniques, 2501 grossesses) (Sanabria-Martinez et al. 2015a). Cependant, les résultats d'une revue Cochrane comparant les effets d'interventions combinées d'activité physique et de nutrition aux soins standards n'ont pas montré d'effets significatifs entre les groupes au niveau du risque de diabète gestationnel (RR 0.92, IC à 95 % 0.68, 1.23; 11 essais cliniques, 3744 femmes) (Bain et al. 2015).

Troubles hypertensifs

La prévention des troubles hypertensifs de la grossesse, un groupe de complications de grossesse associées à un risque accru de faible poids de naissance (Ye et al. 2014), via l'exercice physique est un sujet plus controversé. En 2006, Meher et Duley ont conclu dans leur revue Cochrane qu'on ne pouvait tirer des conclusions robustes concernant les effets de l'activité physique sur la prévention de la pré-éclampsie chez des femmes enceintes à risque puisque seules 2 études randomisées (n=45) avaient pu être évaluées (Meher and Duley. 2006). Une méta-analyse des études observationnelles parue en 2014 est cependant parvenue à une conclusion différente, en faveur d'un effet protecteur de la pratique d'activité physique avant la grossesse et au début de celle-ci (Aune et al. 2014). En effet, comparativement aux femmes ayant présenté un niveau d'activité physique faible avant la grossesse, celles ayant un niveau supérieur présentaient un risque plus faible de développer une pré-éclampsie (RR 0.65 (IC 95 % 0.47, 0.89, n=5 études)). En ce qui concerne la pratique d'activité physique en début de grossesse, le risque de pré-éclampsie était de 0.79 pour les femmes les plus actives comparativement aux moins actives (IC 95 % 0.70, 0.91, n=11 études). Ces données contredisent cependant les résultats d'une étude de cohorte danoise (n=85 139) où les femmes les plus actives au 1^{er} trimestre présentaient un risque accru de pré-éclampsie sévère (270-419 minutes/semaine : OR ajusté 1.65; IC 95% 1.11-2.43 et ≥420 minutes/semaine : 1.78; IC 95% 1.07-2.95) (Osterdal et al. 2009). Cette étude reposait cependant sur un questionnaire téléphonique non validé chez les femmes enceintes et ne présentait pas d'analyses ajustées pour certains facteurs de risque de la pré-éclampsie (par exemple le diabète gestationnel et les antécédents d'hypertension et de pré-éclampsie). Finalement, une étude randomisée de grande envergure (n=765) incluant un groupe avec entraînement supervisé 3 fois par semaine

dès le premier trimestre et un groupe contrôle sans intervention a montré que l'exercice maternel pouvait aider à prévenir l'hypertension gravidique, puisque les femmes du groupe contrôle présentaient un risque d'hypertension de grossesse presque triplé (OR 2.96, IC à 95% 1.29, 6.81) comparativement aux femmes ayant pris part à l'intervention (Barakat et al. 2015).

1.5 Portrait actuel de la pratique d'activité physique durant la grossesse

Malgré la présence de recommandations encourageant la pratique d'activité physique modérée durant la grossesse, l'apparente sécurité d'une telle pratique chez les femmes à faible risque et les nombreux bienfaits qui y sont associés, le constat actuel demeure néanmoins que la majorité des femmes enceintes ne sont pas suffisamment actives durant leur grossesse. Cela n'est pas très surprenant, considérant qu'au Canada, seulement 13.7% (IC à 95% 10.1, 17.3) des femmes âgées entre 20 et 39 ans atteignent les 150 minutes hebdomadaires d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse recommandées pour optimiser sa santé (Colley et al. 2011). Nous avons montré précédemment que la grossesse est habituellement associée à une diminution du temps passé à la réalisation d'activités physiques par rapport à la période pré-gestationnelle (Bisson et al. 2013). Un déclin de la pratique d'activité physique est également observé entre les premier et troisième trimestres (Evenson et al. 2010; Evenson and Wen 2011; Hegaard et al. 2011), ce qui s'ajoute au fait que l'intensité des activités physiques pratiquées diminue durant la grossesse (Poudevigne et al. 2006; Hegaard et al. 2011). Par ailleurs, bien que l'activité physique d'intensité élevée ne soit pas recommandée durant la grossesse, la majorité des données disponibles rapportent la pratique d'activité physique maternelle en combinant les activités physiques d'intensité modérée à vigoureuse.

1.5.1 Prévalence de la pratique d'activité physique durant la grossesse

Atteinte des recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse

Bien que la définition de ce qui peut être considéré comme « un niveau d'activité physique suffisant » puisse varier dépendamment de l'interprétation des recommandations, un peu moins d'un quart des femmes enceintes feraient suffisamment d'activité physique durant leur grossesse. En 2013, 23.3% des femmes enceintes canadiennes interrogées lors d'un sondage rapportaient réaliser au moins 4 séances d'activité physique de 30 minutes ou plus par semaine, tout âge gestationnel confondu (n=623) (Gaston et al. 2013). De façon similaire, 22.9 % des femmes enceintes américaines rapportaient atteindre les 150 minutes hebdomadaires d'activité physique aérobie recommandées en 2010 (n=1280) (Evenson and Wen 2010).

Il importe cependant de se rappeler qu'un biais de désirabilité sociale (Adams et al. 2005) et/ou un biais de rappel sont possibles avec ces mesures collectées par questionnaires ou lors d'entrevue. Il n'est donc pas surprenant de constater que certaines études ayant utilisé des outils de mesure objectifs de l'activité physique durant la grossesse, beaucoup moins susceptibles de présenter une surestimation des niveaux d'activité physique, montrent des résultats encore plus alarmants. Par exemple, Smith et Campbell ont rapporté que seulement 5 et 9% des femmes enceintes (n=55-66) prenaient part à 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse mesurée par accélérométrie au moins 5 jours par semaine à 18 et 35 semaines de grossesse, respectivement (Smith et al. 2013). Cependant, lorsque les auteurs considéraient plutôt l'atteinte des recommandations comme étant le cumul de 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse par semaine, peu importe la façon d'y parvenir, 95 et 91% de ces femmes atteignaient ce niveau d'activité physique à 18 et 35 semaines de grossesse. De leur côté, Di Fabio et collègues ont plutôt observé que 46 et 28% des femmes enceintes (n=46) réalisaient au moins 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse par semaine, lors des mesures par accélérométrie à 18 et 35 semaines de grossesse. Fait intéressant, ils ont aussi montré que le temps passé en activités sédentaires ne différait pas entre les femmes atteignant et n'atteignant pas les recommandations d'activité physique à 18 semaines de grossesse (Di Fabio et al. 2015). Cela suggère ainsi que l'atteinte des recommandations n'est pas nécessairement synonyme de diminution des comportements sédentaires.

Bref, la façon d'interpréter les recommandations influence grandement les résultats concernant la prévalence de la pratique d'activité physique durant la grossesse. De plus, en termes de bénéfices pour la santé, il est fort probable que la façon dont on accumule son temps d'activité physique ait un impact majeur. En effet, des périodes d'au moins 10 minutes consécutives sont considérées comme la durée minimale nécessaire pour retirer des bienfaits au niveau de sa condition physique (U.S. Department of Health and Human Services 2008).

Durée moyenne de la pratique d'activité physique durant la grossesse

Aux États-Unis, des durées quotidiennes mesurées par accélérométrie aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres de la grossesse de seulement 11.5 ± 2.0 (erreur-type), 14.3 ± 1.6 et 7.6 ± 0.6 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse ont été observées dans le cadre d'une étude de cohorte transversale (n=359). Cependant, dépendamment du critère utilisé pour déterminer l'intensité de l'activité physique, les auteurs ont rapporté des résultats très variables; le temps moyen passé en activité physique d'intensité modérée à vigoureuse par jour pour l'ensemble de la grossesse variait entre 12.3 ± 0.9 et 111.8 ± 3.0 minutes (Evenson and Wen 2011). D'autres chercheurs ont rapporté un temps médian d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse mesurée par accélérométrie passant de 6.5 minutes par jour (étendue de 1.0-25.7) à

15 semaines de grossesse à seulement 2.1 (0.4-13.0) minutes à 35 semaines (n=95) (van der Wijden et al. 2014). Une étude de cohorte multiethnique norvégienne (n=298) a quant à elle montré des temps quotidiens passés en activité physique d'intensité modérée à vigoureuse mesurée par accélérométrie au début du 2^e trimestre de la grossesse plus faibles durant les jours de fin de semaine comparativement aux jours de semaine (Berntsen et al. 2014).

Caractéristiques maternelles influençant la pratique d'activité physique

Parmi les caractéristiques maternelles pouvant influencer la pratique d'activité physique, la cohorte norvégienne précédemment citée a révélé des différences en fonction de l'origine ethnique des femmes. Dans cette étude, les femmes asiatiques présentaient notamment une pratique d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse plus faible comparativement aux femmes scandinaves (Berntsen et al. 2014).

De plus, des niveaux d'activité physique plus faibles sont généralement observés chez les femmes obèses comparativement aux femmes de poids sain (Renault et al. 2010; Renault et al. 2012). Chez des femmes en surpoids ou obèses, une durée quotidienne de 35 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse au premier trimestre a été rapportée, avec des durées comparables aux 2 autres trimestres (n=21 à 55, selon le trimestre) (McParlin et al. 2010). Notre équipe a également observé une durée moyenne quotidienne de 83 ± 35 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou plus chez 49 femmes enceintes obèses, à différents moments de la grossesse (Chandonnet et al. 2012). Il est cependant important de considérer que, lorsque l'on comptabilisait seulement les périodes d'une durée d'au moins 10 minutes consécutives, ce temps moyen chutait à 17 ± 16 minutes par jour.

Résumé des facteurs pouvant influencer les niveaux d'activité physique observés dans la littérature

Bref, plusieurs facteurs viennent influencer les résultats concernant la quantité et la prévalence de l'activité physique durant la grossesse, notamment le type de mesure (questionnaires vs mesures objectives), les paramètres mesurés, l'interprétation des recommandations et la population étudiée. De plus, dans le cas des études avec mesure objective de l'activité physique, le type et l'emplacement du moniteur, les critères d'inclusion des données (par exemple, nombre de jours de mesure, minimum d'heures de mesure, inclusion de journées de fin de semaine, etc.) et le choix du critère utilisé pour déterminer l'intensité de l'activité physique revêtent également une importance majeure pour l'interprétation et la comparaison des données provenant de plusieurs études. Pour illustrer ce point, le Tableau 3 rapporte les résultats et méthodologies de quelques études ayant mesuré objectivement la pratique d'activité physique durant la grossesse. Le lecteur

est référé aux annexes pour obtenir les valeurs fréquemment utilisées pour définir l'intensité de l'activité physique avec les accéléromètres de la compagnie ActiGraph.

Tableau 3. Aperçu de la méthodologie et des résultats de quelques études utilisant un outil de mesure objectif de l'activité physique durant la grossesse.

Auteur et année	N	Moniteur	Critère d'intensité	Résultats	Période d'enregistrement	Durée de port requise pour les analyses
Femmes de tout IMC						
Evenson 2011	359	ActiGraph modèle AM7164	Swartz	MVPA = 111.8 min/jour (moyenne des trimestres)	7 jours	≥ 4 jours avec au moins 70% de la durée de port pour laquelle au moins 50% des participantes ont porté le moniteur (correspondant à 7h et 5.6h par jour les jours de semaine et fin de semaine, respectivement)
			Troiano	MVPA = 12.3 min/jour		
Smith 2013	55-66	SenseWear Mini Armband modèle MF (BodyMedia)	Dépense énergétique convertie en METs et modifiée pour la grossesse	MVPA = 455 à 468 min/semaine à 18 et 35 semaines de grossesse	7 jours	Temps de non-port ≤ 500 min/semaine (excluant les activités aquatiques et l'hygiène personnelle)
Berntsen 2014	678	SenseWear Pro3 Armband (BodyMedia)	Dépense énergétique convertie en METs	MVPA = 1h à 1.2h/jour en moyenne (femmes caucasiennes)	1 à 13 jours	≥ 1 journée avec au moins 19.2h de port/jour
Di Fabio 2015	46	SenseWear Mini Activity Monitor (BodyMedia)	Dépense énergétique convertie en METs	MVPA = 53 et 46 min/jour à 18 et 35 semaines de grossesse	7 jours	≥ 4 jours avec moins de 72 min/jour de non-port par jour
van der Wijden 2015	95	ActiGraph (modèle non spécifié)	Troiano	MVPA = 6.5 et 2.1 min/jour à 15 et 35 semaines de grossesse	4 jours	≥ 1 journée avec ≥ 8h de port/jour
Femmes en surpoids						
McParlin 2010	55	ActiGraph modèle GT1M	Freedson	MVPA = 33 à 36 min/jour selon le trimestre	7 jours	≥ 3 jours avec au moins 500 min de port/jour
Van Poppel 2013	24	ActiGraph modèle ActiTrainer	Freedson	MVPA = 159 à 212 min/semaine	4 jours	≥ 3 jours avec au moins 8h de port/jour

selon le trimestre						
Femmes obèses						
Chandonnet 2013	49	ActiGraph modèle GT1M	Matthews	MVPA = 83 min/jour (moyenne des trimestres)	7 jours	≥ 8h de port par jour pour ≥ 5 jours
			Hendelman	MVPA = 270 min/jour		
			Swartz	MVPA = 119 min/jour		
			Freedson	MVPA = 14 min/jour		

IMC : indice de masse corporelle; METs : équivalents métaboliques; MVPA : activité physique d'intensité modérée à vigoureuse (*Moderate and Vigorous intensity Physical Activity*); N.B. les moniteurs ActiGraph sont des accéléromètres portés à la taille (crête iliaque) à l'aide d'une ceinture, alors que les moniteurs BodyMedia sont des brassards portés au niveau du bras (triceps) qui incluent un accéléromètre, un capteur de flux thermique, un capteur de réponse cutanée galvanique et un thermomètre cutané.

1.5.2 Prévalence de la pratique d'activité physique d'intensité élevée

Étonnamment, malgré le nombre important d'études réalisées chez les femmes enceintes, les études qui rapportent la prévalence de l'activité physique d'intensité élevée durant la grossesse sont plutôt rares. En effet, la majorité des études rapportent simplement le temps total d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse, sans spécifier le temps passé en activité physique d'intensité vigoureuse ou la proportion de femmes qui pratiquent des activités de cette intensité.

Evenson et Wen ont rapporté une durée moyenne d'activité physique d'intensité élevée de 0.3 minutes/jour tout au long de la grossesse (n=359), avec une proportion de 32.9% des jours de mesure où de l'activité physique d'intensité vigoureuse était enregistrée (Evenson and Wen 2011). De leur côté, Di Fabio et collègues ont mesuré à 18 et 35 semaines de grossesse des durées quotidiennes d'activité vigoureuse de 5 ± 10 et 2 ± 4 minutes à l'aide du moniteur SenseWear Mini, respectivement (n=46) (Di Fabio et al. 2015). Dans le cadre de ces deux études avec mesure objective de l'activité physique, le nombre de femmes pratiquant des activités physiques vigoureuses n'a cependant pas été rapporté. Dans une étude précédente (n=1280), la prévalence de la pratique d'activité physique de loisir d'intensité vigoureuse auto-rapportée² durant la grossesse atteignait 15.5% (Evenson and Wen 2010). Jukic et collègues ont pour leur part noté que 35% des

² Définie comme la pratique d'activités causant une sudation importante ou une augmentation marquée de la ventilation ou du rythme cardiaque.

femmes de leur cohorte (n=1647) pratiquaient des activités physiques d'intensité vigoureuse au 1^{er} trimestre³, mais seulement 19% en pratiquaient durant leurs loisirs (Jukic et al. 2012). Dans une autre cohorte de femmes majoritairement actives avant la grossesse (97.3% des 148 femmes), entre 48.9% et 68.9% des femmes ont rapporté participer à au moins une séance d'activité physique vigoureuse par semaine à l'une ou l'autre des 3 évaluations (16-23 semaines, 24-31 semaines ou à 32-38 semaines de grossesse), dépendamment du critère utilisé pour définir l'intensité⁴ (Duncombe et al. 2006).

En somme, les études ayant spécifiquement mesuré la prévalence et le temps passé en activité physique d'intensité élevée durant la grossesse sont plutôt rares. Les études avec mesure objective de l'activité physique vigoureuse le sont encore davantage. Ainsi, il n'est pas surprenant de constater que les effets de cette intensité spécifique sur différentes issues de grossesse demeurent méconnus. Bien que l'activité physique d'intensité élevée ne soit pas recommandée durant la grossesse, il apparaît néanmoins primordial d'en connaître les effets compte tenu de la proportion non négligeable de femmes enceintes qui s'y adonnent.

1.6 Résumé

Ce premier chapitre a fait état de la complexité et de la variabilité qui peut exister dans la définition et les méthodes d'évaluation de la pratique d'activité physique. Cette constatation illustre par le fait même l'importance d'une mesure précise et complète des divers paramètres permettant de caractériser l'activité physique, afin de déterminer et de distinguer les effets de différents stimuli d'activité physique.

Les directives actuelles en matière d'activité physique durant la grossesse ont également été présentées; les femmes enceintes sans complication de grossesse sont encouragées à intégrer régulièrement de l'activité physique d'intensité modérée à leur quotidien, alors que les femmes présentant certaines contre-indications sont plutôt invitées à s'en abstenir. Les évidences actuelles soutiennent que l'activité physique d'intensité modérée apparaît comme sécuritaire chez les femmes enceintes en santé, alors que l'exercice vigoureux semble pouvoir altérer transitoirement le bien-être fœtal parmi une sous-population de femmes apparemment en santé. Chez les femmes présentant certaines complications de grossesse, la sécurité de toute forme d'activité physique reste à confirmer. Néanmoins, notre connaissance des effets de l'activité physique dans ces populations particulières est très limitée. Ainsi, des études supplémentaires s'avèrent nécessaires afin de déterminer si les recommandations actuelles doivent être maintenues ou assouplies chez les femmes présentant certaines conditions, puisqu'on ignore si certaines activités physiques comme les activités à faible intensité pourraient s'avérer bénéfiques pour ces femmes, ou si les risques engendrés par une telle pratique

³ Définies sur la base d'une perception d'effort « difficile » ou « très difficile ».

⁴ Définie par une fréquence cardiaque supérieure à 140 bpm ou >50% de la fréquence maximale estimée pour l'âge, ce qui ne correspond pas nécessairement à la définition classique d'une activité d'intensité élevée (voir annexes).

dépassent les bénéfices escomptés. Les bienfaits associés à une pratique régulière d'activité physique chez la femme enceinte en santé, notamment le maintien ou l'amélioration de la condition physique, la meilleure gestion du gain de poids et le risque diminué de diabète gestationnel, ont aussi été abordés.

Les données présentées dans ce chapitre ont également montré que malgré la présence de directives encourageant la pratique d'activité physique durant la grossesse et les nombreux bienfaits qui en découlent, la majorité des femmes enceintes présentent des niveaux d'activité physique insuffisants durant la grossesse. Cette problématique semble d'ailleurs encore plus importante chez les femmes qui présentent un surpoids ou de l'obésité en début de grossesse.

Finalement, ce premier chapitre a permis de mettre en lumière certaines lacunes concernant la recherche dans le domaine de l'activité physique durant la grossesse, notamment la caractérisation incomplète des différents paramètres qui définissent la pratique d'activité physique dans plusieurs études, la mesure combinée de l'activité physique d'intensité modérée et vigoureuse sans distinction de la prévalence individuelle de ces comportements, et l'absence de données longitudinales récentes dans la population québécoise.

Chapitre 2. Poids de naissance, croissance fœtale et santé de l'enfant à long terme

La présente thèse s'inscrit dans la théorie de l'origine développementale de la santé et des maladies (*Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD)*), qui propose que la vie intra-utérine constitue une période critique pour le développement de la susceptibilité à de nombreuses maladies (Barker 2004). La DOHaD stipule également que les modifications de l'environnement prénatal pourraient avoir des conséquences à long terme sur la santé de l'enfant (Barker 2004). Plus précisément, notre intérêt s'est porté sur l'impact des habitudes de vie maternelles, en l'occurrence la pratique d'activité physique durant la grossesse, sur la croissance fœtale. Le présent chapitre abordera donc brièvement les différents paramètres pouvant moduler la croissance fœtale et discutera de l'importance des mesures anthropométriques néonatales quant à la santé future de l'enfant.

2.1 Poids de naissance et croissance fœtale: définitions et déterminants

Le poids de naissance est le reflet de la croissance fœtale, un processus dynamique dépendant de la qualité du milieu intra-utérin et influencé par de nombreux paramètres (Murphy et al. 2006), tel qu'illustré à la Figure 3. Cependant, c'est au 2^e trimestre, environ à la 16^e semaine de gestation, que l'influence de l'environnement intra-utérin devient apparent, la croissance fœtale variant peu avant cette période (Gluckman et al. 2003).

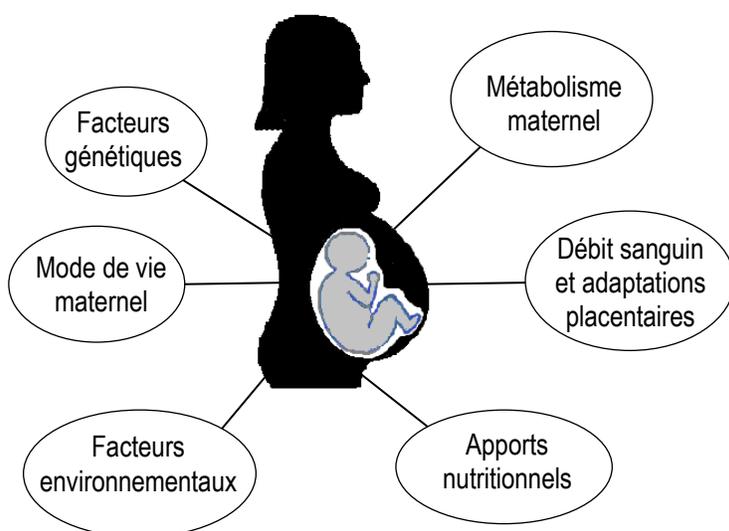


Figure 3. Synthèse des déterminants de la croissance fœtale

De plus, comme les différents tissus et organes du fœtus en développement ne croissent pas tous au même rythme ni au même moment de la grossesse (Bernstein et al. 1997), l'impact d'un stimulus (ou d'une « insulte ») particulier sur le phénotype du nouveau-né pourra varier selon le moment où ce stimulus surviendra durant le développement (Villar et al. 1982). Par exemple, dans le cas de la malnutrition maternelle, le phénotype de retard de croissance qui sera observé à la naissance variera dépendamment de la période de grossesse affectée; si les déficits nutritionnels débutent au 1^{er} trimestre et se poursuivent jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né sera plus petit en poids et en taille, alors que si les déficits se manifestent à partir de la fin du 2^e trimestre, le poids du nouveau-né sera réduit tandis que sa taille sera plus ou moins affectée. Finalement, si l'insulte survient dans les dernières semaines de la grossesse, seul le poids du nouveau-né sera réduit, principalement en raison d'une diminution des réserves adipeuses (Villar and Belizan 1982). Les différentes étapes de la croissance fœtale sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Synthèse des étapes de la croissance intra-utérine

1 ^{er} trimestre			2 ^e trimestre			3 ^e trimestre	
Sem. 1-4	Sem. 5-8	Sem. 9-12	Sem. 13-16	Sem. 17-20	Sem. 21-28	Sem. 29-32	Sem. 33-40
Œuf/zygote	Embryon		Fœtus				
Menstruation Ovulation Fécondation Implantation de l'œuf	Développement du placenta Début du développement des organes et systèmes majeurs	Début du développement osseux et musculaire	Placenta formé Sexe apparent	Période de croissance rapide Vitesse de croissance en taille maximale vers 20 sem.			Vitesse de croissance en poids maximale vers 33 sem. Dépôt de gras accru (dernier mois)
				Début de l'accumulation adipeuse À 28 sem., la taille est à ~70% de la taille à terme, alors que le poids est à ~30% du poids à terme		Os formés mais encore mous	
				Développement musculaire important			

Adapté de (Villar and Belizan 1982; U.S. Department of Health and Human Services (Office of Women's Health) 2010; U.S. National Library of Medicine (MedlinePlus) 2013; Naître et grandir 2014; ACOG 2015).

2.1.1 Déterminants de la croissance fœtale

Nutriments, oxygène et placenta

La disponibilité des différents substrats et de l'oxygène pour le fœtus joue un rôle majeur au niveau de la croissance fœtale. Différentes adaptations maternelles, dont une résistance à l'insuline progressive (Catalano et al. 1993) et une augmentation du débit sanguin utérin (Thaler et al. 1990), permettent au fœtus d'obtenir les

nutriments dont il a besoin pour croître. Les nutriments maternels doivent cependant transiter par le placenta avant de se rendre au fœtus, d'où son rôle majeur dans la régulation de la croissance fœtale (Brett et al. 2014). En réponse à la quantité de nutriments reçus du placenta, le fœtus produirait différentes réponses hormonales favorisant l'anabolisme, dont une augmentation des niveaux d'insuline et des facteurs de croissance IGF-1 et IGF-2 (« *insulin-like growth factors* » 1 et 2), qui jouent un rôle majeur au niveau de la croissance fœtale (Gluckman and Pinal 2003). La croissance fœtale et placentaire dépendra aussi de l'apport sanguin au niveau utérin. En effet, un index de pulsatilité élevé au niveau des artères utérines, reflétant un faible débit sanguin utérin, est associé à un placenta de petite taille (Salavati et al. 2016) ainsi qu'à un faible poids de naissance pour l'âge gestationnel (Khalil et al. 2012; Bakalis et al. 2015).

Il a été proposé que le placenta régule la croissance en fonction de l'apport en nutriments disponibles; en présence d'un excès de nutriments, la croissance fœtale serait accrue alors qu'une insuffisance de nutriments entraînerait une restriction de la croissance (Clapp 2006; Brett et al. 2014). De plus, la capacité du placenta à transférer les nutriments au fœtus dépendrait de sa taille, de sa morphologie, du nombre et de la capacité de transport des transporteurs membranaires des différents nutriments, ainsi que du débit sanguin au niveau placentaire (Brett et al. 2014). Dans des conditions normales, le poids du placenta corrèle positivement avec le poids du nouveau-né, bien que dans certaines conditions pathologiques, le rapport entre le poids du nouveau-né et le poids du placenta, un marqueur de l'efficacité du transport placentaire des nutriments vers le fœtus, soit altéré (Hayward et al. 2016). De plus, en cas d'hypoxie, l'apport fœtal en oxygène et en glucose sera réduit, ce qui pourrait mener à un ralentissement de la croissance fœtale si le stimulus se chronicise (Lackman et al. 2001; Schneider 2011). En effet, lorsque l'apport placentaire en oxygène est réduit, le métabolisme du placenta devient davantage anaérobie et la consommation de glucose par le placenta est accrue (Schneider 2011), ce qui limite la disponibilité de ce substrat pour le fœtus. En plus d'assurer les échanges entre la mère et le fœtus, le placenta contribue également à la croissance fœtale via la production de différentes hormones (Murphy et al. 2006).

Facteurs non modifiables associés à la croissance fœtale

Plusieurs autres paramètres influencent la croissance fœtale et conséquemment, le poids du nouveau-né. Le sexe du fœtus semble influencer différentes mesures échographiques (par exemple, le diamètre bipariétal, la longueur du fémur, la circonférence abdominale, etc.) permettant d'estimer la croissance fœtale (Schwarzler et al. 2004; Johnsen et al. 2006; Melamed et al. 2013). De plus, le poids de naissance des nouveau-nés de sexe masculin est généralement plus élevé que celui des nouveau-nés de sexe féminin (Gruenwald 1966; Catalano et al. 1995).

De même, les différentes mesures de croissance évaluées lors des échographies et à la naissance augmentent généralement avec l'âge gestationnel (Kramer et al. 2001; Papageorgiou et al. 2014), d'où l'importance de considérer ce facteur lorsque l'on s'intéresse à la croissance fœtale.

Certaines caractéristiques parentales non modifiables ont également été identifiées comme étant des paramètres pouvant influencer le poids de naissance, notamment l'âge de la mère, les caractéristiques obstétricales (i.e. parité) ainsi que la taille et l'ethnie des parents (Kramer 1987). D'autres caractéristiques sociodémographiques, médicales et environnementales plus ou moins modifiables, dont l'éducation, le revenu, l'état de santé maternelle (i.e. maladie chronique, développement de complications de grossesse), l'exposition à certains polluants et l'exposition à une altitude importante sont également associées au poids de naissance (Kramer 1987; Jensen et al. 1997; Stieb et al. 2012).

Caractéristiques maternelles modifiables associées à la croissance fœtale

Parmi les facteurs modifiables associés à la croissance fœtale, l'obésité maternelle constitue un facteur majeur. Notamment, l'obésité maternelle expliquerait à elle seule 8.9% des cas de nouveau-nés de poids élevé pour l'âge gestationnel au niveau populationnel (Dzakpasu et al. 2015). De plus, l'obésité maternelle serait associée à une adiposité plus importante chez le nouveau-né (Modi et al. 2011; Carlsen et al. 2014; Starling et al. 2015). Une étude récente suggère d'ailleurs que chaque augmentation de 1 kg/m² au niveau de l'IMC maternel pré-grossesse serait associée à une augmentation significative de 5.2 g au niveau de la masse grasse, 7.7 g pour la masse maigre et 0.12% pour le pourcentage de gras du nouveau-né (Starling et al. 2015). Cette différence en termes de pourcentage de gras peut paraître minime, mais elle est comparable à la différence significative d'environ 1-2% observée entre les nouveau-nés de femmes de poids santé et de femmes en surpoids ou obèses (Sewell et al. 2006; Hull et al. 2008).

Le mode de vie maternel (i.e. tabagisme, consommation d'alcool, usage de drogues, apports nutritionnels, gain de poids) semble également être un déterminant majeur du poids du nouveau-né (Kramer 1987). Entre autres, le tabagisme est associé à une diminution du poids de naissance et une augmentation du risque de faible poids à la naissance (Chiolero et al. 2005). Cette diminution du poids de naissance est dose-dépendante, chaque paquet de cigarettes fumé durant la grossesse étant associé à une réduction de 2.8 g au niveau du poids du nouveau-né (n=916) (Harrod et al. 2014b). De plus, la taille du nouveau-né semble également négativement affectée par le tabagisme maternel (Howe et al. 2012). La consommation d'alcool est également associée à une diminution du poids et de la taille des nouveau-nés (Carter et al. 2013a), tout comme l'usage de drogues qui semble influencer négativement la croissance fœtale (Soto et al. 2013).

L'alimentation maternelle, que ce soit directement ou indirectement via un effet sur le gain de poids gestationnel (Muktabhant et al. 2015) ou sur la glycémie maternelle (Clapp 1998; Moses et al. 2006; Moses et al. 2009), influence aussi la croissance fœtale. En effet, l'adhérence à une diète méditerranéenne ou à une diète nordique, considérées comme des diètes de qualité, serait associée à une diminution du risque de faible poids à la naissance (Chatzi et al. 2012; Hillesund et al. 2014). Le gain de poids maternel est un autre déterminant nutritionnel important de la croissance fœtale; un gain de poids excessif est associé à un risque accru de poids de naissance élevé (Siega-Riz et al. 2009; Ferraro et al. 2012) et à une augmentation de l'adiposité chez le nouveau-né (Badon et al. 2014). Finalement, la glycémie maternelle, une mesure du métabolisme glucidique, influence aussi la croissance fœtale, le glucose étant la principale source d'énergie du fœtus (Hay et al. 1985). En présence de diabète gestationnel (et donc d'hyperglycémie maternelle), il a été suggéré que le fœtus exposé à une concentration excessive de glucose produit davantage d'insuline, étant donné l'incapacité de l'insuline maternelle à traverser le placenta (Keller et al. 1968). Le fœtus capte alors davantage de glucose, et il en résulte une croissance excessive (Pedersen 1952). Cette hypothèse semble également s'appliquer aux femmes présentant une glycémie en deçà des valeurs nécessaires à un diagnostic de diabète gestationnel, la glycémie maternelle ayant été positivement associée au poids de naissance et à l'adiposité du nouveau-né chez les femmes qui n'ont pas développé de diabète gestationnel (HAPO 2009).

2.1.2 Poids de naissance : normes et définitions

Dans le cadre d'une étude internationale de grande envergure (n=20 486) visant à développer des standards de croissance optimale, un poids de naissance moyen à terme de 3.3 ± 0.5 kg a été enregistré chez les nouveau-nés de femmes en santé, éduquées, provenant de milieux aisés chez qui les besoins nutritionnels étaient satisfaits (Villar et al. 2014). Ce poids de naissance, qui reflète la somme du poids des divers tissus et organes du corps, peut présenter une composition variable en termes de masse grasse et de masse maigre (selon un modèle de composition corporelle à 2 composantes). De plus, la masse maigre peut être subdivisée davantage (teneur en eau, masse maigre sèche, cette dernière pouvant être décomposée en masse osseuse et masse musculaire), dépendamment du modèle de composition corporelle utilisé (Withers et al. 1999). Le poids de naissance est donc un indicateur grossier de la croissance fœtale, mais sa grande simplicité de mesure et son accessibilité quasi-universelle en font une mesure extrêmement étudiée en épidémiologie, comparativement à la composition corporelle.

En plus du poids de naissance, d'autres variables dérivées de cette mesure sont fréquemment utilisées pour décrire la croissance fœtale. De la façon la plus simple, on considère qu'un nouveau-né a un petit poids de naissance (« *low birth weight* », LBW) s'il pèse moins de 2500 g, et un gros poids de naissance (« *high birth weight* », HBW) s'il dépasse les 4000 ou 4500 g (WHO 1992). Cette classification ne distingue cependant pas

la cause derrière un poids de naissance faible ou élevé, à savoir une croissance intra-utérine altérée, une durée de gestation altérée ou une combinaison de ces deux phénomènes. Des courbes de poids de naissance tenant compte du sexe du nouveau-né et de l'âge gestationnel à l'accouchement ont donc été créées : on définit un nouveau-né comme petit pour l'âge gestationnel (« *small for gestational age* », SGA) si son poids est inférieur au 10^e percentile, ou de gros poids pour l'âge gestationnel (« *large for gestational age* », LGA) s'il est supérieur au 90^e percentile d'une courbe de référence de poids tenant compte du sexe du nouveau-né et du nombre de semaines de grossesse complétées (World Health Organisation 1992; Lausman et al. 2013). Les nouveau-nés de petit et de gros poids de naissance pour l'âge gestationnel représentaient 8.4% et 10.9% des naissances au Canada entre 2005 et 2007 (Statistique Canada 2010).

Finalement, il peut également être question de retard de croissance intra-utérin (RCIU), traditionnellement défini comme un fœtus qui n'atteint pas son plein potentiel de croissance en raison d'une pathologie quelconque et qui présente un poids estimé inférieur au 10^e percentile lors de l'échographie (Lausman et al. 2013).

2.1.3 Méthodes d'évaluation de la composition corporelle néonatale

Dépendamment du ou des paramètres de composition corporelle qui nous intéressent (masse grasse, masse maigre, masse osseuse), différentes méthodes d'évaluation de la composition corporelle néonatale *in vivo* sont disponibles. Dans plusieurs cas, une bonne collaboration de l'enfant (et l'absence de mouvement) est cependant nécessaire à l'obtention de mesures valides. La majorité des méthodes sont basées sur un modèle à 2 compartiments (masse grasse, masse maigre), tandis que d'autres méthodes permettent l'évaluation d'un 3^e compartiment, soit la masse osseuse. Malheureusement, les différentes méthodes produisent parfois des résultats considérablement différents (Butte et al. 1999; Barbour et al. 2016) et ne devraient donc pas être utilisées de manière interchangeable.

Bien qu'il n'y ait pas de « *gold standard* » pour l'évaluation de la composition corporelle chez le nouveau-né⁵, plusieurs considèrent l'emploi d'un modèle de composition corporelle à 4 compartiments (4C, c'est-à-dire qui évalue l'eau, les protéines et les minéraux osseux pour en dériver une estimation du tissu adipeux) comme la meilleure méthode de référence (Ward et al. 2013; Toro-Ramos et al. 2015). Cette méthode implique la combinaison de plusieurs techniques, notamment la mesure du poids à l'aide d'une balance, la mesure de l'eau corporelle totale par dilution de traceurs, la mesure du contenu total en potassium pour évaluer la masse protéique, la mesure de la densité corporelle par pléthysmographie par déplacement d'air et la mesure du

⁵ La seule méthode de mesure directe de la composition corporelle est l'analyse chimique de cadavres, et peu de données de référence découlent de cette méthode chez le nouveau-né.

contenu osseux total par absorption bi-photonique à rayons X («*Dual energy X-ray absorptiometry*», ou DEXA). Cependant, la complexité et les coûts associés à une telle approche en limitent l'usage. Plusieurs auteurs choisissent donc souvent l'une ou l'autre de ces méthodes, qui permettent le plus souvent l'estimation de seulement 2 compartiments (masse grasse et masse maigre).

La mesure de l'eau corporelle totale par dilution de traceurs (comme le deutérium), où l'on fait boire une dose connue d'isotopes stables à un individu avant d'en mesurer la concentration dans un échantillon biologique, est une mesure très précise de la composition corporelle. En assumant que le ratio entre l'eau corporelle totale et la masse maigre est constant, que le traceur se distribue uniquement dans l'eau corporelle et de façon égale dans tous les compartiments hydriques du corps, le pourcentage du poids attribuable à la masse maigre et à la masse grasse peut être estimé. Cette méthode est d'ailleurs recommandée par certains auteurs lorsque l'on s'intéresse à la mesure de la masse grasse et de la masse maigre totale du nouveau-né (Ward et al. 2013). Cependant, elle nécessite la collecte d'échantillons biologiques (salive, urine ou sang), demande beaucoup de temps, et une attention particulière à la dose administrée doit être apportée pour éviter les erreurs découlant d'une estimation de la dose (en cas de déversement, par exemple). De plus, l'état d'hydratation de l'enfant peut affecter la mesure et dépendamment de la méthode d'analyse, il faut soit éviter nourrir ou de donner à boire à l'enfant durant la période d'équilibration du traceur ou bien prévoir plusieurs collectes d'échantillons biologiques (Demerath and Fields, 2014; Toro-Ramos et al. 2015; Ward et al. 2013). La bioimpédancemétrie et la mesure de la conductivité corporelle totale («*total body electrical conductivity*», ou TOBEC) reposent quant à elles sur une estimation de l'eau corporelle totale, qui permet par la suite l'estimation de la masse maigre et de la masse grasse. Cependant, la bioimpédancemétrie, qui mesure l'opposition des tissus corporels au passage d'un courant électrique alternatif, est peu utilisée chez le nouveau-né, les estimés de masse maigre et de masse grasse étant affectés par l'état d'hydratation de l'individu. De plus, la qualité de l'estimation de l'eau corporelle dépend de l'équation de prédiction et du coefficient d'hydratation utilisés (Ward et al. 2013; Demerath and Fields, 2014). La méthode TOBEC, qui repose sur la mesure des perturbations engendrées par les électrolytes de l'organisme lorsque celui-ci est placé dans un champ électromagnétique, bien que relativement populaire par le passé (Catalano et al. 2003; Clapp et al. 2000), n'est cependant plus disponible sur le marché (Roggero et al. 2007).

Parmi les méthodes les plus fréquemment utilisées, notons les mesures anthropométriques (par exemple, les plis cutanés et circonférences), qui sont peu coûteuses et accessibles, donc utilisables à grande échelle. Cependant, la précision des mesures de plis cutanés est affectée par une variabilité inter- et intra-observateur qui peut être importante. De plus, les équations de prédiction de l'adiposité dérivées de ces mesures sont spécifiques aux populations dans lesquelles elles ont été développées, et ces mesures dérivées des plis cutanés corrélaient faiblement avec d'autres estimés plus précis de l'adiposité chez le nouveau-né (Olhager and

Forsum, 2006; Demerath and Fields, 2014; Toro-Ramos et al. 2015). La mesure des plis cutanés demeure néanmoins intéressante pour évaluer l'adiposité sous-cutanée régionale (par exemple, du tronc ou des extrémités).

La pléthysmographie par déplacement d'air, une méthode de plus en plus populaire auprès des nouveau-nés, permet d'évaluer la densité corporelle à partir d'une mesure du volume du corps obtenue en évaluant le changement de pression avant et après l'insertion de l'enfant dans une chambre de test. À partir de cette donnée de volume et du poids du nouveau-né, la densité du corps est calculée. À l'aide de constantes de densité, la masse grasse et la masse maigre peuvent être estimées. Le PeaPod, un outil qui utilise cette technique, permet d'obtenir une mesure rapidement, sans usage de sédation. Cependant, les constantes de densité utilisées pourraient ne pas être appropriées à tous les nouveau-nés (selon le niveau d'eau corporelle), et l'usage du PeaPod est à ce jour limité aux enfants ayant un poids inférieur à 8 kg (donc utilisable jusqu'à l'âge d'environ 6 mois) (Toro-Ramos et al. 2015; Ward et al. 2013). Néanmoins, cette technologie estime le pourcentage adipeux des nouveau-nés de façon comparable à la méthode 4C (Ellis et al. 2007) et est recommandée lorsque l'on s'intéresse à la composition corporelle globale (c'est-à-dire la masse grasse et la masse maigre du nouveau-né, en valeur absolue ou en pourcentage) de l'enfant (Ward et al. 2013).

L'imagerie par résonance magnétique (ou IRM) est une méthode qui permet quant à elle d'évaluer le volume et la distribution du tissu adipeux, à partir d'un champ magnétique et de radiofréquences. Cette méthode d'imagerie à haute résolution, qui repose sur le fait que les protons d'hydrogène, présents de façon abondante dans les tissus biologiques, s'alignent lorsque placés dans un champ magnétique puissant, permet notamment l'étude de la composition corporelle régionale, notamment au niveau viscéral (Demerath and Fields, 2014; Toro-Ramos et al. 2015; Roggero et al. 2007). C'est donc la méthode par excellence pour évaluer la composition corporelle régionale du nouveau-né (Ward et al. 2013). Cependant, les mesures de composition corporelle obtenues sont des volumes, ce qui rend difficile la comparaison avec des données obtenues par d'autres méthodes. De plus, l'accessibilité limitée et les coûts élevés associés à l'IRM en limitent l'usage à grande échelle.

Finalement, les deux seules techniques permettant une mesure du compartiment osseux sont la méthode DEXA et la tomодensitométrie quantitative périphérique (pQCT). La méthode DEXA, qui repose sur les propriétés d'atténuation des rayons X par les différents tissus, est rapide et précise et permet la mesure de la composition corporelle globale ou par segments, incluant le contenu minéral osseux, la masse grasse et la masse maigre (Demerath and Fields, 2014). Il s'agit donc d'une méthode avantageuse, puisqu'elle permet l'estimation de trois compartiments de composition corporelle en une seule mesure. Cependant, comme l'enfant est exposé à une certaine dose de radiation durant l'examen, bien que cette dose soit faible, la

possibilité d'effectuer des mesures répétées est limitée (Roggero et al. 2007; Toro-Ramos et al. 2015). Certaines études ont aussi rapporté une surestimation de la masse grasse avec cette méthode chez les jeunes enfants (Picaud et al. 1996; Butte et al. 1999). La pQCT, qui utilise aussi les propriétés d'atténuation des rayons X des différents tissus, est quant à elle la seule méthode permettant la mesure de la densité minérale osseuse volumétrique (et non pas de surface, comme avec la méthode DEXA) en plus de permettre l'évaluation de la géométrie osseuse, de la surface musculaire et de la densité musculaire. Cependant, les sites de mesure par pQCT se limitent au tibia, au radius et au fémur, et il n'y a pas de consensus concernant le « meilleur » site de mesure (Ward et al. 2013). Par ailleurs, peu d'études ont eu recours à cette technologie chez le nouveau-né.

En conclusion, il est bien évident que chaque méthode de mesure de la composition corporelle néonatale a ses avantages et inconvénients. La combinaison de plusieurs méthodes apparaît donc comme idéale lorsque possible. Lorsqu'il n'est pas possible d'avoir recours à plusieurs méthodes, le choix devrait tenir compte des objectifs visés (c'est-à-dire quels sont les compartiments d'intérêt) et des forces et faiblesses de chaque méthode. De plus, l'usage des différentes méthodes dans des études longitudinales peut poser problème, étant donné les changements rapides des constituants de la masse maigre chez le nouveau-né (Toro-Ramos et al. 2015), les changements de constantes dans les diverses équations avec l'âge, et/ou les limites inhérentes à l'appareil (par exemple, le poids maximal de 8 kg avec le PeaPod). Le Tableau 5 résume donc les caractéristiques, avantages et inconvénients des méthodes d'évaluation de la composition corporelle les plus populaires applicables chez le nouveau-né, ainsi que les paramètres qu'ils permettent d'évaluer et la méthode utilisée pour les valider.

Tableau 5. Caractéristiques des méthodes d'évaluation de la composition corporelle néonatale les plus populaires

Méthode	Méthode de validation	Paramètres évalués			Avantages	Inconvénients
		Masse grasse	Masse maigre	Masse osseuse		
Plis cutanés	DT; IRM	x	x		<ul style="list-style-type: none"> • Accessible et peu coûteux • Estimation de l'adiposité sous-cutanée régionale 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilité inter- et intra-observateur élevée possible • Valeurs d'adiposité obtenues (équations de prédiction) peu corrélées avec méthodes de référence
IRM	PH*	x	x		<ul style="list-style-type: none"> • Mesures régionales de la composition 	<ul style="list-style-type: none"> • Coûts élevés • Peu comparable aux autres méthodes

					corporelle (gras viscéral, hépatique, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible aux mouvements • Technicien requis
DEXA	DT; AC	x	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure rapide de 3 compartiments • Mesure globale ou régionale 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiation • Sensible aux mouvements • Technicien requis
PeaPod	4C	x	x		<ul style="list-style-type: none"> • Mesure rapide de 2 compartiments • Peu sensible aux mouvements† 	<ul style="list-style-type: none"> • Limite de poids de 8 kg

DT : dilution de traceur; IRM; imagerie par résonance magnétique; PH : pesée hydrostatique; AC : analyse chimique à partir de cadavres de porcelets; 4C : méthode à 4 compartiments; *L'IRM a été validé à l'aide de mannequins (« *phantoms* ») spécifiquement conçus pour cette fin, dont l'adiposité était connue et mesurée par pesée hydrostatique (Bauer et al. 2015). †Comme plusieurs mesures de volume sont réalisées lors d'une période de mesure, cette technologie est moins sensible aux mouvements. Cependant, l'impact que pourraient avoir les pleurs sur la précision de la mesure reste à déterminer (Demerath and Fields, 2014).

2.2 Importance du poids de naissance et autres indicateurs de croissance fœtale sur la santé de l'enfant

À la naissance, les nouveau-nés qui présentent un poids à l'une ou l'autre des deux extrémités du continuum du poids seraient particulièrement susceptibles de présenter des complications médicales. Par exemple, les nouveau-nés de faible poids sont plus à risque d'hypoglycémie et d'hypothermie que les nouveau-nés ayant un poids approprié (Doctor et al. 2001). Pour leur part, les nouveau-nés ayant un poids de naissance élevé sont plus à risque de dystocie de l'épaule et d'hypoglycémie à la naissance comparativement aux nouveau-nés de poids approprié, et leur mère est plus susceptible d'accoucher par césarienne et de souffrir d'hémorragie post-partum (Weissmann-Brenner et al. 2012).

De plus, plusieurs d'évidences tendent à montrer que le poids de naissance est également associé à la santé d'un individu à moyen-long terme. Entre autres, le poids de naissance serait positivement associé à une meilleure sensibilité à l'insuline dans la petite enfance (Bouhours-Nouet et al. 2008), à la masse maigre (Singhal et al. 2003; Eriksson et al. 2008; Kuzawa et al. 2012), à la force musculaire (Inskip et al. 2007; Ortega et al. 2009; Touwslager et al. 2013) et à la condition physique cardiorespiratoire (Ridgway et al. 2009) plus tard dans la vie. Cependant, il a été montré que chaque hausse de 100 g au niveau du poids de naissance était associée à une augmentation de 5 % du risque d'obésité durant l'enfance (n=968, âge=6 à 11 ans, OR 1.05; IC 95% 1.01-1.09) (Shi et al. 2013). Ainsi, l'association entre le poids de naissance et la santé future de l'enfant semble complexe. Toutefois, les risques de problèmes de santé métabolique à long terme semblent

encore particulièrement augmentés chez les nouveau-nés de petit et de gros poids à la naissance, tel que le suggèrent les résultats des études présentées dans les sections qui suivent.

2.2.1 Risques associés à un poids de naissance faible

Plusieurs études suggèrent que les nouveau-nés ayant un petit poids de naissance présentent un risque métabolique ultérieur accru. En effet, les enfants ayant un faible poids de naissance seraient plus à risque de présenter un gain de poids rapide en période post-natale (Ong et al. 2004) et une adiposité abdominale accrue (Ibanez et al. 2008; Carlsen et al. 2014), des facteurs de risque associés aux maladies cardio-métaboliques (Stuart et al. 2013; Borel et al. 2015; Rhéaume et al. 2014). Un faible poids de naissance serait également associé à une masse grasse plus importante à un âge plus avancé (Singhal et al. 2003), à des niveaux plus élevés de triglycérides, de protéine C-réactive et de cholestérol LDL, à une tension artérielle systolique plus élevée à l'âge adulte (Skilton et al. 2011) et à un risque supérieur d'hypertension artérielle (Bergvall et al. 2007). Finalement, les enfants ayant un petit poids de naissance présenteraient aussi une plus grande résistance à l'insuline et un niveau plus élevé de stress oxydatif durant l'enfance, comparativement aux enfants de poids approprié à la naissance (Chiavaroli et al. 2009).

2.2.2 Risques associés à un poids de naissance élevé

Les nouveau-nés macrosomes (définis par un poids de naissance >4000 g ou >90^e percentile) présenteraient un risque accru de surpoids ou d'obésité durant l'enfance, et ce après ajustement pour différents facteurs confondants dont l'âge de l'enfant et sa pratique d'activité physique (n=10 468, âge moyen = 6.0 ± 1.8 ans, OR_{garçons} 1.7; IC 95% 1.3-2.2, OR_{filles} 1.6; IC 95% 1.3-2.0) (Sparano et al. 2013). Les nouveau-nés de gros poids pour l'âge gestationnel maintiendraient d'ailleurs un IMC supérieur de l'enfance à l'âge adulte, comparativement aux nouveau-nés présentant un poids approprié, et leur risque d'obésité demeurerait doublé à l'âge adulte (Skilton et al. 2014). Comparativement aux enfants ayant un poids approprié à la naissance, les enfants ayant un poids de naissance élevé seraient plus à risque de présenter un syndrome métabolique⁶ à l'âge de 11 ans (n=175, HR 2.19; IC 95% 1.25-3.82), indépendamment de l'obésité maternelle lors de la grossesse et de la présence de diabète gestationnel (Boney et al. 2005). Une plus grande résistance à l'insuline ainsi qu'un plus haut niveau de stress oxydatif ont aussi été observés à 6-7 ans chez les enfants de gros poids comparativement aux enfants de poids approprié à la naissance (n=103) (Chiavaroli et al. 2009).

⁶ Syndrome métabolique défini par la présence de deux des facteurs suivants : obésité, hypertension, dyslipidémie ou intolérance au glucose.

2.2.3 Importance de la période prénatale vis-à-vis du risque futur d'obésité

La littérature présentée précédemment suggère clairement que le poids de naissance constitue un indicateur précoce du risque d'obésité et de problèmes cardio-métaboliques ultérieurs, les nouveau-nés de petit et de gros poids de naissance étant particulièrement à risque. Considérant que le poids de naissance est associé au risque d'obésité durant l'enfance et qu'en 2004, la prévalence de surpoids et d'obésité chez les enfants de 2 à 5 ans était de 15.2% et 6.3% au Canada (Statistique Canada 2005), la prévention et la prise en charge précoce de l'obésité infantile apparaissent comme des enjeux majeurs de santé publique. Les 1000 premiers jours de vie, qui incluent la période couvrant la grossesse et les 2 premières années de vie, ont d'ailleurs été identifiés comme un moment critique pour le développement de l'obésité infantile et donc pour le développement de stratégies préventive (Blake-Lamb et al. 2016; Woo Baidal et al. 2016). L'IMC maternel pré-grossesse est un autre facteur de risque de l'obésité infantile (Woo Baidal et al. 2016) qu'il importe de considérer, compte tenu de sa prévalence importante (Agence de la santé publique du Canada 2009; Ferraro et al. 2012; Vinturache et al. 2014). Le rapport de la Commission sur les moyens de mettre fin à l'obésité infantile (une initiative de l'OMS) paru en janvier 2016 a également reconnu l'importance de la période prénatale dans la lutte à l'obésité infantile. Ce rapport recommande ainsi la mise en place de mesures claires visant la promotion d'un mode de vie actif, d'une saine alimentation et de l'abstinence concernant l'usage de tabac, alcool et drogues avant et durant la grossesse (WHO 2016).

Dans un tel contexte, nous avons choisi d'étudier les effets de l'activité physique prénatale sur différents marqueurs de croissance fœtale mesurés à la naissance. Cette décision nous semblait justifiée par le rôle potentiel de l'activité physique maternelle sur divers facteurs de risque prénataux de l'obésité infantile, dont un gain de poids gestationnel excessif, un diabète gestationnel et un poids de naissance élevé (Woo Baidal et al. 2016). Bien que la pratique régulière d'activité physique durant la grossesse ne puisse pas contribuer directement à la prévention de l'obésité maternelle, elle pourrait éventuellement contribuer à atténuer certains de ses effets délétères, comme le gain de poids excessif ou encore le diabète gestationnel. Ainsi, il apparaît nécessaire d'évaluer les effets spécifiques de l'activité physique prénatale chez les femmes enceintes obèses.

2.3 Limite du poids de naissance comme indicateur de santé future et piste de solution

Malgré leur utilité indéniable et leur association avec de nombreux problèmes de santé, les indicateurs de croissance fœtale tels le poids de naissance et ses dérivés ne permettent pas à eux seuls d'identifier les nouveau-nés qui développeront ultimement des problèmes de santé associés à l'obésité. Même en période néonatale, la valeur prédictive des courbes de croissance pour identifier les nouveau-nés présentant des

complications à l'accouchement ou en période néonatale s'avère faible (Norris et al. 2015). Tel que discuté dans la section précédente, et particulièrement dans le cas des nouveau-nés ayant un poids de naissance élevé, un même phénotype sera tantôt associé à des issues de santé favorables, tantôt à des issues de santé défavorables. Ainsi, l'usage du poids de naissance et de ses dérivés comme seules mesures de stratification du risque de problèmes de santé d'un enfant à plus ou moins long terme apparaît insuffisant.

Une étude récente a d'ailleurs suggéré l'existence de différentes trajectoires de croissance suite à un poids de naissance élevé pour l'âge gestationnel, dépendamment des conditions maternelles prénatales (Xie et al. 2016). En comparant la croissance (score Z d'IMC) de 9 mois à 4 ans chez des enfants ayant un poids de naissance élevé pour l'âge gestationnel et exposés ou non-exposés à différents facteurs de risque⁷ durant la vie fœtale à des enfants de poids approprié à la naissance sans facteur de risque, les auteurs ont constaté que la croissance des enfants LGA non-exposés à des facteurs de risque maternels était comparable à celle des enfants du groupe de référence. À l'opposé, les enfants exposés à une combinaison de surpoids/obésité maternelle et de diabète gestationnel présentaient une croissance plus rapide et des valeurs de score Z d'IMC nettement supérieures aux enfants du groupe de référence (Xie et al. 2016).

2.3.1 La composition corporelle néonatale, un marqueur sensible aux variations du milieu intra-utérin

Devant de tels résultats, il importe de se rappeler que pour un même poids de naissance, le ratio entre la masse grasse et la masse musculaire peut varier substantiellement. Récemment, une étude a d'ailleurs observé que chez des nouveau-nés à terme et de même poids, la variation du pourcentage de gras à la naissance pouvait atteindre 15 % (Breij et al. 2015).

D'ailleurs, plusieurs études suggèrent que la masse grasse du nouveau-né est particulièrement sensible aux conditions de l'environnement intra-utérin. En effet, il a été montré que les nouveau-nés de femmes ayant un diabète gestationnel présentent une masse grasse plus importante que les nouveau-nés de mères sans diabète, même lorsque le poids de naissance est approprié pour l'âge gestationnel (Catalano et al. 2003; Friis et al. 2013). Différents marqueurs de glycémie maternelle, même en l'absence de diabète gestationnel, semblent d'ailleurs associés à l'adiposité du nouveau-né (HAPO 2009). De plus, les nouveau-nés de femmes obèses présentent une masse grasse supérieure à la naissance comparativement aux nouveau-nés de femmes de poids santé, alors que la masse maigre semble inchangée (Carlsen et al. 2014). Une autre étude a observé que la masse grasse et la masse maigre néonatales étaient toutes deux augmentées avec l'augmentation de l'IMC maternel pré-grossesse, mais l'effet sur la masse grasse semblait plus important

⁷ Les enfants LGA étaient catégorisés selon leur exposition prénatale au surpoids/obésité maternelle, à un gain de poids excessif, à un diabète gestationnel, à une combinaison de ces facteurs ou à aucun de ces facteurs.

compte tenu de l'augmentation du pourcentage adipeux qui était aussi observé (Starling et al. 2015). L'augmentation du gain de poids gestationnel ainsi que du taux de gain de poids durant la grossesse semblent produire des effets similaires à ceux de l'IMC maternel (Carlsen et al. 2014; Starling et al. 2015).

Alors qu'un excédent de masse grasse contribue au développement de l'inflammation chronique et de la résistance à l'insuline (Kahn et al. 2006), une quantité plus importante de masse maigre pourrait contribuer à prévenir l'obésité et ses complications (Brown 2014). En effet, la masse musculaire est un déterminant majeur de la dépense énergétique associée au métabolisme de base (Stiegler et al. 2006) et un des principaux acteurs du maintien de la sensibilité à l'insuline (Goodpaster et al. 1997; Srikanthan et al. 2011). Ainsi, considérant que la masse grasse peut influencer négativement le profil métabolique tandis que la masse musculaire semble l'influencer positivement, il est fort probable que la composition corporelle du nouveau-né soit un des facteurs qui pourrait nous renseigner davantage sur les risques à long terme de complications métaboliques d'un enfant (Bayol et al. 2014) et faire le lien entre différentes expositions intra-utérines et le développement ultérieur de complications métaboliques.

Puisque l'obésité maternelle, le gain de poids gestationnel et la glycémie maternelle sont tous associés à une adiposité néonatale augmentée (HAPO 2009; Friis et al. 2013; Carlsen et al. 2014; Starling et al. 2015), il est tentant d'émettre l'hypothèse que les nouveau-nés LGA exposés à ces différents facteurs de risque maternels dans l'étude de Xie et collègues aient présenté une adiposité accrue comparativement aux nouveau-nés LGA non-exposés. Cette différence d'adiposité pourrait alors expliquer les différentes trajectoires de croissance observées entre les groupes, puisque certaines études suggèrent que l'adiposité à la naissance corrèle positivement avec l'adiposité plus tard dans l'enfance (Catalano et al. 2009). Cependant, comme Xie et collègues n'ont pas effectué de mesure de composition corporelle à la naissance, une telle affirmation reste à confirmer. Néanmoins, les résultats d'une étude ayant évalué le changement de composition corporelle chez l'enfant suggèrent que le gain d'adiposité de 0 à 8 mois est plus fortement associé au risque d'obésité durant l'enfance que le gain de poids durant la même période (OR 8.0, IC 95% 1.1, 58.2 vs OR 4.8, IC 95% 1.1, 21.5 pour le gain d'adiposité et de poids total, respectivement) (Koontz et al. 2014), ce qui illustre le potentiel de la composition corporelle dans la détection précoce des enfants à risque d'obésité.

L'utilité des mesures de composition corporelle est d'ailleurs clairement reconnue chez les adultes. Tout comme l'IMC identifie à tort certains individus en surpoids ou obèses comme étant en piètre santé métabolique, et certains individus ayant un poids sain comme étant en bonne santé métabolique (Tomiyama et al. 2016), il semble plus que plausible que certains nouveau-nés de faible et de gros poids soient en parfaite santé, métaboliquement parlant, et que d'autres nouveau-nés considérés comme normaux sur la base de leur poids soient pourtant prédisposés à développer des complications métaboliques à plus ou moins long terme.

Les conditions prénatales, telles que suggérées par les résultats de Xie et collègues, et la composition corporelle du nouveau-né pourraient donc s'avérer de précieux alliés dans l'identification des nouveau-nés susceptibles de développer des complications métaboliques.

2.3.2 Composition corporelle et métabolisme: évidences chez l'animal

Plusieurs études chez l'animal tendent à montrer que même en l'absence de changement au niveau du poids de naissance, des altérations au niveau de la composition corporelle ou du métabolisme énergétique de la progéniture peuvent être présentes en réponse à diverses conditions prénatales. Par exemple, plusieurs études chez le rat rapportent que l'exposition à l'obésité maternelle n'augmente pas significativement le poids des petits à la naissance ou même plus tard dans la vie (Shankar et al. 2008; Shankar et al. 2010; Desai et al. 2014). En revanche, une augmentation de l'adiposité peut être observée chez les petits exposés à l'obésité maternelle, comparativement aux petits ayant une mère de poids santé (Desai et al. 2014). Ce phénomène d'adiposité accrue à la naissance est d'ailleurs observé chez l'humain (HAPO 2009; Friis et al. 2013; Carlsen et al. 2014; Starling et al. 2015).

En plus des altérations au niveau de l'adiposité néonatale, il semble que l'obésité maternelle pourrait également affecter le développement musculaire des petits. Chez des ratons exposés à l'obésité maternelle (induite via une diète « cafétéria »), la surface transversale et le nombre de fibres musculaires du muscle semi-tendineux⁸ étaient réduits de 25 et 20% au moment du sevrage, respectivement, comparativement aux ratons non-exposés à l'obésité maternelle. Ces altérations musculaires étaient présentes malgré une absence de différence au niveau du poids corporel, du poids du muscle gastrocnémien⁹ à la naissance et du taux de croissance postnatale (Bayol et al. 2005). De tels résultats sont d'autant plus frappants qu'une restriction calorique sévère durant la grossesse n'a pas diminué le nombre de fibres musculaires chez les ratons (Bayol et al. 2004). Comme le nombre de fibres musculaires est relativement fixé chez ces animaux au moment du sevrage (Rayne et al. 1975), cette hypoplasie musculaire et ses conséquences métaboliques pourraient être maintenues jusqu'à l'âge adulte. D'ailleurs, les niveaux d'ARN messager de la protéine PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), un marqueur de prolifération cellulaire, étaient également réduits dans le muscle gastrocnémien chez les ratons exposés à l'obésité maternelle et corrélaient avec le nombre de noyaux dans les cellules musculaires, suggérant que le potentiel de croissance musculaire pourrait être réduit à long terme. La même équipe a également montré qu'une diète obésogène maternelle entraînait des déficits permanents en termes de force musculaire chez la progéniture à 10 semaines de vie, et ce, indépendamment de la diète des petits après le sevrage (Bayol et al. 2009). Les travaux de Bayol et collègues suggèrent donc que chez

⁸ Muscle de la cuisse.

⁹ Muscle du mollet.

l'animal, l'obésité maternelle pourrait avoir des conséquences plus désastreuses que la sous-alimentation au niveau du développement musculaire de la progéniture. Ces altérations du développement et de la fonction métabolique musculaires pourraient constituer un mécanisme par lequel l'obésité maternelle augmente le risque d'obésité et de problèmes métaboliques chez l'enfant.

D'autres études suggèrent également que l'obésité maternelle pourrait induire des altérations au niveau du métabolisme musculaire. À l'aide d'un modèle de brebis enceintes, Zhu et collègues (Zhu et al. 2008) ont montré que l'obésité maternelle entraînait une réduction de la densité des fibres musculaires chez le fœtus à la mi-grossesse. De plus, les niveaux d'ARN messager de la protéine PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) dans le muscle semi-tendineux des fœtus étaient augmentés, suggérant une adipogenèse accrue. Parallèlement, les protéines MYOD (*myogenic differentiation*) et myogénine, deux facteurs de transcription ayant un rôle majeur dans la myogenèse, ainsi que leurs niveaux d'ARN messager, étaient diminués à la mi-grossesse dans le muscle squelettique des fœtus exposés à l'obésité maternelle (Tong et al. 2009). Ces mêmes auteurs ont par la suite montré des résultats similaires dans le muscle fœtal en fin de grossesse en réponse à l'obésité maternelle. Les fœtus exposés à l'obésité maternelle présentaient toujours une augmentation de l'expression de PPAR- γ dans le muscle squelettique, ainsi que des signes de résistance à l'insuline au niveau musculaire, une diminution du nombre relatif de fibres musculaires et une augmentation du nombre d'adipocytes intramusculaires (Yan et al. 2010). Ces altérations au niveau du développement musculaire durant la vie fœtale semblaient d'ailleurs persister après la naissance. En effet, à 22 mois, la progéniture exposée à l'obésité maternelle présentait une adiposité et une fibrose intramusculaires plus importantes que la progéniture non-exposée à l'obésité maternelle (Yan et al. 2011). De plus, la progéniture exposée à l'obésité maternelle présentait des altérations au niveau de la voie de signalisation de l'insuline et une augmentation des réponses inflammatoires dans le muscle squelettique (Yan et al. 2011).

Étant donné que les adipocytes et les myocytes ont un précurseur commun, les cellules souches mésenchymateuses (Pittenger et al. 1999), et que la myogenèse et l'adipogenèse semblent pouvoir s'inhiber mutuellement (Artaza et al. 2005; Shang et al. 2007), l'ensemble des résultats présentés dans les paragraphes précédents suggère fortement que certains stimuli comme l'obésité maternelle, et l'inflammation qui y est associée, pourraient favoriser l'adipogenèse au détriment de la myogenèse durant la vie fœtale, avec de possibles conséquences à long terme. De telles altérations métaboliques et histologiques au niveau du muscle squelettique chez le fœtus et le nouveau-né humain en réponse à l'obésité maternelle ou à d'autres stimuli prénataux sous-optimaux restent néanmoins à confirmer. Or, d'un point de vue éthique, la réalisation de telles études chez l'humain s'avérerait extrêmement difficile, voire impossible. C'est pourquoi d'autres approches moins invasives doivent être envisagées. Une étude approfondie des effets de différents stimuli prénataux sur la composition corporelle néonatale, combinée ou non à l'étude de divers marqueurs sanguins,

pourrait constituer un point de départ intéressant. Les résultats provenant d'une étude américaine abondent d'ailleurs en ce sens. En effet, Boyle et collègues ont récemment montré que les cellules souches mésenchymateuses provenant du sang de cordon des enfants de mères obèses présentaient un potentiel d'adipogenèse augmenté par rapport à celle des enfants de mères ayant un IMC normal (Boyle et al. 2016). De plus, dans les cellules différenciées (par une adipogenèse induite), le niveau de coloration par « Oil Red O » corrélait positivement avec le pourcentage de masse grasse des enfants, suggérant que le potentiel d'adipogenèse augmenté des cellules souches mésenchymateuses des enfants de mères obèses pourrait être un des mécanismes expliquant l'adiposité accrue de ces enfants à la naissance.

Dans le contexte actuel de l'épidémie d'obésité infantile, où la mise en œuvre d'interventions visant à optimiser la croissance fœtale et post-natale devient nécessaire, la mesure de la composition corporelle du nouveau-né apparaît comme essentielle, puisqu'une absence de différence au niveau du poids de naissance en réponse à une intervention ne signifie pas nécessairement une absence de changement en termes de composition corporelle. Par ailleurs, les conséquences métaboliques d'un changement au niveau de la masse grasse comparativement au changement d'une quantité égale de masse maigre sont possiblement bien différentes. Ainsi, une évaluation adéquate de la composition corporelle, en plus de la mesure du poids de naissance, permettrait ultimement une meilleure prise en charge des nouveau-nés susceptibles de développer des complications métaboliques à plus ou moins long terme.

2.4 Résumé

Dans le présent chapitre, un résumé des différents paramètres qui modulent la croissance fœtale a été présenté. La définition des différentes mesures anthropométriques couramment prises à la naissance pour évaluer la croissance fœtale a également été abordée, et les différentes méthodes de mesure de la composition corporelle néonatale ont été abordées. L'importance du poids de naissance et des mesures qui y sont associées en tant qu'indicateurs de santé future a également été mise en évidence.

Les nouveau-nés de faible et de gros poids à la naissance semblent présenter un risque cardio-métabolique accru par rapport aux nouveau-nés ayant un poids approprié. Néanmoins, le poids de naissance et les mesures qui en découlent ont également des limites, puisque le poids de naissance constitue une mesure composite qui ne permet pas de distinguer la contribution de la masse grasse et de la masse maigre.

Devant les nombreuses évidences provenant de modèles animaux suggérant des altérations plus subtiles que de simples changements au niveau du poids en réponse à une exposition à l'obésité maternelle, il a été proposé que l'étude de la composition corporelle néonatale pourrait ultimement aider à identifier les nouveau-nés les plus à risque de complications de santé à long terme. L'identification des facteurs suggestifs d'un

risque accru de problèmes de santé chez le nouveau-né apparaît nécessaire afin de permettre une utilisation judicieuse des ressources et un suivi approprié et optimal pour les enfants à haut risque.

Chapitre 3. Effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale et le devenir de l'enfant

Devant l'importance de la période prénatale et de la croissance fœtale vis-à-vis de la santé à long terme de l'enfant, l'identification et la mise en place d'interventions efficaces permettant une prise en charge prénatale du risque cardio-métabolique sont nécessaires. Que ce soit dans le but de freiner la progression de l'épidémie d'obésité et de ses conditions associées ou bien d'optimiser la santé des nouveau-nés les plus à risque de problèmes de santé de toute sorte, une meilleure compréhension des déterminants prénataux et postnataux de la santé s'avère essentielle.

En tant que comportement modifiable ayant le potentiel de modifier les facteurs de risque de l'obésité infantile, l'activité physique prénatale pourrait constituer une voie d'intervention intéressante. De nombreuses études ont donc tenté de caractériser et de quantifier l'effet de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale et de l'enfant, et particulièrement sur le poids du nouveau-né. Néanmoins, tel que suggéré par les résultats plutôt divergents de ces études, il est toujours difficile d'émettre des conclusions claires quant au potentiel de l'activité physique maternelle à optimiser la croissance fœtale et la santé de l'enfant.

3.1 Effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale

3.1.1 Poids de naissance

La combinaison des résultats des différentes études randomisées portant sur l'effet de l'activité physique durant la grossesse sur le poids du nouveau-né suggère une légère diminution du poids de naissance avec l'exercice physique maternel. En effet, les 3 dernières méta-analyses recensant ces études ont montré que la pratique d'activité physique maternelle diminuait significativement le poids du nouveau-né, comparativement aux soins standards (Thangaratinam et al. 2012; Wiebe et al. 2015; Sanabria-Martinez et al. 2015b). Bien que les interventions incluses dans ces méta-analyses étaient plutôt variables en termes de volume, d'intensité et de type d'activité physique, aucune analyse par type, volume ou intensité d'activité physique n'a été présentée. Ainsi, les effets spécifiques de différentes prescriptions d'exercice ne sont pas connus.

La plus extensive de ces 3 méta-analyses, regroupant les résultats de 28 interventions d'activité physique supervisée¹⁰, a montré une réduction du poids de naissance de 30.60 g (IC 95% -56.83, -4.37, n=5322) avec

¹⁰ Définie par un minimum d'une séance d'exercice réalisée en présence du personnel de l'étude par période de 2 semaines tout au long du programme.

la pratique d'activité physique, comparativement aux soins standards (Wiebe et al. 2015). Cet effet n'a cependant pas été observé dans les sous-analyses considérant uniquement les études ayant recruté des femmes en surpoids ou obèses. Le faible nombre d'études ciblant cette population (n=3) et des problèmes d'adhérence à la prescription d'exercice dans ces études pourraient expliquer ce résultat. D'ailleurs, lorsque prises individuellement, la majorité des études incluses dans cette méta-analyse (et dans les 2 autres) n'observent pas de différence significative au niveau du poids de naissance avec la pratique d'activité physique, bien que plusieurs résultats tendent néanmoins vers une réduction du poids de naissance avec l'exercice maternel. Toutefois, une augmentation du poids de naissance avec la pratique d'exercice a aussi été rapportée (Clapp et al. 2000). En effet, chez des femmes préalablement inactives, un programme d'exercice d'intensité modérée réalisé 3 à 5 fois/semaine à partir de la 8^e semaine de grossesse a entraîné une augmentation du poids chez les nouveau-nés du groupe avec exercice, comparativement au groupe témoin (Clapp et al. 2000). Clapp et collègues ont également observé des profils de croissance fœtale différents chez 3 groupes de femmes soumises aléatoirement à différents régimes d'activité physique d'intensité modérée¹¹ durant la grossesse (Clapp et al. 2002). Notamment, les auteurs ont constaté un poids de naissance et une adiposité augmentés chez les nouveau-nés de femmes ayant diminué leur volume d'exercice à partir de la mi-grossesse jusqu'à l'accouchement, comparativement aux femmes ayant maintenu ou augmenté leur volume d'activité physique durant la même période.

Ainsi, il apparaît fort probable que les effets de l'activité physique maternelle sur le poids de naissance varient en fonction des caractéristiques maternelles et des différentes caractéristiques de l'activité physique, notamment l'intensité, le type, le volume d'activité physique et le moment de la grossesse où l'activité physique est réalisée (Clapp et al. 1990; Clapp et al. 2000; Clapp et al. 2002; Clapp 2006). Il n'est donc pas surprenant de constater que l'effet globalement observé semble minime (~ -30 g), puisque l'on évalue l'effet combiné de différents stimuli d'activité physique susceptibles d'influencer différemment la croissance fœtale. Afin de pouvoir juger adéquatement de l'ampleur des effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale, plusieurs paramètres devront être pris en considération et les effets de différents volumes et intensités d'activité physique devront donc être investigués.

3.1.2 Risque de petit et gros poids de naissance pour l'âge gestationnel

Devant la diminution du poids de naissance qui est observée avec l'exercice maternel, il serait plausible d'observer une augmentation du risque de faible poids à la naissance et une diminution du risque de gros poids à la naissance. Cependant, contrairement aux effets de la cigarette, qui se font sentir sur l'ensemble de la distribution du poids de naissance (Meyer 1978), les effets de l'activité physique maternelle semblent plutôt

¹¹ Définie par un exercice réalisé à 55-60% de la VO₂max mesurée en période pré-grossesse.

suggérer une normalisation du poids de naissance. En effet, en ce qui concerne le risque de donner naissance à un nouveau-né de petit poids pour l'âge gestationnel, les données provenant des études randomisées suggèrent que la pratique d'activité physique maternelle n'augmente pas le risque de faible poids à la naissance (OR 1.02; IC 95% 0.72, 1.46, 11 études, n=2183, (Wiebe et al. 2015)), bien que certaines études observationnelles aient observé un risque accru de faible poids de naissance ou de petit poids pour l'âge gestationnel chez des femmes très actives¹² (Clapp et al. 1984; Bell et al. 1995; Campbell et al. 2001; Harrod et al. 2014a). La question du volume et/ou de l'intensité de l'activité physique pourrait donc être déterminante ici, puisque les interventions, visant habituellement un volume et une intensité d'activité physique modérés, ne suggèrent pas d'augmentation du risque de faible poids de naissance avec l'exercice.

Du côté du risque de donner naissance à des nouveau-nés de poids élevé à la naissance, l'activité physique maternelle semble effectivement exercer un effet protecteur sur le risque de poids de naissance élevé. En effet, en colligeant les données provenant des études randomisées portant sur des interventions d'activité physique durant la grossesse, Wiebe et collègues ont montré une diminution du risque de poids naissance élevé avec la pratique d'activité physique (OR 0.69; IC 95% 0.55, 0.86, 18 études, n=3982) (Wiebe et al. 2015). Une étude randomisée récente de grande envergure (n=765) a d'ailleurs fourni un appui supplémentaire à ces résultats en établissant qu'un programme d'activité physique supervisée débuté aux alentours de 10 semaines de grossesse et poursuivi jusqu'à l'accouchement diminuait le risque de macrosomie fœtale (1.8 vs 4.7 % dans les groupes exercice et contrôle, p=0.03) sans augmenter le risque de faible poids de naissance (4.2 vs 6.5 % dans les groupes exercice et contrôle, p=0.15) (Barakat et al. 2015).

3.1.3 Composition corporelle du nouveau-né

Comparativement au poids de naissance et au risque de faible et de gros poids de naissance, un nombre beaucoup plus restreint d'études (n=7) se sont intéressées à évaluer la composition corporelle du nouveau-né en réponse à l'exercice maternel. Parmi les études répertoriées, Clapp et collègues ont observé une augmentation de la masse maigre et de la masse grasse dans des proportions similaires chez les nouveau-nés de femmes préalablement sédentaires soumises de façon aléatoire à un entraînement modéré¹³ à partir de la 8^e semaine de grossesse, comparativement aux nouveau-nés du groupe témoin (n=46) (Clapp et al. 2000). Malgré une augmentation significative de la masse maigre chez les nouveau-nés du groupe avec exercice, le pourcentage de gras ne différait pas entre les groupes. À l'opposé, Hopkins et collègues ont noté

¹² Maintien d'un minimum de 3 séances d'au moins 30 min/semaine à au moins 50% de la fréquence cardiaque maximale estimée tout au long de la grossesse (Clapp et al. 1984); 5 à 7 séances d'au moins 30 min/semaine à au moins 50% de la fréquence cardiaque maximale estimée jusqu'à au moins 25 semaines de grossesse (Bell et al. 1995); minimum de 5 séances d'exercice « structuré » (i.e. visant à améliorer sa condition physique) par semaine durant le 3^e trimestre (Campbell et al. 2001); quartile le plus élevé de dépense énergétique totale au 3^e trimestre (Harrod et al. 2014).

¹³ Défini par 3-5 séances de 20 min/sem à 55-60% de la capacité aérobie maximale mesurée avant la grossesse

une diminution proportionnelle de la masse grasse et de la masse maigre chez les nouveau-nés de femmes nullipares randomisées à un entraînement modéré¹⁴ à partir de la 20^e semaine de grossesse (Hopkins et al. 2010). Dans cette étude (n=84), le pourcentage de gras des nouveau-nés ne différait pas non plus entre les groupes avec ou sans exercice. Chez des femmes préalablement actives (n=80) randomisées à 3 programmes d'entraînement différents¹⁵, une augmentation de la masse grasse, de la masse maigre et du pourcentage de gras du nouveau-né a été observée en réponse à une diminution du volume d'activité physique maternel à la mi-grossesse, comparativement au maintien ou à l'augmentation du volume d'activité physique à la mi-grossesse (Clapp et al. 2002).

Dans le cadre d'une étude observationnelle, Clapp et Capeless ont aussi montré que chez des femmes très actives et en bonne condition physique (i.e. athlètes récréatives), la poursuite d'un entraînement vigoureux durant la grossesse ($\geq 50\%$ du volume d'entraînement pré-grossesse¹⁶) est associée à une diminution de la masse grasse et du pourcentage de gras chez les nouveau-nés, comparativement à l'arrêt ou à une diminution importante du volume d'activité physique durant la grossesse (Clapp and Capeless 1990). Plus récemment, Harrod et al. ont pour leur part évalué l'association entre la pratique d'activité physique durant la grossesse et la composition corporelle du nouveau-né dans une cohorte de 826 paires mère-enfant (Harrod et al. 2014a). Une diminution significative de 41.1 g au niveau de la masse grasse des nouveau-nés des mères ayant la plus grande dépense énergétique totale auto-rapportée en fin de grossesse a été observée, comparativement aux nouveau-nés des mères les moins actives. La masse maigre des nouveau-nés n'était cependant pas affectée de manière significative dans cette étude. Bref, ici encore, les effets de l'activité physique maternelle sur le ratio masse grasse/masse maigre du nouveau-né semblent dépendre des caractéristiques de l'exercice réalisé par la mère.

Finalement, seulement trois études évaluant l'effet de l'activité physique prénatale sur la santé osseuse du nouveau-né ont pu être identifiées. Toutes trois ont eu recours à la méthode d'imagerie par DEXA. La première étude (n=145), réalisée par Godfrey et collaborateurs, rapportait une diminution significative du contenu minéral osseux et de la densité osseuse totale du nouveau-né (<13 jours de vie, médiane 2 jours) avec l'augmentation de la vitesse de marche de la mère auto-rapportée en fin de grossesse, indépendamment de plusieurs facteurs confondants (Godfrey et al. 2001). La deuxième étude, réalisée par la même équipe, a

¹⁴ Défini par un maximum de 5 séances de 40 min/sem à 65% de la capacité aérobie maximale estimée

¹⁵ Programme avec diminution : 5 séances de 60 min/sem jusqu'à la 20^e semaine puis diminution à 5 séances de 20 min/sem jusqu'à l'accouchement; programme avec maintien : 5 séances de 40 min/sem durant toute la grossesse; programme avec augmentation : 5 séances de 20 min/sem jusqu'à la 20^e semaine puis diminution à 5 séances de 60 min/sem jusqu'à l'accouchement

¹⁶ Correspondant à une distance de course de 16-68 km par semaine ou une fréquence de 3-11 séances de danse aérobie par semaine avant la grossesse à une intensité de 51 à 90% de la capacité maximale. En moyenne les participantes ont maintenu un volume équivalent à 67-69% de leur volume d'entraînement pré-grossesse.

corroboré les résultats concernant l'association entre la vitesse de marche auto-rapportée et le contenu minéral osseux du nouveau-né (<14 jours de vie, médiane 5 jours) dans une cohorte incluant 841 duos mère-enfant (Harvey et al. 2010). La dernière étude, un essai randomisé réalisé par Hopkins et collègues, n'a cependant pas montré de différence entre les groupes exercice et contrôle au niveau de la densité osseuse des nouveau-nés (à 17 ± 4 jours de vie) suite à une intervention d'activité physique de 15 semaines débutée à la 20^e semaine de la grossesse (n=84) (Hopkins et al. 2010). Comme il s'agit de la seule étude ayant évalué l'effet d'une intervention d'activité physique durant la grossesse sur la densité osseuse du nouveau-né et comme les autres études disponibles reposent sur des mesures d'activité physique auto-rapportées ne permettant pas de quantifier l'effet observé, d'autres études sont absolument nécessaires afin de clarifier l'impact de différents types, intensités et volumes d'activité physique maternelle sur la santé osseuse du nouveau-né.

3.1.4 Constats face à nos connaissances des effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale

En somme, compte tenu du faible nombre d'études ayant évalué les effets de l'activité physique maternelle sur les divers constituants du poids de naissance (masse grasse, masse maigre, masse osseuse et pourcentage adipeux), on ignore comment la diminution du poids de naissance observée dans les méta-analyses se traduit au niveau de la composition corporelle. Tout comme dans le cas du poids de naissance, les caractéristiques de l'activité physique auront sans doute un rôle majeur à jouer. De plus, nous ignorons si les effets de l'activité physique sur la croissance fœtale varient en fonction de certaines caractéristiques de la population étudiée, du type d'étude et du devis de recherche. Par ailleurs, comme la majorité des études se limitent à l'évaluation des femmes enceintes sans complication, on connaît très peu l'influence que pourrait avoir la pratique d'activité physique sur la croissance fœtale chez les femmes qui développent des complications en cours de grossesse. Les données issues de la cohorte Oméga suggèrent d'ailleurs que l'effet de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale pourrait varier en fonction de l'IMC maternel, tel que suggéré par l'absence d'association entre l'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né chez les femmes en surpoids ou obèses (Badon et al. 2016). Comme relativement peu d'études se sont concentrées sur cette population particulière, on ne peut toujours pas confirmer ou infirmer le potentiel de l'activité physique à contrecarrer certains effets délétères de l'obésité maternelle sur la croissance fœtale. Certains travaux, dont ceux de Leiferman (Leiferman et al. 2003) et de Clapp et collègues (Clapp and Capeless 1990; Clapp et al. 2000; Clapp et al. 2002), suggèrent également que les antécédents d'activité physique des femmes enceintes pourraient aussi influencer les réponses physiologiques maternelles à l'activité physique ainsi que la croissance fœtale.

Par ailleurs, la signification à long terme d'une modification de la composition corporelle néonatale demeure méconnue. Une diminution de la masse grasse chez le nouveau-né exposé à un environnement obésogène (par exemple, en présence de diabète gestationnel ou d'obésité maternelle) pourrait être souhaitable afin d'améliorer son profil métabolique à long terme, alors qu'une telle diminution pourrait être problématique pour le nouveau-né présentant un retard de croissance. En ce qui concerne la masse maigre et la masse osseuse du nouveau-né, très peu d'études nous permettent de juger des effets de l'activité physique maternelle sur ces paramètres. Néanmoins, si les effets observés dans quelques études sont confirmés, les conséquences à long terme d'une diminution de la masse maigre et de la masse osseuse apparaissent intuitivement comme potentiellement néfastes, étant donné l'importance métabolique de la masse maigre (Goodpaster et al. 1997; Stiegler and Cunliffe 2006; Srikanthan and Karlamangla 2011) et l'importance de la masse osseuse quant au risque de fracture (Clark et al. 2006). Ainsi, une étude approfondie des effets à long terme de l'exercice maternel, tenant compte des caractéristiques maternelles et du stimulus considéré, sur la croissance et le métabolisme de l'enfant sera nécessaire pour répondre à ces questions et pour parfaire les recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse. Avant d'aborder ce thème important, un survol des mécanismes physiologiques pouvant expliquer la relation entre l'activité physique maternelle et la croissance fœtale sera présenté.

3.2 Mécanismes potentiels pouvant expliquer les effets de l'activité physique sur la croissance fœtale

Plusieurs mécanismes et hypothèses ont été proposés pour expliquer les effets de l'activité physique sur la croissance fœtale. Comme différents stimuli d'activité physique génèrent différentes réponses physiologiques, une meilleure connaissance de ces mécanismes permet de mieux comprendre comment et pourquoi différentes études observent des effets différents en réponse à l'exercice maternel. Ces mécanismes, résumés dans la Figure 4, seront abordés dans la section suivante. Bien que certains de ces mécanismes puissent s'influencer entre eux (par exemple, le débit sanguin (Salavati et al. 2016), le gain de poids (Friis et al. 2013) et le milieu hormonal (Fowden et al. 2015) peuvent tous influencer la croissance et la fonction placentaires), l'emphase a été mise sur les mécanismes par lesquels l'activité physique pourrait influencer la croissance fœtale.

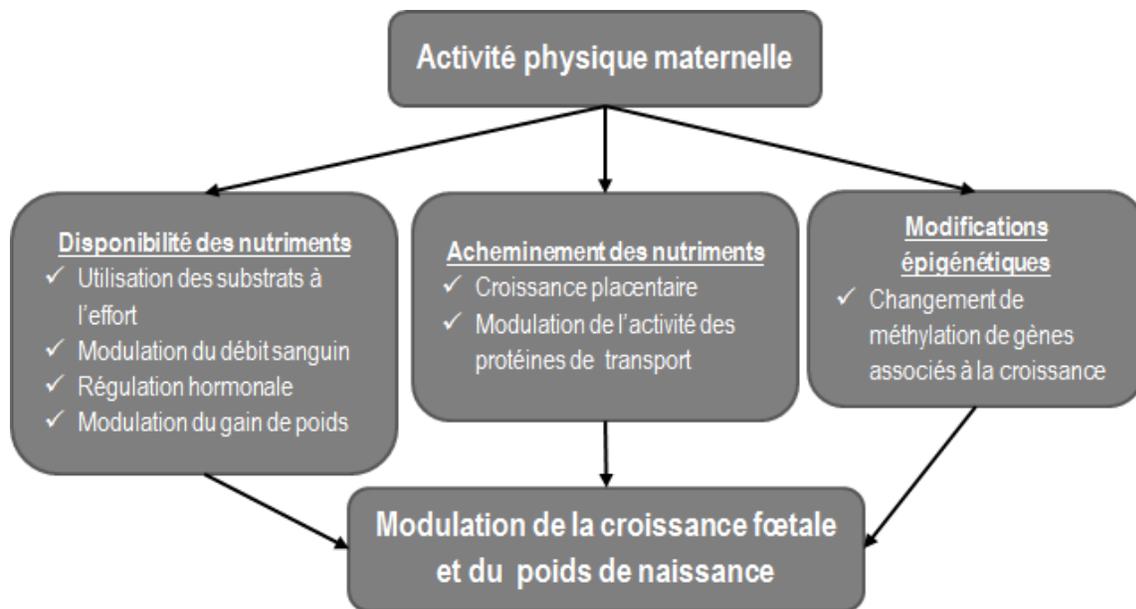


Figure 4. Mécanismes expliquant les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale

3.2.1. Activité physique et disponibilité des nutriments pour le fœtus

Un des mécanismes reconnus par lequel l'activité physique maternelle pourrait moduler la croissance fœtale concerne la disponibilité des nutriments et de l'oxygène pour le fœtus, qui dépend du débit sanguin vers le fœtus et de la quantité de substrats dans le sang maternel (Clapp 2006). D'une part, pour accommoder les besoins énergétiques accrus des muscles squelettiques lors d'un effort physique, le débit sanguin est redistribué vers ces derniers, ce qui entraîne une diminution du débit sanguin utéroplacentaire durant la grossesse (Erkkola et al. 1992; Salvesen et al. 2012; Szymanski and Satin 2012b). Parallèlement à cette diminution du débit sanguin vers le fœtus avec l'activité physique aiguë, la disponibilité du glucose pour le fœtus est également réduite, étant donné l'utilisation plus importante du glucose par les muscles actifs (Richter et al. 2013). L'activité physique maternelle d'intensité modérée à vigoureuse serait également inversement associée aux niveaux de triglycérides maternels en fin de grossesse chez des femmes en surpoids ou obèses (van Poppel et al. 2013). Chez les femmes ayant un indice de masse corporelle pré-grossesse égal ou supérieur à 25 kg/m², les niveaux de triglycérides maternels sont d'ailleurs positivement associés au score Z du poids naissance chez le nouveau-né (Mudd et al. 2015). Hopkins et collègues ont également montré que les niveaux d'acides gras libres maternels tendaient à être inférieurs en fin de grossesse dans le groupe avec exercice, comparativement au groupe témoin, suite à une intervention d'activité physique de 15 semaines à partir de la mi-grossesse (Hopkins et al. 2011). Des niveaux supérieurs

d'acides gras libres en fin de grossesse ont d'ailleurs été associés à un poids de naissance plus élevé, indépendamment de l'IMC maternel (Crume et al. 2015).

Cette diminution transitoire de l'apport sanguin vers le fœtus et de la quantité de nutriments disponibles variera dans une mesure plus ou moins grande selon l'intensité et la durée de l'exercice (Erkkola et al. 1992; Soutanakis et al. 1996; Bessinger et al. 2002; Ruchat et al. 2012b; Salvesen et al. 2012; Szymanski and Satin 2012b). Si elle n'est pas compensée par une prise alimentaire augmentée ou par d'autres mécanismes, cette diminution de l'apport en nutriments vers le fœtus pourrait expliquer la diminution du poids qui est observée avec la pratique d'activité physique maternelle dans les méta-analyses. Cependant, il a été proposé que d'autres adaptations physiologiques associées à la grossesse, soit l'augmentation du débit cardiaque, du volume sanguin et du volume placentaire, seraient améliorées en réponse à une exposition chronique à l'exercice durant la grossesse (Pivarnik et al. 1994; Wolfe et al. 1999; Clapp 2003; Clapp 2006). Ces adaptations auraient comme résultat d'augmenter l'apport en oxygène et en nutriments au fœtus au repos chez les femmes régulièrement actives et pourraient donc contrebalancer les effets d'une diminution transitoire des substrats engendrée par des épisodes d'effort physique sur la croissance fœtale, du moins chez les femmes en bonne santé et bien alimentées. Cette possible surcompensation pourrait donc expliquer pourquoi certaines études observent que la croissance fœtale est stimulée par la pratique d'activité physique maternelle. Néanmoins, aucune différence au niveau des mesures de débit sanguin vers le fœtus n'a été observée avec la pratique régulière d'activité physique durant la grossesse dans le cadre d'un essai randomisé (de Oliveria Melo et al. 2012) et cette hypothèse demeure donc à confirmer. Par ailleurs, au-delà d'un certain volume d'exercice, il est possible que de telles adaptations ne soient plus suffisantes et qu'une diminution de poids soit tout de même observée chez le nouveau-né.

En plus d'un effet direct sur la disponibilité des nutriments, certaines études ont également montré que l'activité physique pouvait être associée à une meilleure sensibilité à l'insuline et à une meilleure réponse insulinaire lors d'un test de tolérance au glucose chez les femmes enceintes (Pomeroy et al. 2013; van Poppel et al. 2013). Ceci pourrait contribuer à maintenir la glycémie maternelle dans les limites de la normale et pourrait potentiellement prévenir une croissance fœtale excessive. Bien que la résistance à l'insuline soit un phénomène physiologique normal durant la grossesse (Catalano et al. 1993), une trop grande résistance à l'insuline non traitée pourrait mener à une surabondance de glucose pour le fœtus et donc à un risque plus élevé de macrosomie et d'adiposité élevée (Metzger et al. 2008; HAPO 2009). Par ailleurs, chez des femmes avec diabète gestationnel, la pratique d'activité physique de résistance combinée à une intervention nutritionnelle à partir de la 29^e semaine de grossesse (n=32) permettrait de diminuer la quantité d'insuline requise (0.22 ± 0.2 unité/kg vs 0.48 ± 0.3 unité/kg, $p < 0.05$), en plus d'augmenter le délai entre le moment du diagnostic de diabète gestationnel et le début de l'utilisation de l'insuline (3.71 ± 3.1 semaines vs 1.11 ± 0.8

semaines, $p < 0.05$), comparativement à un traitement par diète seulement (Brankston et al. 2004). De plus, ce type d'intervention combinée pourrait également diminuer le nombre de femmes nécessitant un traitement à l'insuline (7 vs 18 femmes, $p = 0.005$, $n = 64$) et augmenter le pourcentage de temps passé dans la zone de glycémie cible ($63 \pm 30\%$ versus $41 \pm 31\%$, $p = 0.006$) (de Barros et al. 2010). Plus récemment, Halse et collaborateurs (Halse et al. 2014b) ont montré qu'un entraînement cardiovasculaire améliorait la glycémie postprandiale moyenne chez les femmes ne nécessitant pas de traitement à l'insuline ($n = 18$ par groupe). Bref, l'activité physique maternelle pourrait réduire le risque d'exposition du fœtus à l'environnement néfaste associé au diabète gestationnel et favoriser une croissance fœtale plus adéquate chez les nouveau-nés qui y sont exposés, via une amélioration de la régulation glycémique maternelle.

D'autres marqueurs métaboliques possiblement associés à la croissance fœtale semblent également modulés par l'exercice maternel. Hopkins et collègues ont observé une diminution de la concentration des hormones IGF-1 et IGF-2 dans le sang de cordon en réponse à un programme d'exercice débuté à la 20^e semaine de grossesse (Hopkins et al. 2010). Ces hormones semblent contribuer de façon importante à la croissance fœtale (Gluckman and Pinal 2003), et plusieurs études ont montré que les niveaux d'IGF-1 sont positivement corrélés avec le poids de naissance (Lo et al. 2002; Vatten et al. 2002) et l'adiposité du nouveau-né (Carlsen et al. 2015; Kadakia et al. 2016). Les nouveau-nés du groupe avec exercice présentaient d'ailleurs un poids de naissance plus faible que les nouveau-nés du groupe témoin, après ajustement pour le sexe et l'âge gestationnel à l'accouchement. Ces observations suggèrent que l'exercice maternel, en diminuant la disponibilité des nutriments pour le fœtus, pourrait induire une diminution des niveaux d'IGF-1 et d'IGF-2 au niveau fœtal, ce qui diminuerait le risque de croissance excessive.

Finalement, l'activité physique pourrait moduler la croissance fœtale indirectement via un effet sur le gain de poids, un déterminant majeur de la croissance fœtale qui reflète l'état nutritionnel de la femme enceinte et indirectement l'abondance de nutriments disponibles pour le fœtus. Tel que mentionné dans le chapitre 1, l'activité physique maternelle permettrait aux femmes actives de limiter leur gain de poids (effet moyen -1.1 kg, IC 95% $-1.5, -0.6$, méta-analyse de 20 études, $n = 3527$, $p < 0.0001$ (Wiebe et al. 2015)), ce qui pourrait contribuer à limiter la croissance fœtale.

3.2.2 Activité physique et acheminement des nutriments vers le fœtus : rôle du placenta

Avant de se rendre au fœtus, les nutriments provenant de la circulation maternelle doivent transiter par le placenta, qui en assure le transfert. À cet égard, le placenta joue un rôle central dans la croissance fœtale (Brett et al. 2014), et l'activité physique semble pouvoir influencer sa capacité à transférer les nutriments au fœtus.

D'abord, la croissance placentaire serait sensible à différents stimuli d'activité physique (Clapp 2003; Clapp 2006). Chez des femmes préalablement sédentaires, débuter un programme d'exercice de volume et intensité modérés en début de grossesse et le poursuivre jusqu'à terme semble stimuler la croissance et la fonction placentaires (Clapp et al. 2000). Chez des femmes préalablement actives, maintenir des niveaux modérés d'activité physique tout au long de la grossesse semble aussi stimuler la croissance et la fonction placentaires (Jackson et al. 1995; Bergmann et al. 2004), et encore davantage si l'activité physique est réduite à partir de la 2^e moitié de la grossesse (Clapp et al. 2002). Cependant, augmenter davantage les niveaux d'activité physique durant la 2^e moitié de la grossesse réduirait la croissance placentaire et parallèlement la croissance fœtale (Clapp et al. 2002). Ainsi, en modulant la croissance du placenta, l'activité physique maternelle pourrait influencer indirectement sa capacité de transport.

Ensuite, certaines études suggèrent que l'activité physique maternelle pourrait moduler l'activité des transporteurs membranaires des différents nutriments vers le fœtus. Ainsi, il a été montré que l'activité des transporteurs membranaires du système A¹⁷, qui sont responsables du transport des acides aminés, était plus faible dans le placenta des femmes qui rapportaient pratiquer des activités physiques vigoureuses (Lewis et al. 2010). À partir de la même cohorte de femmes (n=102) provenant de la *Southampton Women's Survey*, Day et collègues ont aussi montré que l'expression de l'ARN messenger de certains gènes associés au métabolisme et au transport des acides aminés au niveau placentaire était modulée par la pratique d'activités physiques vigoureuses ainsi que par la vitesse de marche auto-rapportée (Day et al. 2015). Ainsi, les niveaux d'ARN messenger de certains transporteurs d'acides aminés et enzymes associées au métabolisme des acides aminés¹⁸ étaient supérieurs chez les femmes pratiquant des activités vigoureuses, alors qu'une vitesse de marche plus élevée était pour sa part associée à des niveaux diminués d'ARN messenger de certains autres transporteurs et d'une enzyme¹⁹ impliquée dans le métabolisme des acides aminés. Les niveaux placentaires d'ARN messenger d'un de ces transporteurs, TAT1, qui étaient affectés différemment selon le stimulus d'activité physique, sont d'ailleurs positivement associés au poids du nouveau-né ainsi qu'à sa masse maigre (Cleal et al. 2011).

Dans une petite cohorte de 16 femmes enceintes avec mesure objective de l'activité physique, celles qui atteignaient 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse au 2^e trimestre présentaient une réduction de l'expression placentaire du gène du transporteur d'acides gras FATP4, une augmentation de l'expression placentaire du gène du transporteur d'acides aminés SNAT2 ainsi qu'une diminution de

¹⁷ Les transporteurs en question sont SNAT1, SNAT2 et SNAT4, des transporteurs sodium-dépendant d'acides aminés neutres.

¹⁸ Les transporteurs et enzymes en question sont TAT1, ASCT1, BCATm et GLUL.

¹⁹ Les transporteurs et enzymes en question sont TAT1, EAAT3 et SNAT2 et GOT2.

l'expression de certains gènes influençant les voies de signalisation de mTOR²⁰, un régulateur positif de la croissance fœtale (Brett et al. 2015). De plus, les niveaux d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse corrélaient négativement avec l'expression placentaire de mTOR, d'IGF-1 et de GLUT1, le principal transporteur placentaire du glucose.

Bien que certains de ces résultats semblent contradictoires, les différentes mesures de l'activité physique utilisées dans ces études reflètent possiblement différents stimuli, ce qui suggère que les caractéristiques de l'activité physique telles que son intensité et son volume influencent différemment la fonction placentaire. Il faut également se rappeler que les niveaux d'ARN messenger ne reflètent pas toujours les niveaux de protéines (Maier et al. 2009) et/ou d'activité protéique (Glanemann et al. 2003). Donc, même si les niveaux d'ARN messenger de certains transporteurs sont augmentés, cela ne signifie pas nécessairement que l'apport en nutriments au fœtus le sera. Néanmoins, ces études suggèrent un rôle potentiel de l'activité physique maternelle dans la régulation du transfert placentaire des nutriments vers le fœtus. En favorisant et en freinant préférentiellement l'expression placentaire de certains gènes associés au transport des nutriments, l'activité physique pourrait donc influencer la croissance fœtale.

3.2.3 Modifications épigénétiques

Finalement, il a été récemment proposé que l'activité physique maternelle pourrait influencer la croissance fœtale via des modifications épigénétiques. Chez les femmes de la *Newborn Epigenetics Study*, le temps passé en activité physique (toute intensité confondue, excluant les activités sédentaires) en début de grossesse était associé à une diminution de la méthylation du gène PLAGL1 dans le sang de cordon (McCullough et al. 2015). La méthylation de ce gène est positivement associée à l'obésité maternelle et à la croissance fœtale. De plus, la diminution significative du poids de naissance qui était observée avec l'augmentation de l'activité physique maternelle était atténuée une fois ajustée pour la méthylation du gène PLAGL1, suggérant ainsi que l'association entre l'activité physique et le poids du nouveau-né était en partie due à l'effet de l'activité physique sur le niveau de méthylation de ce gène.

3.3 Santé de l'enfant à long terme

Bien que tous les mécanismes par lesquels le milieu intra-utérin pourrait influencer la santé de l'enfant à long terme ne soient pas encore élucidés, l'influence des conditions prénatales sur la croissance et le développement de l'enfant semble indéniable. L'émergence d'études reliant des altérations épigénétiques chez l'enfant au développement de certains problèmes de santé vient d'ailleurs offrir de possibles mécanismes

²⁰ Ou cible de la rapamycine chez les mammifères

par lesquels les modifications de l'environnement intra-utérin pourraient agir à long terme (Barua et al. 2015). Pourtant, à ce jour, les effets de l'activité physique maternelle sur la santé et le développement de l'enfant à long terme ont été très peu explorés. Devant l'inconsistance des résultats concernant les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale, cela n'est pas très surprenant. Néanmoins, il semblerait justifié d'évaluer si les effets observés à la naissance, lorsque tel est le cas, sont maintenus ou s'ils s'atténuent avec le temps, ou encore si certaines manifestations sont seulement apparentes à un âge plus avancé et/ou en présence de conditions spécifiques.

3.3.1 Activité physique maternelle et croissance chez l'enfant

À ce jour, très peu d'études randomisées ont évalué les effets à long terme d'une intervention d'activité physique prénatale sur la croissance de l'enfant. Les résultats des études observationnelles seront donc également abordés dans la présente section.

Une étude de cohorte suédoise (n=30) a mis en évidence une corrélation positive entre l'activité physique maternelle mesurée objectivement à 28-32 semaines de gestation et la masse maigre de l'enfant standardisée pour l'âge et le sexe à 11-19 semaines en post-partum ($r=0.52$, $p=0.037$, significative après ajustement de Bonferroni) (Pomeroy et al. 2013). Cette association, bien qu'obtenue avec une petite taille d'échantillon, était ajustée pour l'âge gestationnel à l'accouchement, l'âge de l'enfant, son alimentation et la parité maternelle.

À l'opposé, dans le cadre du suivi d'une étude de cohorte, Clapp et collègues n'ont observé aucune différence significative au niveau du poids, de la taille ou de la composition corporelle à l'âge d'un an chez des enfants de mères ayant poursuivi une pratique régulière d'activité physique durant la grossesse, comparativement aux enfants de mères n'ayant pas maintenu une telle pratique (n=104) (Clapp et al. 1998). Les différences anthropométriques (poids et adiposité significativement plus faibles chez les nouveau-nés des femmes actives) présentes en période néonatale entre les enfants de ces 2 groupes de femmes bien appariées en termes d'âge, de poids, de condition physique, de parité et de niveau socio-économique n'étaient donc plus visibles à l'âge d'un an.

Dans le cadre du suivi d'une étude cas-témoin prospective (n=40) avec appariement des mères pour diverses caractéristiques anthropométriques et sociodémographiques, la même équipe a cependant observé que les différences de poids et de masse adipeuse présentes à la naissance entre les enfants de mères ayant poursuivi une pratique régulière d'activité physique durant la grossesse et ceux de mères n'ayant pas maintenu une telle pratique étaient toujours apparentes chez les enfants à l'âge de 5 ans (Clapp 1996).

Une étude de cohorte avec évaluation rétrospective de l'activité physique durant la grossesse (n initial=300, n lors du suivi=110) a montré lors d'un suivi que le poids ainsi que le score Z du poids ajusté pour la taille tendaient à être négativement associés à l'activité physique de loisir réalisée par la mère durant le 3^e trimestre de la grossesse dans un sous-groupe de 23 enfants évalués entre 18 et 24 mois ($r=-0.39$ et -0.40 , corrélation de Spearman, $p=0.06$) (Mattran et al. 2011).

Dans le cadre du suivi de l'étude randomisée LIP chez des femmes obèses, aucune différence n'a été observée au niveau anthropométrique (poids, taille, IMC, plis cutanés, masse grasse évaluée par DEXA) chez les enfants des groupes intervention ou contrôle à l'âge de 2.8 ans ($n=157$) (Tanvig et al. 2014). Cependant, parmi les femmes ayant complété l'étude originale ($n=304$), bien qu'un gain de poids inférieur ait été observé dans le groupe avec intervention, le poids de naissance des enfants de ce groupe était supérieur par rapport à celui des enfants du groupe contrôle (3742 g vs 3593 g, $p=0.039$) (Vinter et al. 2011). Cette différence présente à la naissance pourrait donc avoir été atténuée durant l'enfance ou pourrait être attribuable au taux de non-réponse lors du suivi.

Chez des enfants un peu plus âgés, les résultats d'une étude de cohorte danoise (*Danish National Birth Cohort*, $n=40\ 280$) n'ont pas montré d'associations entre la pratique d'exercice auto-rapportée par la mère à 16 et 30 semaines de grossesse et l'IMC de l'enfant ou son risque de surpoids à l'âge de 7 ans, calculés à partir des données de poids et taille rapportées par la mère (Schou Andersen et al. 2012). En effet, après ajustement pour les habitudes tabagiques maternelles durant la grossesse, le statut socio-économique et l'IMC maternel pré-grossesse, les associations inverses observées entre l'activité physique maternelle²¹ et les paramètres anthropométriques de l'enfant n'étaient plus significatives.

Pivarnik et collègues n'ont pas non plus observé de différence significative au niveau du poids, de la taille et de l'IMC à 8-10 ans des enfants dont les mères atteignaient ou non les recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse ($n=20$, cohorte initiale $n=51$), bien que le poids à la naissance fût inférieur dans le groupe chez qui les mères atteignaient les recommandations (Pivarnik et al. 2014).

À l'opposé, dans une cohorte rétrospective de grande envergure ($n=5125$), des niveaux modérés d'activité physique durant la grossesse étaient associés à une diminution du risque de surpoids ou d'obésité chez les enfants à l'âge de 8 ans (OR ajusté 0.77, IC à 95% 0.65, 0.91), comparativement à l'inactivité (Mourtakos et al. 2015).

²¹ L'activité physique des femmes était catégorisée selon sa durée hebdomadaire, son mode principal ou était dichotomisée en catégories active ou inactive.

Finalement, dans une cohorte de 4451 enfants de 9 ans, l'activité physique maternelle d'intensité vigoureuse auto-rapportée à 18 semaines de grossesse n'était pas significativement associée au contenu osseux ou à la densité osseuse durant l'enfance (Tobias et al. 2005). Cependant, dans cette cohorte, l'effet potentiellement confondant de l'activité physique et de l'alimentation de l'enfant, des paramètres importants du développement osseux (Rizzoli 2014; Specker et al. 2015), n'était pas pris en considération.

Bref, compte tenu du faible nombre d'études portant sur les effets de l'activité physique prénatale sur la croissance postnatale de l'enfant, il semble trop tôt pour affirmer que l'activité physique maternelle pourrait influencer la croissance de l'enfant à long terme, bien que certaines données suggèrent une telle possibilité. Il apparaît donc primordial que les recherches futures se penchent sur cette question importante afin d'évaluer la pertinence, d'un point de vue de prévention de l'obésité chez l'enfant, d'allouer des ressources aux interventions visant à favoriser la pratique d'activité physique durant la grossesse et/ou en période postnatale.

3.3.2 Évidences relatives aux effets métaboliques de l'activité physique maternelle chez la descendance

Au-delà des effets probables sur la croissance, il demeure possible que l'activité physique maternelle influence positivement la santé de l'enfant via des changements métaboliques, même en l'absence de changement au niveau du poids de naissance ou de la composition corporelle. Comme l'exercice physique a le potentiel d'améliorer la santé cardiovasculaire (Lee et al. 2012) et le métabolisme des glucides et des lipides même en absence de perte de poids chez des adultes sédentaires (Duncan et al. 2003), il semble plausible d'émettre l'hypothèse que l'activité physique maternelle pourrait également influencer le métabolisme du fœtus en développement. Les études portant sur cette question étant cependant limitées chez l'humain, la prochaine section traitera des différentes études ayant utilisé des modèles animaux pour évaluer les effets à plus ou moins long terme de l'exercice maternel sur le métabolisme de la descendance.

Carter et collègues ont montré chez la souris que l'exercice maternel améliorait la réponse glycémique lors de tests de tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline lors d'injections d'insuline exogène chez la progéniture à l'âge adulte (Carter et al. 2012). Cette différence, qui était observée même si les souriceaux des groupes avec et sans exercice maternel ne présentaient pas de différence de poids en période post-natale ni à l'âge adulte, ne dépendait pas des niveaux d'exercice physique de la progéniture (puisque les souriceaux n'étaient pas exposés à l'exercice à aucun moment de leur vie). La descendance mâle des souris entraînées durant la grossesse présentait néanmoins une meilleure composition corporelle (pourcentage adipeux réduit) que celle des souris sédentaires. La même équipe a par la suite montré une amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline chez des rats adultes, en réponse à l'exposition de leur mère à de l'exercice physique durant la grossesse (Carter et al. 2013b).

Les résultats d'une étude récente suggèrent même que l'exercice maternel pourrait protéger la progéniture face aux effets néfastes d'une alimentation riche en gras à l'âge adulte. Lors d'une expérimentation incluant 16 semaines de diète à teneur élevée en gras à l'âge adulte, les souris ayant eu une mère active durant la grossesse présentaient un apport calorique moindre, une prise de poids moins importante, une masse grasse relative au poids corporel inférieure, un métabolisme basal augmenté et une meilleure sensibilité à l'insuline, par rapport aux souris ayant eu une mère sédentaire (Wasinski et al. 2015). De plus, les niveaux d'interleukine-6 (IL-6), un marqueur inflammatoire, étaient diminués chez les petits des souris entraînées durant la grossesse. Les niveaux sériques du peptide YY, qui régule la prise alimentaire en agissant comme signal de satiété (Ueno et al. 2008), étaient aussi augmentés chez les souris ayant eu une mère active, ce qui pourrait expliquer leur apport calorique moindre. Au niveau du muscle squelettique, les niveaux d'ARN messager de l'adiponectine, une adipokine anti-inflammatoire qui régule le métabolisme des lipides et des glucides et augmente la sensibilité à l'insuline, étaient augmentés chez les souris ayant eu une mère active durant la grossesse, comparativement aux souris de mères sédentaires. À l'opposé, les niveaux d'ARN messager de la leptine, une hormone qui régule la prise alimentaire et les réserves adipeuses et qui stimule certaines cytokines pro-inflammatoires, étaient diminués chez les petits de mères actives. L'obésité étant associée à un déséquilibre entre l'adiponectine et la leptine (Lopez-Jaramillo et al. 2014), ces résultats suggèrent des adaptations durables et favorables face à un environnement obésogène parmi la descendance des souris actives durant leur grossesse.

Certaines études ont également montré que l'exercice maternel pouvait atténuer les effets délétères de l'obésité maternelle induite par une diète riche en gras au niveau du métabolisme de la progéniture. Les résultats d'une étude réalisée chez des souris suggèrent entre autres que l'exercice maternel atténuerait l'hyperméthylation du promoteur du co-activateur de transcription PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha*) induite par la diète maternelle riche en gras dans le muscle squelettique de la progéniture à la naissance (Laker et al. 2014). L'hyperméthylation du promoteur de PGC-1 α , qui joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme énergétique cellulaire (Liang et al. 2006), a précédemment été observée chez des patients ayant un diabète de type 2 et est inversement associée à l'expression de ce gène dans le muscle squelettique (Barres et al. 2009). L'effet positif de l'exercice maternel sur le promoteur de PGC-1 α était présent jusqu'à 12 mois après la naissance et accompagné à cet âge d'une augmentation des niveaux d'ARN messager de PGC-1 α et de certains de ses gènes cibles au niveau du muscle squelettique. À neuf mois, l'altération de la tolérance au glucose associée à la diète maternelle riche en gras chez les petits était aussi significativement atténuée par l'exercice maternel.

Une autre étude utilisant un modèle de souris a montré que l'exercice maternel améliorait certaines altérations pro-inflammatoires liées à l'obésité maternelle chez la descendance (Bae-Gartz et al. 2016). Comparativement

aux souriceaux non exposés à l'obésité maternelle, ceux exposés à l'obésité maternelle présentaient une augmentation des niveaux sériques d'IL-6, des niveaux d'ARN messager d'IL-6 et de la phosphorylation du facteur de transcription STAT3 (« *signal transducer and activator of transcription 3* ») dans l'hypothalamus et dans le tissu adipeux à 21 jours. Cependant, chez les souriceaux exposés conjointement à l'obésité maternelle et à l'exercice maternel, ces altérations dues à l'obésité maternelle étaient normalisées, bien que le poids et la masse grasse de ces souriceaux fussent augmentés comparativement aux souriceaux non exposés à l'obésité maternelle.

Des améliorations métaboliques à 19 jours de vie chez des rats exposés conjointement à l'obésité et à l'exercice maternels ont également été observées, comparativement aux rats exposés uniquement à l'obésité maternelle (Raipuria et al. 2015). Chez les rats mâles, l'augmentation de la glycémie observée en présence d'obésité maternelle était normalisée dans le groupe avec obésité et exercice maternels, malgré un poids et une composition corporelle similaires entre ces groupes. De plus, indépendamment de l'obésité maternelle, l'exercice maternel diminuait les niveaux d'insuline plasmatique chez les rats mâles. L'expression de l'ARN messager du transporteur GLUT4 (« *glucose transporter type 4* »), permettant l'entrée du glucose au niveau du muscle et du tissu adipeux, et du gène MYOD1 (« *myogenic differentiation 1* »), impliqué dans la myogenèse, était significativement diminuée dans le muscle squelettique des rats mâles exposés à l'obésité maternelle. En présence d'exercice maternel, l'expression de ces gènes était normalisée chez les rats mâles, malgré leur exposition à l'obésité maternelle. Ces observations n'étaient cependant pas présentes chez les rats femelles, suggérant des effets différents selon le sexe des petits.

Bref, les études ayant eu recours à des modèles animaux suggèrent que l'activité physique durant la grossesse pourrait influencer positivement la santé de la descendance à court et à long terme, et possiblement même s'il n'y a pas d'altération au niveau du poids ou de la composition corporelle chez les petits. L'exercice physique durant la grossesse pourrait ainsi prédisposer les enfants exposés à ce stimulus à une meilleure réponse métabolique face à un environnement prénatal (i.e. obésité maternelle) et postnatal (i.e. alimentation obésogène postnatale) sous-optimal, favorisant ainsi leur santé à long terme. Si de tels effets se manifestent chez l'humain, et s'ils perdurent dans le temps, l'exercice maternel pourrait constituer un traitement non-pharmacologique révolutionnaire à faible coût dans le domaine de la prévention de l'obésité et de ses complications métaboliques.

3.4 Résumé

En résumé, la littérature disponible suggère que la pratique d'activité physique maternelle peut induire une légère réduction au niveau du poids de naissance sans toutefois augmenter le risque de donner naissance à

un bébé ayant un faible poids pour l'âge gestationnel, chez les femmes présentant une grossesse sans complication. Bien qu'intéressant, ce constat ne nous renseigne cependant pas sur plusieurs aspects cruciaux qui permettraient une prescription d'exercice adaptée visant à optimiser la croissance fœtale dans différentes populations de femmes enceintes. En particulier, les effets de l'exercice maternel sur la composition corporelle du nouveau-né sont plutôt équivoques.

Malgré les nombreuses études disponibles, il n'est toujours pas possible de distinguer les effets spécifiques de différents types et intensités d'activité physique sur la croissance fœtale. Devant des résultats parfois contradictoires, force est d'admettre que les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale doivent dépendre des modalités de l'activité physique pratiquée, c'est-à-dire sa fréquence, sa durée, son type, son intensité et la période de la grossesse pendant laquelle l'exercice est réalisé. D'autres études sont donc nécessaires afin de déterminer comment ces paramètres interagissent pour stimuler ou ralentir la croissance fœtale.

Le présent chapitre a également proposé différents mécanismes qui pourraient expliquer les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale. Notamment, il a été suggéré que les effets de l'exercice maternel pourraient résulter d'une modulation de la croissance et de la fonction du placenta, de fluctuations du débit sanguin, d'une modification de la disponibilité des nutriments, de modifications hormonales, d'un meilleur contrôle du gain de poids et de changements épigénétiques.

Finalement, il a été suggéré que l'activité physique maternelle pourrait avoir des effets à long terme sur la santé de l'enfant, bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer et préciser ces résultats, particulièrement chez l'humain.

Chapitre 4. Objectifs et hypothèses

4.1 Objectifs et hypothèses généraux

Les 2 objectifs généraux des travaux présentés dans le cadre de cette thèse sont :

- 1) de définir plus précisément l'association entre la pratique d'activité physique durant la grossesse et les paramètres anthropométriques du nouveau-né en tenant compte des caractéristiques spécifiques de l'activité physique (volume, type, intensité, trimestre) et des caractéristiques maternelles; et,
- 2) d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une intervention d'activité physique supervisée chez les femmes enceintes obèses pour améliorer les niveaux d'activité physique dans cette population.

Nos hypothèses générales à cet effet sont :

- 1) que la nature du stimulus d'activité physique considéré ainsi que la population étudiée influenceront la direction et la force de l'association entre l'activité physique et les marqueurs de croissance du nouveau-né; et,
- 2) qu'il est possible d'implanter une intervention d'activité physique supervisée efficace en termes d'amélioration du niveau d'activité physique chez des femmes enceintes obèses.

4.2 Objectifs spécifiques

Vis-à-vis de notre premier objectif général, les objectifs spécifiques suivants ont été établis :

- 1) Déterminer le rôle du volume, du type, de l'intensité et du trimestre de pratique de l'activité physique maternelle dans l'association entre l'activité physique maternelle et 1) le poids du nouveau-né, et 2) la composition corporelle du nouveau-né;
- 2) Évaluer l'association entre l'activité physique maternelle et le risque de petit et de gros poids de naissance en tenant compte du volume, du type, de l'intensité et du trimestre de pratique de l'activité physique;
- 3) Évaluer l'influence de certaines caractéristiques maternelles (IMC, présence de complications de grossesse) dans l'association entre l'activité physique maternelle et les marqueurs de croissance du nouveau-né; et,

Vis-à-vis de notre second objectif général, les objectifs spécifiques suivants ont été mis en place :

- 1) Évaluer l'adhérence des femmes enceintes obèses à un programme d'entraînement supervisé de 12 semaines afin de déterminer la faisabilité d'une telle approche;
- 2) Vérifier la capacité d'un programme d'entraînement supervisé de 12 semaines à augmenter les niveaux d'activité physique et à favoriser leur maintien jusqu'en fin de grossesse chez des femmes enceintes avec obésité; et,
- 3) Évaluer les effets d'un tel programme sur le gain de poids gestationnel, la condition physique maternelle et les caractéristiques anthropométriques du nouveau-né afin de générer des données préliminaires qui pourront servir à l'élaboration d'un essai clinique de plus grande envergure.

Chapitre 5. Physical activity volumes during pregnancy: a systematic review and meta-analysis of observational studies assessing the association with infant's birth weight

5.1 Préambule

Cette revue systématique se veut une première étape dans l'identification des caractéristiques de l'activité physique qui pourraient entraîner une modification au niveau du poids et des autres paramètres corporels du nouveau-né. Bien que globalement, les interventions d'activité physique semblent induire une légère diminution du poids naissance, une grande variabilité existe néanmoins entre les résultats des différentes études. Ainsi, il s'agissait ici d'évaluer l'influence de caractéristiques spécifiques de l'activité physique maternelle (contexte, intensité, volume, trimestre de pratique) sur la croissance fœtale, afin de déterminer si certaines de ces caractéristiques sont associées de façon consistante à des modifications au niveau de la croissance fœtale. Pour ce faire, nous avons effectué une revue systématique de la littérature des études observationnelles, qui viennent compléter les connaissances acquises via les méta-analyses des essais randomisés.

Ce manuscrit a été publié dans la revue *American Journal of Perinatology Reports* (AJP Rep 2016; 06(02): e170-e197, DOI: 10.1055/s-0036-1583169).

5.2 Résumé

Objectif: Évaluer l'association entre différentes expositions d'activité physique durant la grossesse et le poids de naissance, la composition corporelle et le risque de poids de naissance inapproprié.

Méthodes: Deux évaluateurs ont identifié et révisé les études observationnelles rapportant l'activité physique totale ou de loisir et les variables relatives au poids de naissance. L'association entre des volumes modérés ou élevés d'activité physique et le poids de naissance a été évaluée en combinant les résultats des études.

Résultats: Parmi 4080 études, 54 ont rapporté l'association entre l'activité physique et le poids de naissance (37 études) ou le risque de poids de naissance faible ou élevé. L'association entre l'activité physique et le poids de naissance a été évaluée en fonction des niveaux d'activité physique (faible, modéré, élevé). Malgré une hétérogénéité importante (23 études), un volume modéré d'activité physique semble associé à une augmentation du poids de naissance (61.5 g, IC 95% 16.6, 106.5, 15 études), alors qu'un volume élevé semble associé à une diminution du poids de naissance (-69.9 g, IC 95% -114.8, 25.0, 15 études), comparativement à des volumes plus faibles. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'association avec les autres issues de grossesse.

Conclusions: Les études observationnelles disponibles suggèrent une association en forme de « U » inversé entre l'activité physique maternelle et le poids de naissance, malgré la présence de variabilité méthodologique. Ces résultats pourraient aider à raffiner les recommandations d'activité physique durant la grossesse et offrir des pistes de recherche future.

Physical activity volumes during pregnancy: a systematic review and meta-analysis of observational studies assessing the association with infant's birth weight

Michèle Bisson, MSc^{1,2}, Joëlle Lavoie-Guénette, MD student¹, Angelo Tremblay, PhD², and Isabelle Marc, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec - Université Laval, Québec, PQ, Canada; ²Department of Kinesiology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, PQ, Canada.

Corresponding author: Dr Isabelle Marc, Department of Pediatrics, CHU de Québec, 2705 Laurier Blvd., Québec, PQ, Canada G1V 4G2. Telephone: 418-525-4444 (46350). Fax: 418-654-2783.

E-mail: isabelle.marc@crchudequebec.ulaval.ca

ABSTRACT

Objective: To examine the association between different maternal physical activity exposures during pregnancy and infant's birth weight, body composition and risk of inadequate weight.

Methods: Two reviewers identified observational studies reporting total or leisure time activity during pregnancy and birth weight outcomes. Pooled analyses were performed to summarize risk associated with high or moderate volumes of physical activity on birth weight.

Results: 54 studies among 4,080 reported the association between physical activity and birth weight (37 studies) or risks of small or large birth weight. The association between physical activity and birth weight was evaluated by physical activity levels (low, moderate, high). Despite heterogeneity, pooled results (23 studies) suggested that moderate levels of activity are associated with an increased birth weight (mean difference: 61.5 g, 95% CI 16.6, 106.5, 15 studies), while high levels were associated with lower birth weight (mean difference: -69.9 g, 95% CI -114.8, -25.0, 15 studies). Data was insufficient to provide robust estimates for other outcomes.

Conclusions: Results of observational studies suggest an inverted U-shaped association between physical activity and birth weight, despite methodological variability. These results could help refining physical activity guidelines for pregnancy and provide guidance for future research.

Protocol registration: Prospero, <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>, CRD42013004968

Key words: birth weight, body composition, physical activity, pregnancy, systematic review

INTRODUCTION

As a marker of fetal growth, birth weight, and potentially neonatal body composition, is associated with health markers in later life such as body composition,¹ strength and cardiorespiratory fitness.²⁻⁴ Birth weight extremes are also associated with adverse health outcomes including obesity, cardiovascular diseases and metabolic dysfunction.⁵⁻⁸ Accordingly, these outcomes are largely studied although their determinants remain partly understood.

Leisure time physical activity is associated with the course of a healthy pregnancy, as it can increase cardiorespiratory fitness,⁹ decrease gestational weight gain¹⁰ and may lower the risk of preeclampsia,¹¹ caesarean delivery¹² and gestational diabetes.^{13,14} Recently, meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs) have been published regarding the effect of maternal physical activity interventions on infant's birth weight, suggesting a modest yet significant decrease in birth weight with physical activity interventions.^{15,16}

The important heterogeneity in physical activity interventions during pregnancy and adherence issues might nevertheless preclude a complete portrait of the impact of physical activity on markers of fetal growth, as this impact is likely to depend on type, volume, and intensity of physical activity, as well as conditioning level of the mother and timing during pregnancy.^{11,17-20} For instance, RCTs are usually initiated during the second trimester of pregnancy, making it difficult to assess the impact of exercise in early pregnancy.

Also, interventions are limited to moderate intensity physical activity, as it is the intensity recommended by numerous pregnancy guidelines.^{21,22} However, documenting the effects of vigorous intensity activities is crucial to ensure the safety of pregnant women who engage in such activities. In that regard, summarizing data from observational studies could greatly help understanding the effect of this somewhat prevalent behavior. Although previous meta-analyses of RCTs provided important evidence regarding the effect of maternal physical activity on birth weight, data from these studies are insufficient to determine whether these effects are specific to a particular volume, intensity and timing of physical activity during pregnancy, and whether they rely on a dose-response relationship or if a threshold must be reached to achieve an effect.

Given the large number of observational studies and their potential to complement our understanding of the association between maternal physical activity and fetal growth, we performed a systematic review and when possible a meta-analysis of observational studies with the aim of characterising the association between different maternal physical activity exposures (volume, intensity, timing during pregnancy and measurement method) and infant birth weight, body composition and risk of inappropriate birth weight for gestational age.

METHODS

Sources

The protocol was published online on the International prospective register of systematic reviews website (CRD42013004968). The search for citations in English or French was performed in PubMed, EMBASE and Web of Science, considering all articles published from 1946, 1947 and 1956 depending on the database, until June 2013. A second search considering articles published between June 2013 and March 2015 was subsequently performed. Search in Pubmed included the following MeSH and/or text terms for physical activity: "exercise", "exertion", "pliability", "physical fitness", "physical education and training", "exercising", "physical condition", "stamina", "sports" and "muscle strengthening exercises". For weight outcomes, the following MeSH or/and text terms were used: "pregnancy", "pregnancy complications", "pregnancy outcome", "birth weight", "low birth weight", "high birth weight", "small for gestational age", "large for gestational age", "pregnancy", "pregnanc*", "pregnant*", "pregnancy complication*", "pregnancy outcome", "birth weight", "low birth weight", "high birth weight", "small for gestational age" and "large for gestational age". Terms were combined using the Boolean operator "OR" within each category, and "AND" when combining between exposure and outcome. A similar approach was used with other databases.

Study Selection

Studies were excluded if they were conference abstracts, reviews, case reports, unpublished papers or intervention trials. Reviews were manually searched for citations not detected by the electronic search. Citations were combined and duplicates excluded. As prespecified in the protocol, studies were considered only if they measured leisure time or total physical activity. Two reviewers (MB, JLG) independently screened titles for potential relevance. Titles obviously not related to the topic of interest were excluded. Potentially relevant abstracts were screened using a standardised criterion (i.e. human studies, reference to pregnancy or birth weight or physical activity). Abstracts considered by both reviewers as not relevant were excluded, and full articles were retrieved. Any disagreement was solved by discussion and consensus between the two reviewers (MB, JLG) and a third author (IM) if needed. All included articles were independently reviewed for data extraction on a form especially conceived prior to extraction, as follow: study year and country, population, design, number of exposed/unexposed or cases/controls, definitions and methods for exposure assessment, including type, frequency, intensity and timing of physical activity, definitions and methods for outcome assessment, effect estimates or continuous data, and adjustment variables. Studies were classified based on design and by outcome. Study quality was assessed using the Newcastle-Ottawa quality assessment scale.²³

Outcomes

Outcomes of interest were the neonate's birth weight in grams, low and high birth weight (LBW, HBW), defined as a birth weight below 2,500 g and above 4,000 g respectively, small and large for gestational age (SGA, LGA) if birth weight for gestational age was below the 10th and above the 90th percentile, respectively, and body composition, defined as fat percentage, fat mass or lean mass in grams.

Exposure

Maternal physical activity was defined as either leisure time physical activity or total physical activity performed during pregnancy and not related to an intervention. Leisure time activity (including sports, exercise and recreational activities) was chosen as it is the focus of physical activity recommendations. However, since leisure time activity only accounts for around 10% of pregnant women's energy expenditure,^{24,25} total activity (including all domains, e.g. work-related activity) was also considered. To be as inclusive as possible, it was determined that physical activity could be defined according to volume (product of frequency, intensity and duration), frequency, intensity and/or duration alone. With the increasing popularity of objective measurement devices (e.g. accelerometers), we also wanted to verify whether studies using such technology, or other objective methods to measure physical activity, would provide more consistent results compared with the overall evaluation of all eligible studies.

To investigate whether the association between physical activity and birth weight outcomes differed by physical activity levels, study groups (when available) were classified as "high level", "moderate level" or "low level/sedentary". A study group was classified as "high level" if the authors stated that this group performed vigorous intensity activity, if the group performed a high volume of activity, defined as at least 3 sessions per week of at least 30 min (which is similar to the recommendations of vigorous activity for the general population)²⁶ and ideally with a specification of intensity, or if the group was the one with the highest energy expenditure, duration or intensity of physical activity in studies with more than two groups, allowing the comparison of groups with the largest difference in physical activity levels. Therefore, in this review, "level" refers to physical activity categorization regardless of whether a study defines physical activity by volume, frequency, intensity or duration. Study groups not meeting the criteria of "high level" of activity or classified as "moderately active by the authors were included in our "moderate level" comparison. In both cases, moderate and high level groups were compared with the group having the lowest activity level in the study.

Data Analysis

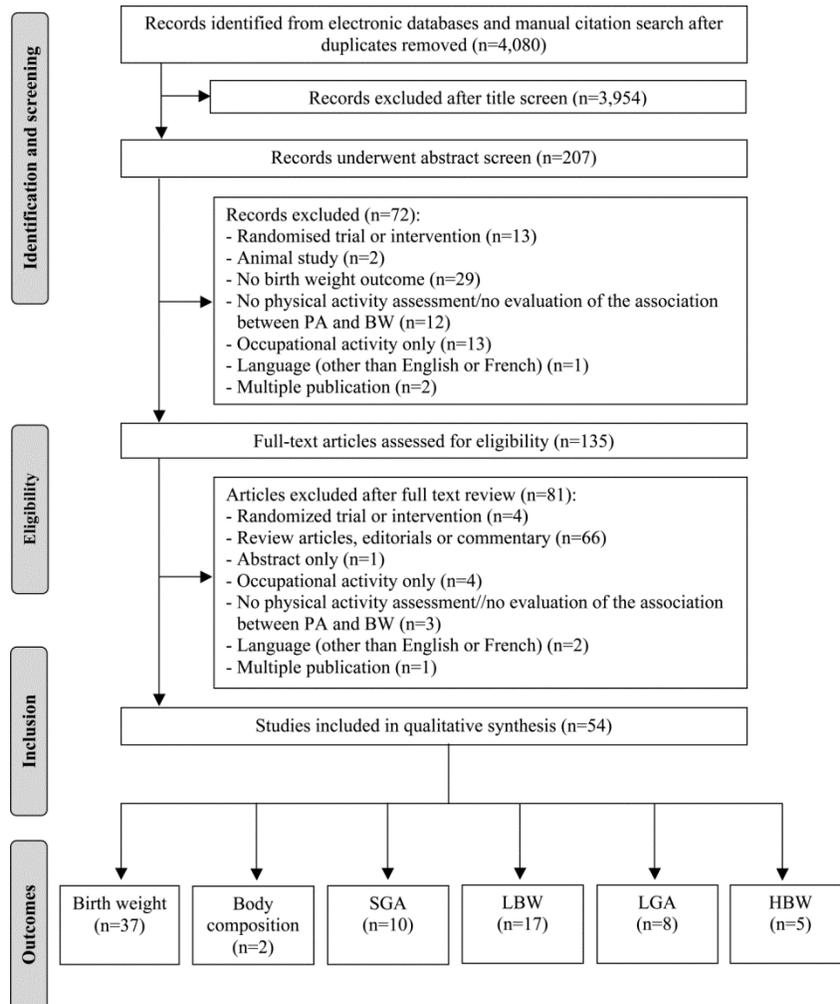
Due to an important heterogeneity in the way studies defined, measured and quantified physical activity, studies were exclusively pooled to answer our main question regarding how physical activity volume and/or intensity could modulate infant's birth weight, based on a cautious classification of studies (as described above). To account for variability across studies and to derive conservative assessments of the uncertainty in the estimates, a Der Simonian and Laird random effects model was used.²⁷ Data were pooled using the weighted unstandardized mean difference in effect size across studies. Heterogeneity was assessed with the I^2 statistic,²⁸ with high heterogeneity defined as $I^2 \geq 75\%$.²⁸ Results were considered significant if $p < 0.05$.

RESULTS

Characteristics of the studies

Among the 4,080 identified citations, 54 studies met the inclusion criteria (Figure 1). There were 50 cohort studies and 4 case-control studies.²⁹⁻³² Overall, studies were of moderate (28 studies, 51.9%)^{29,31-57} or good (21 studies, 38.9%)^{30,58-77} methodological quality, while 5 studies (9.2%) were classified as of poor methodological quality.⁷⁸⁻⁸² Most studies were conducted in a community setting (59.3%) and included low-risk, predominantly Caucasian women. Characteristics of the studies are summarized in Table 1, while detailed description of exposures and outcomes from individual studies can be found in Table 2 (Table 2 is following the manuscript).

Figure 1. Flowchart of reviewed citations



Legend: SGA: small for gestational age; LBW: low birth weight; LGA: large for gestational age; HBW: high birth weight.

Table 1. Studies' characteristics

Characteristics	n (%)
Study design	
Cohort	50 (92.6)
Case-control	4 (7.4)
Year of publication	
Since 2010 (last 5 years)	21 (38.9)
Origin of the studies	
North America	29 (53.7)
Canada	3 (5.6)
Europe	14 (25.9)
Oceania	4 (7.4)
Asia	4 (7.4)
South America	3 (5.6)
Setting	
Community-based	32 (59.3)
Hospital-based	21 (38.9)
Military-based	1 (1.9)
Sample size	
<100	12 (22.2)
100 to <1,000	25 (46.3)
1,000 to 10,000	12 (22.2)
≥10,000	5 (9.3)
Ethnicity	
Caucasians or mixed ethnicities	47 (87.0)
Other ^a	7 (13.0)
Physical activity exposure	
Leisure time physical activity	41 (75.9)
Total activity	19 (35.2)
Physical activity assessment ^b	
Self-report	49 (90.7)
Objective measure	8 (14.8)
Time covered by physical activity assessment	
Whole pregnancy	15 (27.8)
First trimester	10 (18.5)
Second trimester	20 (37.0)
Third trimester	23 (42.6)
Each trimester separately	8 (14.8)
Variable/unspecified	3 (5.6)
Birth weight outcomes	
Birth weight	37 (68.5)
Body composition	2 (3.7)
SGA/LBW	27 (50.0)
LGA/HBW	13 (24.1)
Outcome provenance	
Medical charts or measured by study team	39 (72.2)
Maternal recall	6 (11.1)
Unspecified	9 (16.7)

Legend: ^a 2 studies conducted in African Americans, 2 in Asians, 2 in West Asians and 1 in Hispanic women; ^b 3 studies used both objective and subjective methods. SGA: small for gestational age; LBW: low birth weight; LGA: large for gestational age; HBW: high birth weight.

Physical activity was mainly assessed with questionnaires (including interviews and diaries), but only 10 studies used a questionnaire specifically validated for pregnancy.^{31,32,43,44,59,63,67,72,75,76} Leisure time activity was more often reported than total physical activity. Only 8 studies included objective physical activity measures (heart rate monitoring,^{36,37,48} use of pedometers⁴⁶ or accelerometers^{41,45,48,73,77}). Vigorous activity was reported in 8 studies,^{33,36,37,40,53,57,67,71} with the most common definition as follow: exercise at or above 50% of maximal capacity.^{33,36,37,57}

Fifteen studies (27.8%) reported physical activity as a summary measure for the entire pregnancy.^{32,34-37,42,47,49,54,56,57,60,68,78,81} Numerous studies reported results for more than one trimester, but only 8 studies (14.8%) assessed physical activity in each trimester of pregnancy.^{30,50,51,58,59,61,64,75} Physical activity was treated as a categorical variable in most studies. However, the number of physical activity groups varied, as well as the criteria used to define these groups. Indeed, some studies compared active women to a group of women not doing any leisure time activity, while other studies used a “low activity” comparison group or created groups of various physical activity levels (using the median, tertiles, quartiles, etc.).

Most studies extracted birth weight outcomes from medical charts. Body composition was derived from skinfold measure in one study,³⁶ whereas it was evaluated by air-displacement plethysmography in another one.⁷⁵ Most studies defined birth weight outcomes as pre-specified in the protocol, with a few exceptions using close definitions.^{38,49,51,53,55,61,65,72,73,79,81}

Thirty-four studies adjusted for confounding variables, mainly maternal weight or body mass index (BMI), gestational weight gain, smoking, age, parity, education, gestational age at delivery and infant sex. However, the choice of confounders varied substantially between studies.

Association between maternal physical activity and birth weight

Global results of the association between maternal physical activity and birth weight

A total of 37 studies (68.5% of all 54 studies) reported the association between physical activity (total and/or leisure time physical activity) with birth weight. Among these studies, 25 (67.6%) did not observe a statistically significant difference in birth weight within various physical activity levels, or vice versa. Conversely, 8 of the 37 studies (21.6%) found a significant decrease in birth weight with increasing maternal

activity,^{33,36,48,57,62,67,68,75} while physical activity was associated with an increased birth weight in the last 4 studies (10.8%).^{38,44,64,79} Twenty-one studies adjusted for confounders, with similar results; 14 (66.7%) did not find a significant association between maternal physical activity and birth weight, while 5 (23.8%) found a significant decrease^{33,62,67,68,75} and 2 (9.5%) found a significant increase in birth weight with increasing activity.^{44,64}

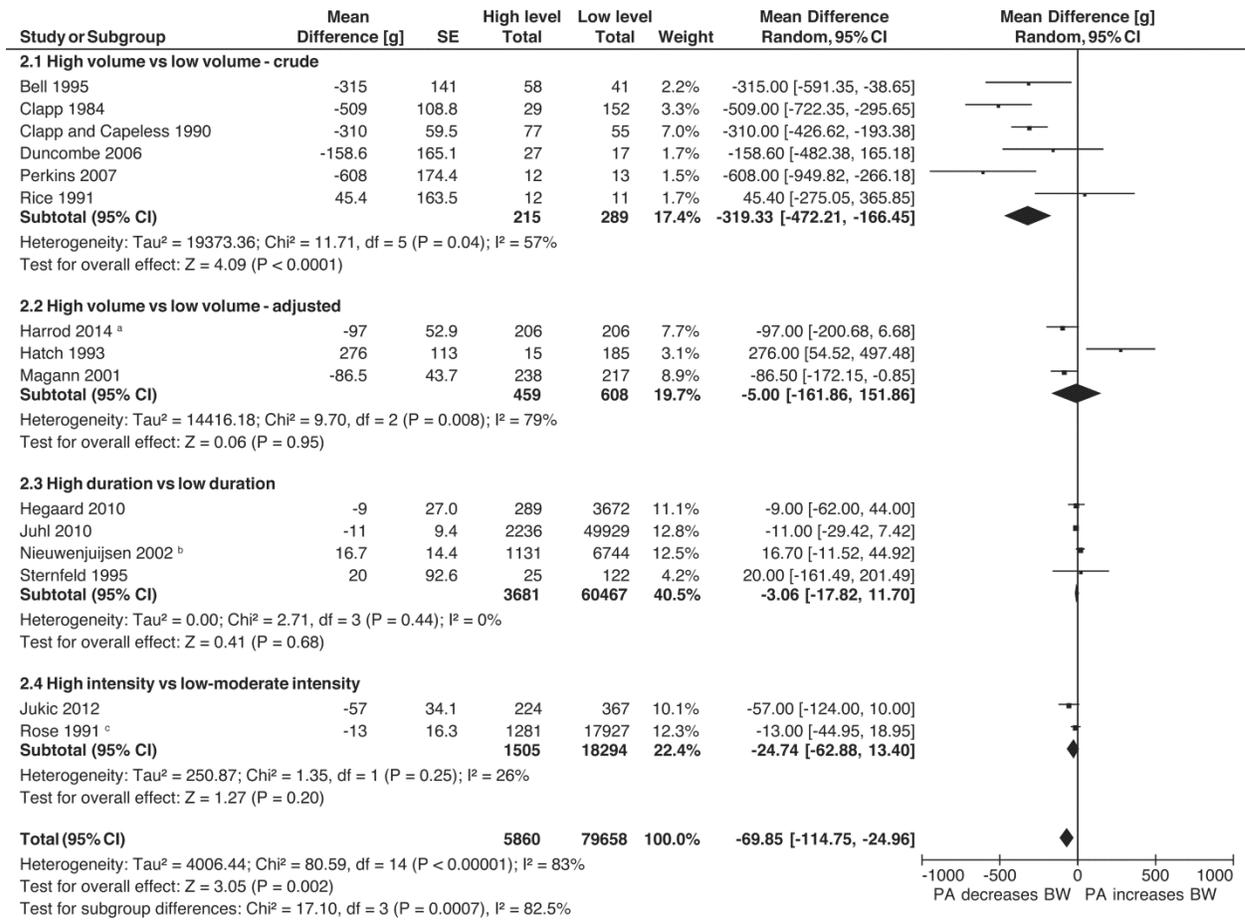
Among studies that objectively measured physical activity and looked at the association with birth weight, 2 found a significant decrease in birth weight with increasing activity^{36,48} while the remaining 5 studies found no significant association birth weight.^{37,41,45,46,73}

Birth weight results according to physical activity levels (high or moderate vs low levels)

Data from 23 studies (62.2% of the 37 studies) could be pooled to evaluate the association between physical activity levels and birth weight. Seventeen (17) studies (45.9% of the 37 studies) reported the association between physical activity during pregnancy and birth weight comparing high levels of physical activity with no activity or low levels (Figure 2).^{33,36,37,40,48,50,53,56,57,64-68,71,74,75} Two (2) of them (reporting no significant association between physical activity and birth weight) could not be pooled as they did not report enough quantitative data.^{40,53} From the remaining 15 studies, most (13) reported leisure time physical activity and 9 presented adjusted estimates.^{50,64-68,71,74,75} Despite significant heterogeneity, individual results and pooled estimates of these studies suggested a decrease in birth weight with high levels of physical activity during pregnancy, compared with low levels. Considering only studies evaluating leisure time physical activity did not change these results (mean difference: -56.1 g, 95% CI -100.5, -11.8, n=13 studies).

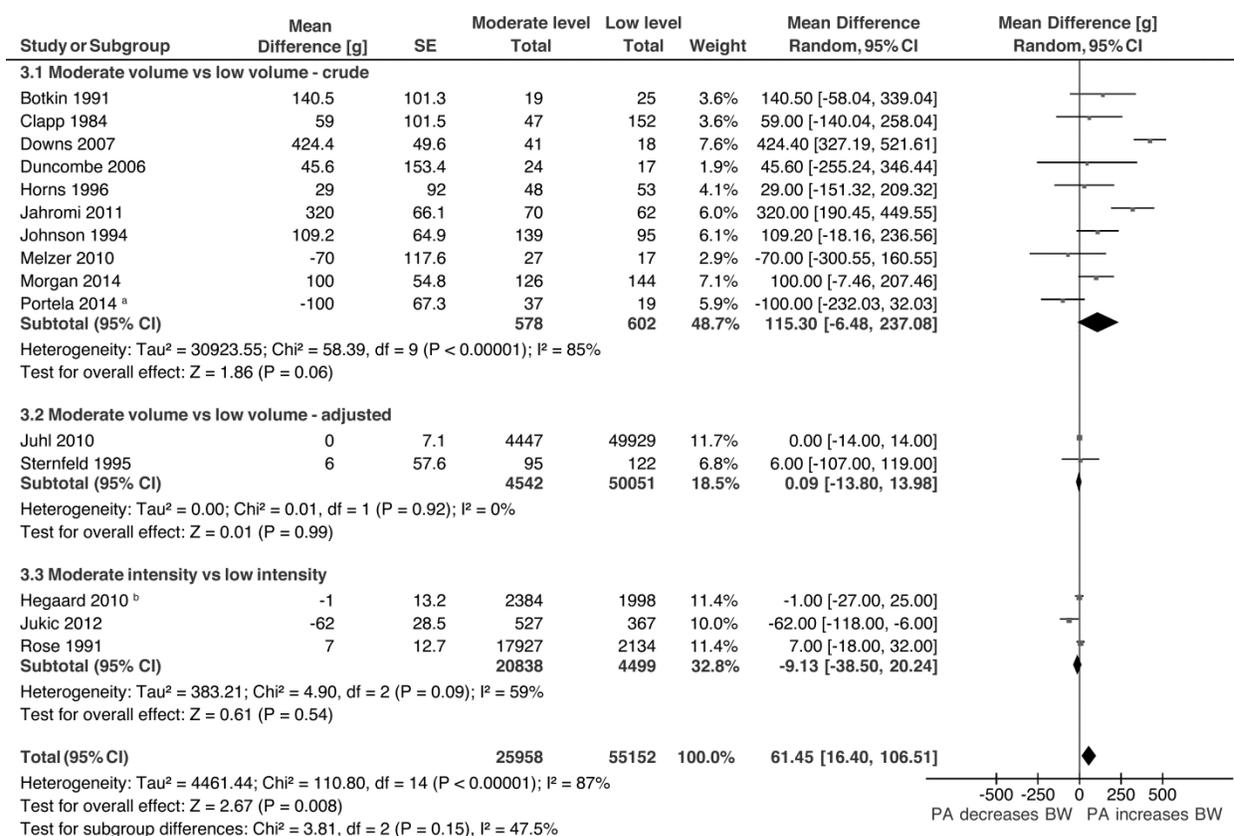
Similarly, looking at the difference in infant's birth weight from the 17 studies^{34,37-40,45,50,53,55,57,65-67,71,73,79,80} comparing moderate levels of physical activity with low or no activity during pregnancy suggested that moderate levels increased birth weight (Figure 3). Considering only studies assessing leisure time physical activity, reported in 12 of the 15 pooled studies (2 studies reporting non-significant results could not be combined due to insufficient quantitative data),^{40,53} did not change these findings (mean difference: 74.2 g, 95%CI 24.9, 123.5, n=12 studies).

Figure 2. Association between maternal physical activity during pregnancy and infant's birth weight – high levels of physical activity



Legend: 2.1 Results from studies providing crude results only, based on activity volume. 2.2. Results from studies providing adjusted results, based on activity volume. 2.3 Results from studies based on duration. 2.4 Results from studies based on intensity. ^a Significant difference between groups (non-significant here due to estimated equal sample size per quartile); ^b This study reported only time spent swimming; ^c This study compared high intensity exercise with moderate intensity exercise. PA: physical activity; BW: birth weight.

Figure 3. Association between maternal physical activity during pregnancy and infant's birth weight – moderate levels of physical activity



Legend: 3.1 Results from studies providing crude results only, based on activity volume. 3.2. Results from studies providing adjusted results, based on activity volume. 3.3 Results from studies based on intensity. ^a This study mentioned non-significant adjusted results without providing estimates; ^b This study compared light intensity activity with no activity. PA: physical activity; BW: birth weight.

Birth weight results according to leisure time or total physical activity

Twenty-five (25) studies (67.6% of the 37 studies) investigated the association between leisure time physical activity and birth weight. Five (5) found a significant decrease in birth weight with increasing activity,^{33,36,57,62,67} 3 found a significant increase in birth weight with increasing activity^{38,64,79} while the remaining 17 found no association.^{34,37,39,43,50,53,54,56,59,65,66,71,74,78,80-82} Total physical activity was evaluated in 13 studies (35.1%), with 3 studies finding a significant decreased birth weight with increasing activity,^{48,68,75} one study observing the contrary⁴⁴ and the other 9 studies finding no significant association.^{40,41,45,46,52,55,68,72,73}

Birth weight results according to physical activity timing during pregnancy

The majority of studies evaluating first trimester physical activity did not observe any significant association with birth weight,^{50,55,59,64,75} while one found a decreased birth weight in women doing leisure time activity.⁶⁷ Similar results were observed for the second trimester; most studies found no significant association with birth weight.^{41,50,52,59,65,71,74,75} Two studies observed a decreased birth weight with increasing leisure time activity^{33,62} while 2 others found the opposite with either total⁴⁴ or leisure time activity.⁶⁴ Again, for the third trimester, most studies did not observe an association between maternal activity and birth weight.^{41,45,50,52,59,64,65,80,82} Two studies found a decreased birth weight with increasing total⁷⁵ or leisure time activity⁶² and one found an increased birth weight in neonates of exercising mothers.³⁸

Association between maternal physical activity and newborn's body composition

Several studies reported more than one birth weight outcome, but only two did report on the association between maternal physical activity and infant's body composition.^{36,75} Clapp and Capeless³⁶ compared a group of recreational athletes pursuing a heavy exercise regimen throughout pregnancy to a group of matched active women not involved in high intensity training. Skinfold thickness, fat mass and body fat percentage of the newborns were all significantly reduced in the heavy exercise group as compared to the comparison group, with a difference in fat mass of 220 g between groups. Similarly, Harrod and colleagues⁷⁵ observed a significant decrease in neonatal fat mass with increased total physical activity during the third trimester (p for linear trend=0.04). A significant 41.1g difference between neonates of women in the highest versus the lowest quartile of total activity was observed after adjustment for various confounders. However, early and mid-pregnancy physical activity had no significant effect on body composition, nor did meeting exercise recommendations in either trimester.

Association between maternal physical activity and risk of low birth weight and small for gestational age neonates

The association between physical activity and LBW was explored in 17 (31.5%) of the 54 included studies,^{29-33,35,37,40,42,43,60-62,65,69,71,76} including all 4 case-control studies.²⁹⁻³² Adjusted results were presented in 11 of the studies (64.7%),^{29-32,35,40,42,60,61,65,76} and all but two^{61,76} reported leisure time activity. Eleven of the 13 cohort studies (84.6%) did not find an association between maternal activity and risk of LBW,^{33,35,37,40,43,60,62,65,69,71,76} while one found an increased risk of LBW⁶¹ with increasing total activity, and another one found a decreased risk of LBW and very LBW⁴² with regular maternal exercise. As for the case-control studies, two suggested an increased risk of LBW with higher levels of maternal exercise,^{29,32} although one of them also found that low

levels of exercise increased the risk of LBW, compared with moderate levels.²⁹ The other case-control studies found a decreased risk of LBW with increasing maternal leisure activity.^{30,31}

The association between maternal activity and SGA risk was reported in 10 studies (18.5% of all studies).^{44,47,55,57,58,63,66,68,73,75} Six of them reported total physical activity^{44,55,58,63,73,75} and 6 adjusted for potential confounders.^{47,58,63,66,73,75} Overall, most studies (60%) did not find a significant association between maternal activity and SGA risk.^{44,47,55,58,68,73} However, 2 studies found an increased risk of SGA with the highest level of either total⁷⁵ or exercise activity⁵⁷ compared with the lowest level, and one study found a decreased risk in women doing exercise compared with those not doing so in the second half of pregnancy.⁶⁶ Finally, one study found that a higher level of total activity in mid-pregnancy was associated with a decreased risk of SGA, while a higher level of sports and exercise during the same period was associated with an increased risk of SGA.⁶³

Association between maternal physical activity and risk of high birth weight and large for gestational age neonates

A total of 5 studies (9.3%) reported on HBW,^{51,62,65,76,77} with 3 of them reporting leisure time activity.^{51,62,65} Three studies found a decreased risk of HBW with increasing total^{76,77} or leisure activity,⁶² the remainder finding no association.^{51,65} From the 8 studies reporting on LGA (14.8%),^{47,49,55,57,58,66,70,73} 5 reported leisure time physical activity.^{47,49,57,66,70} Four of these studies found a reduced risk of LGA with increasing leisure time activity,^{47,49,66,70} and the fifth one suggested a similar trend (no LGA in the most active group vs 11% and 17% of LGA in the other groups).⁵⁷ However, two of these studies showed significant results only in a subsample of women (e.g. nulliparous women⁷⁰ or low-risk women⁴⁷). One of the 3 studies reporting total activity found a decreased risk of LGA with increasing activity,⁵⁸ while the other 2 found no significant association with risk of LGA.^{55,73}

DISCUSSION

The present systematic review identified 54 observational studies evaluating the association between maternal physical activity during pregnancy and birth weight, risk of LBW or HBW, risk of SGA or LGA, or body composition. Despite substantial heterogeneity, results from these studies suggest that moderate levels of physical activity during pregnancy are associated with an increased birth weight, as compared to lower levels. On the contrary, high levels of physical activity were associated with a decreased birth weight. These associations remained when leisure time physical activity alone was considered. Despite the fact that only a few studies evaluated physical activity using objective methods, results from these studies suggested similar conclusions.

Consistent with the decrease in birth weight observed with high physical activity levels, the two studies evaluating neonatal body composition found that high levels of activity were associated with a decreased infant fat mass. Reduced neonatal fat mass was previously found in a RCT comparing women pursuing either a moderate or high volume exercise regimen from the 8th week to end of pregnancy, compared with women pursuing a low volume exercise regimen.¹⁹ The same authors found no difference in neonatal fat mass or percentage in previously inactive women randomised to either a low volume exercise regimen or no exercise throughout pregnancy,¹⁸ which is also consistent with the findings of the present review. These observations could either imply that the association between maternal activity and birth weight follows an inverted U-shape curve, or that a certain amount of exercise is needed before birth weight is reduced. Some observational studies are more suggestive of a dose-response relationship; Harrod and colleagues⁷⁵ showed that the association between total physical activity in late pregnancy and neonatal fat mass followed a linear trend. Another large cohort study (n=43,705) found that each additional monthly exercise session was associated with a significant 2.1 g decrease in infant birth weight.⁶²

Overall, despite substantial heterogeneity between studies, maternal physical activity does not seem to negatively influence the risk of birth weight extremes. Indeed, the present review highlighted that most studies evaluating HBW and LGA risk found a protective effect with increasing maternal activity, which is in line with the decreased neonatal fat mass or body weight observed in numerous studies. The association between maternal activity and risk of LBW and SGA was less clear, although available studies are reassuring. Globally, results from observational studies are confirmed by a recent meta-analysis evaluating the effects of 28 physical activity interventions during pregnancy. This meta-analysis found a significant reduction in birth weight (n=5,214) and a reduction in the risk of delivering a macrosomic infant (19 studies, n=3,982) without an increased risk of LBW/SGA (11 studies, n=2,183), with exercise interventions.¹⁵ However, the impact of exercise dose was not examined in this meta-analysis.

Physical activity is thought to modulate fetal growth through oxygen and nutrient availability and delivery to the fetus.⁸³ Indeed, glucose availability is reduced during exercise due to an increased uptake by active muscles,⁸³ and utero-placental blood flow also appears to be decreased with exercise.^{84,85} It has been hypothesized that in response to this intermittent reduction in oxygen and nutrient delivery during exercise, which seems modulated by exercise intensity and/or volume,⁸⁴⁻⁸⁶ blood flow is then enhanced at rest.⁸³ Consistent with our thorough review, Clapp previously reported the results of a few studies suggesting that a low to moderate volume of exercise throughout pregnancy was associated with an increased birth weight while a high intensity, high volume exercise regimen throughout pregnancy was associated with a decreased birth weight, with various effects in between.⁸³ Accordingly, it appears that below a certain threshold, the reduced nutrient availability induced by exercise is compensated and results in enhanced fetal growth, while above this

threshold nutrient availability cannot be completely compensated, leading to reduced birth weight. Of course, glucose availability and delivery to the fetus is also influenced by other factors, including maternal nutrition, health condition and fitness,^{83,87} thus it is possible that the effects of exercise on fetal growth are seldom counterbalanced by other maternal behaviors and conditions. Thus, this suggested inverted U-shape relationship between physical activity and birth weight, which can be modulated by factors such as maternal diet, could explain the discrepancy observed in RCTs' results.

Previous meta-analyses of RCTs also showed a small reduction in infant's birth weight with physical activity interventions but were unable to distinguish the effects of various volumes or intensity of physical activity.^{15,16} Although it was not possible to combine results in a quantitative estimate for all outcomes and comparisons, we still attempted to determine the influence of physical activity volume on birth weight. Despite significant statistical heterogeneity, our prudent classification of studies provided new insights on the association between maternal physical activity and birth weight. Nevertheless, whether our classification was adequate to truly discriminate moderate from high levels of physical activity remains debatable, as we mostly relied on the studies' own classification of physical activity levels. For instance, although some studies stated having evaluated vigorous intensity activity, their definition of vigorous intensity did not necessarily comply with accepted definitions ($\geq 60\%$ aerobic capacity reserve)⁸⁸ or was somewhat imprecise. This implies that the measure of physical activity in these studies likely included both moderate and vigorous intensity activity. Thus, adequately defining intensity will be of prime importance in future studies, in order to accurately evaluate the impact of various physical activity intensities on pregnancy outcomes.

Limitations

This systematic review included observational studies evaluating the association between maternal physical activity and birth weight outcomes; therefore, the associations observed may not constitute causal relationships. Results must also be interpreted with caution due to the high heterogeneity found between study results, methodology and quality, which on one hand limited the possibility to pool some studies in the meta-analysis, leading to a potential selection bias, and on the other hand might also have decreased the strength of the associations found in the present review. It should also be acknowledged that study results were included in the analyses even when adjustment for confounders was lacking. Indeed, more than one third of the studies included in the present review did not adjust for covariates known or thought to influence PA and fetal growth. Finally, publication bias cannot be ruled out, as some studies with null results might not have been published. Although a publication bias would imply that the associations observed in the present review overestimate the real association between maternal physical activity and birth weight, and despite the aforementioned limitations, we believe that it is unlikely that our finding of a different association between maternal physical

activity and birth weight depending on physical activity volume would be discredited. Nevertheless, further confirmation of this volume-dependant association is needed.

Recommendations for future research

The present review highlighted that observational studies can help us gain a better insight of the mechanisms explaining the association between maternal activity and birth weight outcomes. However, in order to further clarify the association between maternal physical activity and birth weight, some issues need to be addressed first. For instance, a precise and meticulous measure of maternal physical activity, including all physical activity parameters, will be needed to identify the potential thresholds where physical activity can be expected to influence differentially birth weight. As previously proposed, since physical activity might exert only a modest effect on birth weight outcomes, accurate methods to measure physical activity are needed to avoid missing this effect because of measurement error.⁸⁹ Accordingly, studies using objective measurement methods such as accelerometry, which are thought to provide more precise and accurate estimates of physical activity, free of recall and self-report bias, are needed as only 5 studies using accelerometry were available for inclusion in the present review. However, efforts should also be made in harmonizing accelerometry data processing in pregnancy studies in order to allow a better reliability of physical activity estimates and comparability between studies, since no cut point has been developed specifically for pregnancy and no consensus has been made regarding data processing, leading to great methodological variability regarding accelerometry data in pregnancy studies.^{73,77,90,91}

Also, although the decreased birth weight observed with increasing physical activity in the present review and in previous meta-analyses of RCTs might be beneficial for the child's health, it is possible that this effect could become detrimental above a certain level of physical activity, leading to an increased risk of SGA or other adverse outcomes. Obviously, the identification of this potential threshold will not be possible through RCTs for ethical reasons. The same situation applies regarding the effects of vigorous intensity activity on pregnancy outcomes, or the effects of physical activity in high-risk populations, emphasizing the need for additional high-quality observational studies. Similarly, to improve our understanding of the impact of physical activity performed during the 1st trimester, which remains limited due to the difficulty in initiating a physical activity intervention before the end of this trimester, observational studies appear as an important alternative, complementing knowledge acquired through RCTs. To further precise the association between physical activity and fetal growth, future research should also focus on outcomes such as neonatal body composition and mechanistic pathways while considering important confounders. Refining physical activity guidelines for pregnant women to optimize fetal growth will only be possible when the aforementioned issues and others will

be adequately answered. In light of available evidence, we believe that this can only be achieved through high quality observational studies and RCTs.

CONCLUSION

Based on observational studies, maternal physical activity during pregnancy does not seem to negatively influence birth weight or risk of birth weight extremes in healthy, low-risk pregnant women. The association between maternal physical activity levels and infant's birth weight suggests an inverted U-shape curve, where moderate levels seem associated with an increased birth weight while high levels of physical activity seem associated with a decreased birth weight. Maternal physical activity also appears to be associated with a reduced neonatal fat mass, but the small number of studies evaluating neonatal body composition precludes definitive conclusions. Future studies should focus on precisely defining and measuring physical activity in each trimester to determine the volume, type and intensity of physical activity needed to influence the neonate's body size and composition and to allow better study comparability. Underrepresented groups of pregnant women, such as women with high-risk pregnancy, should also be studied. As the intrauterine environment might have a long term influence on the child's health, it is crucial to evaluate the effects of various levels and patterns of physical activity during pregnancy in order to identify the optimal physical activity prescription. A careful monitoring of physical activity type, frequency, intensity and duration in each trimester of pregnancy and of its effects on pregnancy outcomes in various populations will definitely contribute to this important objective.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank William Witteman, information specialist at the CHU de Quebec, who performed the electronic database search. This study was funded by the Fondation des Etoiles and authors supported by awards from the Canadian Institutes of Health Research and the Fond de Recherche du Quebec-Sante.

REFERENCES

1. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):726-730
2. Inskip HM, Godfrey KM, Martin HJ, et al. Size at birth and its relation to muscle strength in young adult women. *J Intern Med* 2007;262(3):368-374
3. Ortega FB, Labayen I, Ruiz JR, et al. Are muscular and cardiovascular fitness partially programmed at birth? Role of body composition. *J Pediatr* 2009;154(1):61-66
4. Ridgway CL, Ong KK, Tammelin T, et al. Birth size, infant weight gain, and motor development influence adult physical performance. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(6):1212-1221
5. Labayen I, Moreno LA, Ruiz JR, et al. Small birth weight and later body composition and fat distribution in adolescents: the Avena study. *Obesity* 2008;16(7):1680-1686
6. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, et al. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009;124(2):695-702
7. Stuart A, Amer-Wahlin I, Persson J, Kallen K. Long-term cardiovascular risk in relation to birth weight and exposure to maternal diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2653-2657
8. Shi Y, De Groh M, Morrison H. Perinatal and early childhood factors for overweight and obesity in young Canadian children. *Can J Public Health* 2013;104(1):e69-74
9. Kramer MS, McDonald SW. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Db Syst Rev* 2006(3):CD000180
10. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, et al. Interventions to reduce or prevent obesity in pregnant women: a systematic review. *Health Technol Assess* 2012;16(31):1-131
11. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2014;25(3):331-343
12. Domenjoz I, Kayser B, Boulvain M. Effect of physical activity during pregnancy on mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):401-411
13. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):576-582
14. Sanabria-Martinez G, Garcia-Hermoso A, Poyatos-Leon R, et al. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG* 2015;122(9):1167-1174
15. Wiebe HW, Boule NG, Chari R, Davenport MH. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1185-1194
16. Sanabria-Martinez G, Garcia-Hermoso A, Poyatos-Leon R, et al. Effects of Exercise-Based Interventions on Neonatal Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Health Promot* 2015; DOI: 10.4278/ajhp.140718-LIT-351
17. de Oliveria Melo AS, Silva JL, Tavares JS, et al. Effect of a physical exercise program during pregnancy on uteroplacental and fetal blood flow and fetal growth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):302-310
18. Clapp JF, 3rd, Kim H, Burciu B, Lopez B. Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1484-1488
19. Clapp JF, 3rd, Kim H, Burciu B, et al. Continuing regular exercise during pregnancy: Effect of exercise volume on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(1):142-147
20. Jackson MR, Gott P, Lye SJ, Ritchie JW, Clapp JF, 3rd. The effects of maternal aerobic exercise on human placental development: placental volumetric composition and surface areas. *Placenta* 1995;16(2):179-191
21. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol* 2003;28(3):330-341
22. ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):171-173

23. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
24. Bisson M, Almeras N, Plaisance J, et al. Maternal fitness at the onset of the second trimester of pregnancy: correlates and relationship with infant birth weight. *Pediatr Obes* 2013;8(6):464-474
25. Lynch KE, Landsbaugh JR, Whitcomb BW, et al. Physical activity of pregnant Hispanic women. *Am J Prev Med* 2012;43(4):434-439
26. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116(9):1081-1093
27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560
29. Campbell MK, Mottola MF. Recreational exercise and occupational activity during pregnancy and birth weight: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):403-408
30. Schramm WF, Stockbauer JW, Hoffman HJ. Exercise, employment, other daily activities, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1996;143(3):211-218
31. Takito MY, Benicio MH. Physical activity during pregnancy and fetal outcomes: a case control study. *Rev Saude Publica* 2010;44(1):90-101
32. Mahmoodi Z, Karimlou M, Sajjadi H, et al. Physical Activity Pattern and Personal-Social Factors of Mothers During Pregnancy And Infant Birth Weight Based On MET Scale: A Case-Control Study. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(7):573-580
33. Bell RJ, Palma SM, Lumley JM. The effect of vigorous exercise during pregnancy on birth-weight. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995;35(1):46-51
34. Botkin C, Driscoll CE. Maternal aerobic exercise: newborn effects. *Fam Pract Res J* 1991;11(4):387-393
35. Cavalli AS, Tanaka T. Maternal leisure-time physical activities are not determinant risk factors of low birthweight babies: A cross-sectional study of 1,714 pregnant women. *Environ Health Prev Med* 2000;5(2):72-80
36. Clapp JF, 3rd, Capeless EL. Neonatal morphometrics after endurance exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(6 I):1805-1811
37. Duncombe D, Skouteris H, Wertheim EH, et al. Vigorous exercise and birth outcomes in a sample of recreational exercisers: A prospective study across pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2006;46(4):288-292
38. Jahromi MK, Jahromi BN, Hojjati S. Relationship between daily physical activity during last month of pregnancy and pregnancy outcome. *Iran Red Crescent Med* 2011;13(1):15-20
39. Johnson AA, Knight EM, Edwards CH, et al. Selected lifestyle practices in urban African American women - Relationships to pregnancy outcome, dietary intakes and anthropometric measurements. *J Nutr* 1994;124(6 SUPPL.):963S-972S
40. Klebanoff MA, Shiono PH, Carey JC. The effect of physical activity during pregnancy on preterm delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(5 I):1450-1456
41. Langhoff-Roos J, Lindmark G, Kylberg E, Gebre-Medhin M. Energy intake and physical activity during pregnancy in relation to maternal fat accretion and infant birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(12):1178-1185
42. Leiferman JA, Evenson KR. The effect of regular leisure physical activity on birth outcomes. *Matern Child Health J* 2003;7(1):59-64
43. Lobel M, Cannella DL, Graham JE, et al. Pregnancy-Specific Stress, Prenatal Health Behaviors, and Birth Outcomes. *Health Psychol* 2008;27(5):604-615
44. Magann EF, Evans SF, Newnham JP. Employment, exertion, and pregnancy outcome: Assessment by kilocalories expended each day. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):182-187
45. Melzer K, Schutz Y, Soehnchen N, et al. Effects of recommended levels of physical activity on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):266.e261-266

46. Montpetit AE, Plourde H, Cohen TR, Koski KG. Modeling the impact of prepregnancy BMI, physical activity, and energy intake on gestational weight gain, infant birth weight, and postpartum weight retention. *J Phys Act Health* 2012;9(7):1020-1029
47. Mudd LM, Pivarnik J, Holzman CB, et al. Leisure-time physical activity in pregnancy and the birth weight distribution: Where is the effect? *J Phys Act Health* 2012;9(8):1168-1177
48. Perkins CC, Pivarnik JM, Paneth N, Stein AD. Physical activity and fetal growth during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):81-87
49. Snapp CA, Donaldson SK. Gestational diabetes mellitus: Physical exercise and health outcomes. *Biol Res Nurs* 2008;10(2):145-155
50. Sternfeld B, Quesenberry CP, Jr., Eskenazi B, Newman LA. Exercise during pregnancy and pregnancy outcome. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27(5):634-640
51. Voldner N, Frosli KF, Bo K, et al. Modifiable determinants of fetal macrosomia: Role of lifestyle-related factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(4):423-429
52. Watson PE, McDonald BW. Activity levels in pregnant New Zealand women: relationship with socioeconomic factors, wellbeing, anthropometric measures, and birth outcome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32(4):733-742
53. Zeanah M, Schlosser SP. Adherence to ACOG guidelines on exercise during pregnancy: effect on pregnancy outcome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1993;22(4):329-335
54. Makela J, Lagstrom H, Kaljonen A, Simell O, Niinikoski H. Hyperglycemia and lower diet quality in pregnant overweight women and increased infant size at birth and at 13 months of age--STEPS study. *Early Hum Dev* 2013;89(6):439-444
55. Portela SN, Rocha-de-Souza R, Oppermann-Lisboa K, et al. Maternal physical activity, cervical length and its relation to spontaneous vaginal birth at term. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(2):257-262
56. Rice PL, Fort IL. The relationship of maternal exercise on labor, delivery and health of the newborn. *J Sports Med Phys Fitness* 1991;31(1):95-99
57. Clapp JF, 3rd, Dickstein S. Endurance exercise and pregnancy outcome. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16(6):556-562
58. Alderman BW, Zhao H, Holt VL, Watts DH, Beresford SA. Maternal physical activity in pregnancy and infant size for gestational age. *Ann Epidemiol* 1998;8(8):513-519
59. Both MI, Overvest MA, Wildhagen MF, Golding J, Wildschut HIJ. The association of daily physical activity and birth outcome: A population-based cohort study. *Eur J Epidemiol* 2010;25(6):421-429
60. Dumith SC, Domingues MR, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA. Physical activity during pregnancy and its association with maternal and child health indicators. *Rev Saude Publ* 2012;46(2):327-333
61. Dwarkanath P, Muthayya S, Vaz M, et al. The relationship between maternal physical activity during pregnancy and birth weight. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16(4):704-710
62. Fleten C, Stigum H, Magnus P, Nystad W. Exercise during pregnancy, maternal prepregnancy body mass index, and birth weight. *Obstet Gynecol* 2010;115(2 PART1):331-337
63. Gollenberg AL, Pekow P, Bertone-Johnson ER, et al. Physical Activity and Risk of Small-for-Gestational-Age Birth Among Predominantly Puerto Rican Women. *Matern Child Health J* 2010:1-11
64. Hatch MC, Shu XO, McLean DE, et al. Maternal exercise during pregnancy, physical fitness, and fetal growth. *Am J Epidemiol* 1993;137(10):1105-1114
65. Hegaard HK, Petersson K, Hedegaard M, et al. Sports and leisure-time physical activity in pregnancy and birth weight: a population-based study. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20(1):e96-102
66. Juhl M, Olsen J, Andersen PK, Nohr EA, Andersen AM. Physical exercise during pregnancy and fetal growth measures: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(1):63 e61-68
67. Jukic AM, Evenson KR, Daniels JL, et al. A prospective study of the association between vigorous physical activity during pregnancy and length of gestation and birthweight. *Matern Child Health J* 2012;16(5):1031-1044
68. Magann E, Evans S, Weitz B, Newnham J. Antepartum, intrapartum, and neonatal significance of exercise on healthy, low-risk pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(1):S186-S186

69. Orr ST, James SA, Garry J, Prince CB, Newton ER. Exercise and pregnancy outcome among urban, low-income, black women. *Ethnic Dis* 2006;16(4):933-937
70. Owe KM, Nystad W, Bo K. Association between regular exercise and excessive newborn birth weight. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):770-776
71. Rose NC, Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ. Self-rated physical activity level during the second trimester and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;78(6):1078-1080
72. Wojtyla A, Kapka-Skrzypczak L, Paprzycki P, Skrzypczak M, Bilinski P. Epidemiological studies in Poland on effect of physical activity of pregnant women on the health of offspring and future generations - adaptation of the hypothesis Development Origin of Health and Diseases. *Ann Agric Environ Med* 2012;19(2):315-326
73. Morgan KL, Rahman MA, Hill RA, et al. Physical activity and excess weight in pregnancy have independent and unique effects on delivery and perinatal outcomes. *PLoS ONE* 2014;9(4):e94532
74. Nieuwenhuijsen MJ, Northstone K, Golding J. Swimming and birth weight. *Epidemiology* 2002;13(6):725-728
75. Harrod CS, Chasan-Taber L, Reynolds RM, et al. Physical activity in pregnancy and neonatal body composition: the healthy start study. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):257-264
76. Currie LM, Woolcott CG, Fell DB, Armson BA, Dodds L. The association between physical activity and maternal and neonatal outcomes: a prospective cohort. *Matern Child Health J* 2014;18(8):1823-1830
77. Reid EW, McNeill JA, Alderdice FA, Tully MA, Holmes VA. Physical activity, sedentary behaviour and fetal macrosomia in uncomplicated pregnancies: a prospective cohort study. *Midwifery* 2014;30(12):1202-1209
78. Dale E, Mullinax KM, Bryan DH. Exercise during Pregnancy: Effects on the Fetus. *Can J Appl Sport Sci* 1982;7(2):98-103
79. Downs DS, Hausenblas HA. Pregnant women's third trimester exercise behaviors, body mass index, and pregnancy outcomes. *Psychol Health* 2007;22(5):545-559
80. Horns PN, Ratcliffe LP, Leggett JC, Swanson MS. Pregnancy outcomes among active and sedentary primiparous women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1996;25(1):49-54
81. Jarrett II JC, Spellacy WN. Jogging during pregnancy: An improved outcome? *Obstet Gynecol* 1983;61(6):705-709
82. Mpampakas D, Goumenou A, Zachariades E, et al. Immune system function, stress, exercise and nutrition profile can affect pregnancy outcome: Lessons from a Mediterranean cohort. *Exp Ther Med* 2013;5(2):411-418
83. Clapp JF. Influence of Endurance Exercise and Diet on Human Placental Development and Fetal Growth. *Placenta* 2006;27(6-7):527-534
84. Erkkola RU, Pirhonen JP, Kivijarvi AK. Flow velocity waveforms in uterine and umbilical arteries during submaximal bicycle exercise in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):611-615
85. Salvesen KA, Hem E, Sundgot-Borgen J. Fetal wellbeing may be compromised during strenuous exercise among pregnant elite athletes. *Br J Sports Med* 2012;46(4):279-283
86. Ruchat SM, Davenport MH, Giroux I, et al. Effect of exercise intensity and duration on capillary glucose responses in pregnant women at low and high risk for gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(8):669-678
87. McGowan CA, McAuliffe FM. The influence of maternal glycaemia and dietary glycaemic index on pregnancy outcome in healthy mothers. *Br J Nutr* 2010;104(2):153-159
88. Physical activity guidelines for Americans. In. Washington D.C.: U.S. Department of Health and Human Services; 2008:76
89. Chasan-Taber L, Evenson KR, Sternfeld B, Kengeri S. Assessment of recreational physical activity during pregnancy in epidemiologic studies of birthweight and length of gestation: Methodologic aspects. *Women Health* 2007;45(4):85-107
90. Evenson KR, Wen F. Prevalence and correlates of objectively measured physical activity and sedentary behavior among US pregnant women. *Prev Med* 2011;53(1-2):39-43
91. Bisson M, Almeras N, Dufresne SS, et al. A 12-Week Exercise Program for Pregnant Women with Obesity to Improve Physical Activity Levels: An Open Randomised Preliminary Study. *PLoS ONE* 2015;10(9):e0137742

FIGURE CAPTIONS

Figure 1. Flowchart of reviewed citations

SGA: small for gestational age; LBW: low birth weight; LGA: large for gestational age; HBW: high birth weight

Figure 2. Association between maternal physical activity during pregnancy and infant's birth weight – high levels of physical activity

2.1 Results from studies providing crude results only, based on activity volume. 2.2. Results from studies providing adjusted results, based on activity volume. 2.3 Results from studies based on duration. 2.4 Results from studies based on intensity.

^a Significant difference between groups (non-significant here due to estimated equal sample size per quartile);

^b This study reported only time spent swimming; ^c This study compared high intensity exercise with moderate intensity exercise. PA: physical activity; BW: birth weight.

Figure 3. Association between maternal physical activity during pregnancy and infant's birth weight – moderate levels of physical activity

3.1 Results from studies providing crude results only, based on activity volume. 3.2. Results from studies providing adjusted results, based on activity volume. 3.3 Results from studies based on intensity.

^a This study mentioned non-significant adjusted results without providing estimates; ^b This study compared light intensity activity with no activity. PA: physical activity; BW: birth weight.

Table 2. Description and results of the 54 included studies, by outcome

Study, year, country and design	Sample size	PA assessment					Main results	Adjustment variables
		Self-reported	Objective	Total PA	LTPA	Definition PA groups		
Studies assessing birth weight								
Bell 1995, ³³ Australia Cohort	99	x	-	-	x	Sessions of vigorous exercise/wk at 25 weeks	<u>BW (crude; vs 0 session):</u> 3 times/wk: 318 g (95% CI 72, 564) 5-7 times/wk: -633 g (-988, -278)	Infant sex, pre-pregnancy weight, GWG
Both 2010, ⁵⁹ UK Cohort	8,879	x	-	-	x	LTPA categories: never, less than 1h/wk, 2-6h/ wk and ≥7h per week	LTPA not associated with BW (no estimate given)	Infant sex, marital status, education, pre-pregnancy BMI, smoking, drug and alcohol use, economic status and more
Botkin 1991, ³⁴ USA Cohort ^a	44	x	-	-	x	≥3 sessions of ≥20 min/wk and for ≥20 wks of the pregnancy (yes/no)	<u>BW :</u> Exercise: 3,663.8 ± 318.4 g No exercise: 3,523.3 ± 351.0 g p=ns	None
Clapp 1984, ⁵⁷ USA Cohort	228	x	-	-	x	Sedentary (group 1) vs exercise prior to pregnancy but stopped <28 th week (group 2) vs maintained exercise (group 3)	<u>BW:</u> Group 1: 3,518 ± 43 g (SEM) Group 2: 3,577 ± 92 g Group 3 n=29: 3,009 ± 100 g Group 3 vs 1 or 2: p<0.01	None
Clapp 1990, ³⁶ USA Cohort	132	-	x	-	x	≥ 3 sessions/week of ≥30 min pre-pregnancy and continuation during	<u>BW :</u> Exercise: 3,381 ± 322 g No exercise: 3,691 ± 348 g, p=0.01	None, , but exercise and control groups

						pregnancy at $\geq 50\%$ of preconception level vs no high-intensity exercise regimen during pregnancy		were matched for general health, fitness, education, income, age, parity, dietary intake, smoking and more
Dale 1982, ⁷⁸ USA Cohort ^{a,b}	44	x	-	-	x	Running during pregnancy (yes/no)	<u>BW:</u> Runners: -retrospective sample: 7.5 pounds -prospective sample: 7.45 pounds Controls (prospective): 7.60 pounds	None
Downs 2007, ⁷⁹ USA Cohort	59	x	-	-	x	MVPA ≥ 20 min, 3-5 times/wk (yes/no)	<u>BW:</u> Exercise: 126.75 ± 3.23 oz. No exercise: 111.78 ± 7.12 oz.	None
Duncombe 2006, ³⁷ Australia Cohort	148	x	x	-	x	Frequency of sustained exercise	<u>BW:</u> No exercise: $3,482.6 \pm 538.2$ g 1-2 times/wk: $3,548.6 \pm 558.0$ g 3-4 times/wk: $3,528.2 \pm 395.6$ g ≥ 5 times/wk: $3,324.0 \pm 526.1$ g P for linear trend=0.49	None
Fleten 2010, ⁶² Norway Cohort	43,705	x	-	-	x	Sum of frequencies per month of all exercise activities	<u>BW:</u> Overall: -2.1 g per unit increase in exercise, $p < 0.03$ Exercise before week 17: -0.72 g, 95% CI -1.33, -0.10 Exercise between weeks 17-30: -1.40 g, 95% CI -2.01, -0.78	Maternal height, age, parity, cohabitant status, education, smoking, PA pre-pregnancy
Harrod 2014, ⁷⁵ USA Cohort	826	x	-	x	x	Total energy expenditure in quartiles, or meeting or not guidelines (for sports/exercise; not significant for any outcome in any trimester)	<u>BW:</u> Early pregnancy 1 st quartile: $3,172.8 \pm 37.0$ g (SEM) 2 nd quartile: $3,208.3 \pm 35.9$ g 3 rd quartile: $3,175.6 \pm 35.7$ g 4 th quartile: $3,220.4 \pm 40.0$ g	GA, infant sex, gravidity, maternal age, ethnicity, education, income, pre-

							<p>P for trend=0.49 Mid-pregnancy 1st quartile: 3,212.7 ± 38.7 g 2nd quartile: 3,200.6 ± 39.5 g 3rd quartile: 3,206.3 ± 38.1 g 4th quartile: 3,178.4 ± 44.7 g P for trend=0.58 Late pregnancy 1st quartile: 3,239.9 ± 36.3 g 2nd quartile: 3,173.0 ± 36.1 g 3rd quartile: 3,212.4 ± 34.6 g 4th quartile: 3,142.9 ± 38.6 g P for trend=0.10</p>	pregnancy BMI, smoking
Hatch 1993, ⁶⁴ USA Cohort	462	x	-	-	x	No exercise, low-moderate exercise ($\leq 1,000$ kcal/wk in LTPA), high exercise volume ($>1,000$ kcal/wk; conditioned vs unconditioned)	<p><u>BW (vs no exercise):</u> 1st TM: Low-moderate: $\beta=60$ g (95% CI -30, 151) High, uncond.: $\beta=94$ g (-79, 267) High, cond.: $\beta=28$ g (-111, 168) 2nd TM: Low-moderate: $\beta=97$ g (10, 184) High, uncond.: $\beta=-104$ g (-277, 69) High, cond.: $\beta=144$ g (-11, 298) 3rd TM: Low-moderate: $\beta=86$ g (-1, 174) High, uncond.: $\beta=26$ g (-158, 212) High, cond.: $\beta=117$ g (-69, 304) Exercise throughout pregnancy: Low-moderate: $\beta=124$ g (-6, 255) High: $\beta=276$ g (54, 497)</p>	GA, pre-pregnancy weight, GWG, parity, nausea, income, history of LBW, smoking
Hegaard 2010, ⁶⁵ Denmark Cohort	4,558	x	-	-	x	Level of LTPA(light, moderate-heavy (mod-heavy) vs sedentary) or hours of sports/wk	<p><u>BW:</u> 2nd trimester Light: 7 g (95% CI -20, 33) Mod-heavy: 21 g (-31, 73) Hours/wk (vs 0): 1-2h/wk: -17 g (-50, 17) ≥ 3h/wk: -2 g (-47, 42)</p>	Pre-pregnancy BMI, GA, education, parity, smoking,

							3 rd trimester Light: -1 g (-27, 25) Mod-heavy: -23 g (-90, 43) 1-2h/wk: -4 g (-42, 34) ≥3h/wk: -9 g (-62, 43)	
Horns 1996, ⁸⁰ USA Cohort	101	x	-	-	x	Exercise ≥ 3 times/wk for ≥15 min (yes/no)	<u>BW:</u> Active: 3,496 ± 486 g Sedentary: 3,467 ± 434 g, P=ns	None
Jahromi 2011, ³⁸ Iran Cohort	132	x	-	-	x	Exercise ≥ 2 times/wk for ≥30 min (yes/no)	<u>BW:</u> Exercise: 3.23 ± 0.40 kg No exercise: 2.91 ± 0.36 kg, P=0.021	None
Jarrett 1983, ⁸¹ USA Cohort ^a	67	x	-	-	x	Running distance (in miles)	<u>BW:</u> Correlation with distance: r=0.089, p=ns	None
Johnson 1994, ³⁹ USA Cohort	234	x	-	-	x	Exercise (yes/no, not defined)	<u>BW (crude):</u> Exercise: 3,296.0 ± 39.5 g (SEM) No exercise: 3,186.8 ± 51.6 g P<0.05 Adjusted results not significant (no estimate given)	Maternal anthropometry, smoking, drug use, infant sex
Juhl 2010, ⁶⁶ Denmark Cohort	79,692	x	-	-	x	Hours of exercise/wk	<u>BW (adjusted for GA only, vs 0):</u> >0 ≤1h: 1 g (95% CI -8, 10) >1 ≤2h: 5 g (-6, 15) >2 ≤3h vs 0: 0 g (-14, 13) >3 ≤4h vs 0: -8 g (-26, 9) >4 ≤5h vs 0: -6 g (-27, 16) >5h vs 0 : -11 g (-30, 7) P for trend=0.1276	GA, infant sex, maternal age, parity, pre- pregnancy BMI, smoking, socio- occupational status
Jukic 2012, ⁶⁷ USA Cohort	1,118	x	-	x	x	Recreational activity (none, non-vigorous, vigorous) or frequency of vigorous activity sessions/wk	<u>BW (vs no activity):</u> Non-vig.: -62 g (95% CI -118, -5) ≥1 min/wk vig.: -57 g (-124, 9) Frequency (vs ≤1 times/wk) 2-3 times/wk vig: 82 g (-104, 269) ≥4 times/wk vig: 40 g (-154, 234)	Maternal age, height, BMI, ethnicity, education, drug/alcohol use, income, smoking, infant sex, parity and more
Klebanoff	7,100	x	-	x	x	Hours/day of light or heavy	<u>BW:</u>	Ethnicity, age,

1990, ⁴⁰ USA Cohort						work/exercise	Heavy work/exercise (h/day) 0h: 3,210 g 1-3h: 3,187 g ≥4h: 3,261 g, P for trend=0.289 Light work/exercise (h/day) 0h: 3,182 g 1-3h: 3,250 g 4-7h: 3,217 g ≥8h: 3,226 g, P for trend=0.247	education, parity, marital status, income, smoking, alcohol use, GA, employment and more
Langhoff-Roos 1987, ⁴¹ Sweden Cohort	56	-	x	x	-	Time spent doing physical activity	<u>BW:</u> At 17 weeks: regression coefficient: 1.27 ± 7.68 g (SEM) per PA unit, p=0.87 At 33 weeks: regression coefficient: -1.22 ± 6.53 g, p=0.85	Maternal lean body mass and energy intake
Lobel 2008, ⁴³ USA Cohort	279	x	-	-	x	Exercise score on a 5-point scale (0=never to 4=very often)	<u>BW:</u> Correlation with exercise: r=0.03	None
Magann 1996, ⁴⁴ Australia Cohort	750	x	-	x	-	Group 1: ≤2300 kcal/day; group 2: 2301- 2500 kcal/day; group 3: 2501- 2700 kcal/day; group 4: 2701- 2900 kcal/day; group 5: >2900 kcal/day	<u>BW (vs group 3):</u> group 1 = -73 g (p= 0.011) group 2 = -60 g (p= 0.017) group 4 = -23 g (p= 0.33) group 5 = -22 g (p=0.515)	GA, infant sex, parity, GWG, ethnicity, pre-pregnancy weight, height, smoking, DM
Magann 2001, ⁶⁸ USA Cohort	2,743	x	-	x	x	Exercise groups (1=no exercise, 2=light exercise, 3=moderate exercise and 4=heavy exercise)	<u>BW:</u> Group 4 vs 1: -86.5 ± 43.7 g (SEM), p=0.048 Group 2 vs 1: p=0.068 (no estimate reported)	GA, smoking, infant sex, pre-pregnancy weight, height, parity
Makela 2013, ⁵⁴ Finland Cohort	163	x	-	-	x	Duration, type and frequency of physical activity	<u>BW:</u> Quantitative results of regression analysis not given for PA (p=ns)	Maternal diet, pre-pregnancy BMI, GWG, glucose/insulin metabolism
Melzer 2010, ⁴⁵ Switzerland	71	-	x	x	-	Active (≥30 min of moderate PA/day) vs inactive (<30 min of moderate PA/day)	<u>BW:</u> Active: 3,448 ± 310 g Inactive: 3,518 ± 418 g	None

Cohort							P=0.53	
Montpetit 2012, ⁴⁶ Canada Cohort	81	x	x	x	-	Daily step counts	<u>BW:</u> Multiple regression estimate per 1,000 steps/day: 10.2 g, p=0.733	Pre-pregnancy BMI, GWG, energy intake
Morgan 2014, ⁷³ UK Cohort	240	-	x	x	-	Low vs high activity (cut off at the 50 th of total accelerometry counts)	<u>BW (crude):</u> Low activity: 3.4 ± 0.5 kg High activity: 3.5 ± 0.4 kg	Maternal age, parity, alcohol use, smoking, education, socioeconomic status
Mparmpa-kas 2013, ⁸² Greece Cohort	113	x	-	-	x	Participation in light and strenuous sports	<u>BW:</u> Physical activity did not predict birth weight (no estimate given)	None
Nieuwen- huijsen 2002, ⁷⁴ UK Cohort	11,462	x	-	-	x	Time spent swimming per week	<u>BW:</u> ≤1h vs 0: 7.84 g (95% CI -10.36, 26.05) ≥2h vs 0: 16.74 g (-11.40, 44.90)	GA, parity, smoking, age, ethnicity, education, housing tenure, drugs/alcohol use
Perkins 2007, ⁴⁸ USA Cohort	51	x	x	x	-	Average metabolic equivalent unit value in quartiles	<u>BW:</u> Quartile 1: 4,007 ± 488 g Quartile 2: 3,757 ± 625 g Quartile 3: 3,595 ± 377 g Quartile 4: 3,399 ± 381 g A one-quartile change associated with average 203 g change in BW	None
Portela 2014, ⁵⁵ Brazil	56	x	-	x	-	Active or sedentary, based on total activity scoring	<u>BW:</u> No significant difference, p=0.199	GA
Rice 1991, ⁵⁶ USA Cohort	23	x	-	-	x	Active (≥3 times/wk for ≥30 min) vs sedentary	<u>BW:</u> Active: 7.7 ± 0.7 pounds Sedentary: 7.6 ± 0.99 pounds , P=0.431	None
Rose 1991, ⁷¹ USA	21,342	x	-	-	x	Ratings of usual activity (light, moderate, vigorous)	<u>BW (vs moderate):</u> Light: -7 g (95% CI -32, 18)	Pre-pregnancy weight, height,

Cohort							Vigorous: -13 g (-45, 19)	age, infant sex, gravidity and more
Sternfeld 1995, ⁵⁰ USA Cohort	388	x	-	-	x	Heavy exercise (aerobic exercise ≥ 3 times/wk for ≥ 60 min), low-moderate exercise (aerobic exercise ≥ 1 time/wk for < 60 min), or no exercise	<u>BW (vs no exercise):</u> 1 st trimester Heavy: -53 g (95% CI -220, 114) Low-mod: 7 g (-106, 121), p=0.76 2 nd trimester Heavy: -40 g (-211, 132) Low-mod: -20 g (-191, 152), P=0.86 3 rd trimester Heavy: 20 g (-161, 202) Low-mod: 6 g (-107, 120), p=0.98	Infant sex, GA, parity, pre-pregnancy BMI
Watson 2007, ⁵² New Zealand Cohort	195	x	-	x	-	Daily activity in METs	<u>BW (crude):</u> Trend towards a higher BW with higher METs level in the 4 th and 7 th month (p=0.064 and 0.172). Adjusting for confounders did not change results (no estimates given)	Maternal age, parity, height, smoking, BMI, energy intake, socioeconomic status and more
Wojtyla 2012, ⁷² Poland Cohort ^a	2,588	x	-	x	-	Total activity in METs-h/wk	<u>Activity levels in BW categories (in METs-h/wk):</u> <2 kg: 211.38 \pm 118.81 2-2.5 kg: 214.66 \pm 160.44 2.5-3.5 kg: 209.48 \pm 120.09 3.5-4 kg: 212.10 \pm 118.45 >4 kg: 216.52 \pm 125.07 P for ANOVA rank test=0.798	None
Zeanah 1993, ⁵³ USA Cohort ^a	173	x	-	-	x	Exercise groups (high, moderate and low intensity, or long, moderate and short duration)	<u>BW:</u> By intensity: High: 129.0 oz. Moderate: 121.0 oz. Low: 120.0 oz., P=0.1421 By duration: Long: 124.1 oz. Moderate: 120.6 oz. Short: 123.5 oz. , P=0.5645	None

Studies assessing LBW								
Bell 1995, ³³ Australia Cohort	99	x	-	-	x	Sessions of vigorous exercise/wk at 25 weeks	<u>LBW:</u> 0 session: n=1 (2%) 3 sessions/wk : n=0 5-7 sessions/wk: n=5 (22%)	None
Campbell 2001, ²⁹ Canada Case-control ^a	529	x	-	-	x	Frequency of structured (to improve fitness) or leisure (socially oriented) exercise	<u>LBW (<15th percentile):</u> Structured (vs 3-4 times/wk) ≥5 times/wk: OR 4.61 (95% CI 1.73, 12.32) <3 times/wk: OR 2.64 (1.40, 3.94) Leisure (vs 3-4 times/wk): ≥5 times/wk: OR 1.19 (0.71, 2.00) <3 times/wk: OR 1.99 (0.95, 4.18)	None
Cavalli 2000, ³⁵ Japan Cohort ^a	1,704	x	-	-	x	LTPA and/or sports activities (yes/no)	<u>LBW:</u> OR=1.05, 95% CI 0.64, 1.73	Infant sex, GA, maternal age, height, smoking, pre-pregnancy weight, alcohol use, past PA and more
Currie 2014, ⁷⁶ Canada Cohort	1,719	x	-	x	-	Physical activity scores in tertiles	<u>LBW (vs tertile 1):</u> Tert. 2: OR 1.20 (95% CI 0.51, 2.79) Tert. 3: OR 0.88 (0.36, 2.18) P for trend=0.76	Maternal age, education, pre-pregnancy BMI, parity, GA and GWG
Dumith 2012, ⁶⁰ Brazil Cohort ^a	2,557	x	-	-	x	Physical exercises during pregnancy (yes/no)	<u>LBW:</u> OR 0.84 (95% CI 0.64, 1.09)	Maternal age, education, marital status, income, parity and more
Duncombe 2006, ³⁷ Australia Cohort	148	x	x	-	x	Frequency of sustained exercise	<u>LBW:</u> No exercise: n=1 (6%) 1-2 times/wk: n=1 (2%) 3-4 times/wk: n=0 ≥5 times/wk: n=2 (7%)	None
Dwarka-nath	546	x	-	x	-	Composite measure of daily	<u>LBW (lowest BW tertile):</u>	Maternal weight,

2007, ⁶¹ India Cohort						physical activity in tertiles	1 st trimester (vs tertile 1): Tert. 2: OR 1.27 (95% CI 0.81, 1.99) Tert. 3: OR 1 (1.00, 2.44) 2 nd trimester: Tert. 2: OR 1.66 (0.99, 2.80) Tert. 3: OR 1.65 (0.96, 2.81) 3 rd trimester: Tert. 2: OR 0.68 (0.39, 1.18) Tert.3: OR 1.29 (0.77, 2.18)	energy intake, education
Fleten 2010, ⁶² Norway Cohort	43,705	x	-	-	x	Sum of frequencies per month of all exercise activities	<u>LBW:</u> <1 time/wk: n=109 (1%) 1-2 times/wk: n=84 (1%) ≥3 times/wk: n=99 (1%)	None for this outcome
Hegaard 2010, ⁶⁵ Denmark Cohort	4,558	x	-	-	x	Level of LTPA(light, moderate-heavy (mod-heavy) vs sedentary) or hours of sports/wk	<u>LBW:</u> 2 nd trimester Light: OR 1.2 (95% CI 0.7, 2.1) Mod-heavy: OR 1.7 (0.6, 4.7) 1-2h/wk: OR 0.7 (0.3, 1.5) ≥3h/wk: OR 1.1 (0.4, 2.7) 3 rd trimester Light: OR 1.2 (0.7, 2.0) Mod-heavy: OR 0.6 (0.1, 4.3) 1-2h/wk: OR 1.1 (0.5, 2.5) ≥3h/wk: OR 0.8 (0.3, 2.8)	Pre-pregnancy BMI, GA, education, parity, smoking,
Leiferman 2003, ⁴² USA Cohort ^a	9,089	x	-	-	x	Exercise ≥3 times/wk during pregnancy (exercise vs no exercise) and before pregnancy (conditioned (cond.) vs unconditioned)	<u>LBW (vs cond. exercise):</u> Cond. No exercise: OR 1.28 (95% CI 1.05, 1.56) Uncond. exercise: OR 0.85 (0.62, 1.17) Uncond. No exercise: OR 1.15 (0.99, 1.34) <u>VLBW (vs cond. exercise):</u> Cond. No exercise: OR 2.05 (1.69, 2.48) Uncond. exercise: OR 1.13 (0.85, 1.49) Uncond. No exercise: OR 1.75 (1.50, 2.04)	Ethnicity, maternal age, marital status, education, income, smoking, BMI
Lobel 2008, ⁴³ USA	279	x	-	-	x	Exercise score on a 5-point scale (0=never to 4=very	<u>LBW:</u> Correlation with exercise: r=0.1	None

Cohort						often)	P=ns	
Mahmoodi 2013, ³² Iran Case-control ^a	750	x	-	x	x	Ratio of energy expenditure of physical activity and resting energy expenditure for various domains of activity or duration	<u>Exercise energy expenditure between cases (LBW, i.e. BW <2,500 g) and controls (BW ≥2,500 g):</u> Cases: 3.30 ± 3.25 METs Controls: 2.90 ± 3.76 METs, P=0.79 <u>LBW:</u> OR per 1h increase in exercise: 2.20 (95% CI 1.28, 3.80)	None
Orr 2006, ⁶⁹ USA Cohort	922	x	-	-	x	Exercise (yes/no)	<u>LBW (crude):</u> Exercise: 12.7% No exercise: 11.2% OR 1.15 (95 % CI 0.76, 1.76) Exercise not associated with risk of LBW in adjusted models (no estimate given)	Alcohol/drug use, bleeding, disease, previous poor pregnancy outcomes, smoking
Schramm 1996, ³⁰ USA Case-control ^a	2,378	x	-	-	x	Exercise ≥3 times/wk (yes/no)	<u>OR of exercising ≥3 times/wk:</u> VLBW mothers (vs normal BW) 1 st TM: OR 0.70 (95% CI 0.53, 0.92) 2 nd TM: OR 0.54 (0.40, 0.74) 3 rd TM: OR 0.33 (0.20, 0.53) LBW mothers (vs normal BW) 1 st TM: OR 1.16 (0.91, 1.48) 2 nd TM: OR 1.07 (0.83, 1.39) 3 rd TM: OR 1.00 (0.76, 1.32)	Age, education, pre-pregnancy weight, smoking, ethnicity and more
Takito 2010, ³¹ Brazil Case-control ^a	819	x	-	-	x	Time per day in various activities	<u>LBW:</u> Light activities (vs <210 min) 210- 420 min/day: OR 0.71 (95% CI 0.47, 1.08) ≥420 min/day: OR 0.61 (0.39, 0.94), P for trend=0.026 Leisure walking (vs none) <20 min/day: OR 0.76 (0.50, 1.15) ≥20 min/day: OR 0.7 (0.46, 1.08) P for trend=0.072	Education, age, ethnicity, smoking and more
Studies assessing SGA								
Alderman	291	x	-	x	-	Any MVPA for ≥ 2h/wk in	<u>SGA:</u> OR 0.8 (0.3, 2.3)	Smoking, alcohol

1998, ⁵⁸ USA Cohort ^a						any month during 2 nd or 3 rd TM (also assessed in 1 st TM)		use
Clapp 1984, ⁵⁷ USA Cohort	228	x	-	-	x	Sedentary (group 1) vs exercise prior to pregnancy but stopped <28 th week (group 2) vs maintained exercise (group 3)	SGA: Group 1: n=5 (3%) Group 2: n=5 (11%) Group 3: n=11 (38%) Group 3 vs 1 or 2: p<0.0001	None
Gollenberg 2011, ⁶³ USA Cohort	1,040	x	-	x	x	Domain specific activity indices in quartiles (sports/exercise and total activity)	SGA (vs 1 st quartile): Sports/exercise, early pregnancy: 2 nd quartile: RR 1.02 (95% CI 0.61, 1.73) 3 rd quartile: RR 0.86 (0.48, 1.54) 4 th quartile: RR 0.84 (0.49, 1.44) P for trend=0.41 Mid-pregnancy: 2 nd quartile: RR 2.88 (1.41, 5.90) 3 rd quartile: RR 1.53 (0.73, 3.20) 4 th quartile: RR 2.14 (1.04, 4.39) P for trend=0.33 Total activity, early pregnancy: 2 nd quartile: RR 1.16 (0.69, 1.95) 3 rd quartile: RR 0.63 (0.63, 1.15) 4 th quartile: RR 1.02 (0.58, 1.79) P for trend=0.88 Mid-pregnancy: 2 nd quartile: RR 0.94 (0.54, 1.63) 3 rd quartile: RR 0.48 (0.26, 0.88) 4 th quartile: RR 0.42 (0.21, 0.82) P for trend=0.003	Maternal age, parity, pre-pregnancy BMI, smoking, education
Harrod 2014, ⁷⁵ USA Cohort	826	x	-	x	x	Total energy expenditure in quartiles, or meeting or not guidelines (for sports/exercise; not significant for any outcome in any trimester)	SGA (vs 1 st quartile): Not significant in early and mid-pregnancy Late pregnancy 2 nd quartile: OR 2.2 (95% CI 1.1, 4.3) 3 rd quartile: OR 1.8 (0.9, 3.5) 4 th quartile: OR 3.0 (1.4, 6.7)	GA, infant sex, gravidity, maternal age, ethnicity, education, income, pre-pregnancy BMI,

							P for trend=0.07	smoking
Juhl 2010, ⁶⁶ Denmark Cohort	79,692	x	-	-	x	Hours of exercise/wk	<u>SGA:</u> Exercise vs no exercise: HR 0.88 (95% CI 0.83, 0.93) Hours/wk (vs 0) ≤1h: HR 0.87 (0.81, 0.93) 1-2h: HR 0.83 (0.76, 0.91) 2-3h: HR 1.00 (0.89, 1.14) 3-5h: HR 0.83 (0.72, 0.95) >5h: HR 1.04 (0.87, 1.23) P for trend=0.1168	GA, infant sex, maternal age, parity, pre- pregnancy BMI, smoking, socio- occupational status
Magann 1996, ⁴⁴ Australia Cohort	750	x	-	x	-	Group 1: ≤2300 kcal/day; group 2: 2301- 2500 kcal/day; group 3: 2501- 2700 kcal/day; group 4: 2701- 2900 kcal/day; group 5: >2900 kcal/day	<u>SGA:</u> G1=12.8% G2=11.6 % G3=11.7% G4=10.0% G5=10.5%, P=0.717	None
Magann 2001, ⁶⁸ USA Cohort	2,743	x	-	x	x	Exercise groups (1=no exercise, 2=light exercise, 3=moderate exercise and 4=heavy exercise)	<u>SGA:</u> G1: n=23 (11%) G2: n=26 (12%) G3: n=13 (18%) G4: n=37 (16%)	None
Morgan 2014, ⁷³ UK Cohort	240	-	x	x	-	Low vs high activity (cut off at the 50 th of total accelerometry counts)	<u>SGA (crude):</u> Low activity: n=2 (1%) High activity: n=0 No adjusted estimates (p=ns)	Maternal age, parity, alcohol use, smoking, education, socioeconomic status
Mudd 2012, ⁴⁷ USA Cohort ^a	1,014	x	-	-	x	Inactive (0 min/wk), insufficiently active or active (≥150 min/wk of MVPA)	<u>SGA (vs inactive):</u> Nonsubcohort: Active: OR 0.20 (0.04, 1.08) Insuff. active: OR 1.80 (0.61, 5.31) Subcohort: Active: OR 1.10 (0.59, 2.06) Insuff. active: OR 0.84 (0.38, 1.83)	Pre-pregnancy BMI, height, parity, recall length, GWG, smoking, education, ethnicity, age
Portela	56	x	-	x	-	Active or sedentary, based	<u>SGA (crude):</u>	None

2014, ⁵⁵ Brazil						on total activity scoring	Active women: 13.5 % Sedentary women: 0 %	
Studies assessing HBW								
Currie 2014, ⁷⁶ Canada Cohort	1,719	x	-	x	-	Physical activity scores in tertiles	<u>HBW (vs tertile 1):</u> Tert. 2: OR 0.74 (0.54, 1.02) Tert. 3: OR 0.61 (0.43, 0.85) P for trend=0.005	Maternal age, education, pre-pregnancy BMI, parity, GA and GWG
Fleten 2010, ⁶² Norway Cohort	43,705	x	-	-	x	Sum of frequencies per month of all exercise activities	<u>HBW:</u> <1 time/wk: n=3,983 (26%) 1-2 times/wk: n=3,911 (25%) ≥3 times/wk: n=2,922 (22%)	None for this outcome
Hegaard 2010, ⁶⁵ Denmark Cohort	4,558	x	-	-	x	Level of LTPA(light, moderate-heavy (mod-heavy) vs sedentary) or hours of sports/wk	<u>HBW:</u> 2 nd trimester Light: OR 1.0 (0.7, 1.4) Mod-heavy: OR 0.7 (0.3, 1.5) 1-2h/wk: OR 0.73 (0.46,1.22) ≥3h/wk: OR 0.85 (0.4, 1.6) 3 rd trimester Light: OR 1.1 (0.8, 1.6) Mod-heavy: OR 1.1 (0.4, 2.8) 1-2h/wk: OR 0.7 (0.4, 1.3) ≥3h/wk: OR 1.5 (0.8, 2.9)	Pre-pregnancy BMI, GA, education, parity, smoking,
Reid 2014, ⁷⁷ Ireland Cohort	100	-	x	x	-	Energy expenditure	<u>Intensity of free living PA:</u> If predicted to deliver macrosomic infant: 1.2 ± 0.2 METs If predicted to deliver normal weight infant: 1.3 ± 0.2 METs Difference=0.1 METs (95% CI 0.19, 0.01) <u>Exploratory analyses (according to actual birth weight):</u> Average METs and time spent at MVPA differed significantly between women who delivered macrosomic infants and women who delivered appropriate for	GA, parity, maternal age, education, smoking, infant sex

							GA infants (p=0.027 and p=0.034)	
Voldner 2008, ⁵¹ Norway Cohort	533	x	-	-	x	Hours of physical activity per week	<u>HBW ($\geq 4,200$ g):</u> <1h/wk vs ≥ 1 h/wk 1 st TM: OR 1.6 (95% CI 0.9, 3.0) 2 nd TM: OR 1.3 (0.7, 2.4) 3 rd TM: OR 1.2 (0.6, 2.3)	None
Studies assessing LGA								
Alderman 1998, ⁵⁸ USA Cohort ^a	291	x	-	x	-	Any MVPA for ≥ 2 h/wk in any month during 2 nd or 3 rd TM (also assessed in 1 st TM)	<u>LGA:</u> OR 0.3 (95% CI 0.2, 0.7)	Smoking, alcohol use
Clapp 1984, ⁵⁷ USA Cohort	228	x	-	-	x	Sedentary (group 1) vs exercise prior to pregnancy but stopped <28 th week (group 2) vs maintained exercise (group 3)	<u>LGA:</u> Group 1: n=17 (11%) Group 2: n=8 (17%) Group 3: n=0	None
Juhl 2010, ⁶⁶ Denmark Cohort	79,692	x	-	-	x	Hours of exercise/wk	<u>LGA:</u> Exercise vs no exercise: HR 0.93 (0.88, 0.98) ≤ 1 h: HR 0.98 (0.92, 1.05) 1-2h: HR 0.90 (0.82, 0.98) 2-3h: HR 0.85 (0.74, 0.98) 3-5h: HR 0.89 (0.77, 1.04) >5h: HR 0.72 (0.57, 0.91) P for trend=0.0037	GA, infant sex, maternal age, parity, pre-pregnancy BMI, smoking, socio-occupational status
Morgan 2014, ⁷³ UK Cohort	240	-	x	x	-	Low vs high activity (cut off at the 50 th of total accelerometry counts)	<u>LGA (crude):</u> Low activity: n=19 (13%) High activity: n=20 (16%) OR (high vs low activity): 1.24 (95% CI 0.63, 2.44) No adjusted estimates (p=ns)	Maternal age, parity, alcohol use, smoking, education, socioeconomic status
Mudd 2012, ⁴⁷ USA Cohort ^a	1,014	x	-	-	x	Inactive (0 min/wk), insufficiently active or active (≥ 150 min/wk of MVPA)	<u>LGA (vs inactive):</u> Nonsubcohort: Active: OR 0.30 (95% CI 0.14, 0.64) Insuff. active: OR 1.03 (0.59, 1.90) Subcohort (women at risk of preterm)	Pre-pregnancy BMI, height, parity, recall length, GWG, smoking,

							birth): Active: OR 0.68 (0.34, 1.34) Insuff. active: OR 1.08 (0.57, 2.04)	education, ethnicity, age
Owe 2009, ⁷⁰ Norway Cohort	36,869	x	-	-	x	Exercise frequency	<u>LGA (vs none):</u> At 17 weeks, nulliparous: 1-3 times/month: OR 0.93 (95% CI 0.74, 1.18) 1-2 times/wk: OR 0.91 (0.73, 1.14) ≥3 times/wk: OR 0.72 (0.56, 0.93) P for trend=0.008 Multiparous: 1-3 times/month: OR 1.05 (0.91, 1.22) 1-2 times/wk: OR 0.95 (0.83, 1.10) ≥3 times/wk: OR 0.90 (0.76, 1.07) At week 30, nulliparous 1-3 times/month: OR 1.04 (0.86, 1.27) 1-2 times/wk: OR 0.90 (0.75, 1.09) ≥3 times/wk: OR 0.77 (0.61, 0.96) Multiparous: 1-3 times/month: OR 1.02 (0.90, 1.15) 1-2 times/wk: OR 1.00 (0.89, 1.13) ≥3 times/wk: OR 0.96 (0.83, 1.12)	Maternal age, education, pre-pregnancy BMI, smoking, pre-pregnancy exercise, GWG energy intake, diabetes/GDM, preeclampsia
Portela 2014, ⁵⁵ Brazil	56	x	-	x	-	Active or sedentary, based on total activity scoring	<u>LGA (crude):</u> None in both groups	None for this outcome
Snapp 2008, ⁴⁹ USA Cohort ^a	75,160	x	-	-	x	Exercise ≥3 times/wk for ≥ 30 min, for ≥6 months of pregnancy (yes/no)	<u>LGA:</u> Exercise: 0.73% (95% CI 0.10, 5.18) No exercise: 9.46% (4.41, 19.12) p=0.0017 RR (no exercise): 12.9 (10.9, 15.2)	None
Studies assessing body composition								
Clapp 1990, ³⁶ USA Cohort	132	-	x	-	x	≥ 3 sessions/week of ≥30 min pre-pregnancy and continuation during pregnancy at ≥50 % of preconception level vs no	<u>Calculated body fat:</u> Exercise: 11.2 ± 3.1% No exercise: 16.2 ± 4.9%, p=0.01 <u>Calculated fat mass:</u> Exercise: 382 ± 136 g	None, but exercise and control groups were matched for general health,

						high-intensity exercise regimen during pregnancy	No exercise: 603 ± 231 g, p=0.01	fitness, education, income, age, parity, contraceptive use, pre-gravid weight, job type, dietary intake, sleep-activity cycles, smoking and alcohol intake
Harrod 2014, ⁷⁵ USA Cohort	826	x	-	x	x	Total energy expenditure in quartiles, or meeting or not guidelines (for sports/exercise; not significant for any outcome in any trimester)	<u>Fat mass:</u> Not significant in early and mid-pregnancy Late pregnancy 1 st quartile: 290.5 ± 14.2 g 2 nd quartile: 277.4 ± 14.2 g 3 rd quartile: 277.5 ± 13.5 g 4 th quartile: 249.4 ± 15.1 g P for trend=0.04	GA, infant sex, gravidity, maternal age, ethnicity, education, income, pre-pregnancy BMI, smoking

Legend: ^a Retrospective design; ^b A case-control design was also employed in this study; MVPA: moderate and vigorous physical activity; PA: physical activity; BW: birthweight; LBW: low birthweight; HBW: high birthweight; SGA: small for gestational age; LGA: large for gestational age; TM: trimester; GA: gestational age at delivery; GDM: gestational diabetes; LTPA: leisure time physical activity; GWG: gestational weight gain; P-P: post-partum; PTB: preterm birth; BMI: body mass index; BP: blood pressure; HR: heart rate; VLBW: very low birth weight; DM: diabetes.

Chapitre 6. Maternal physical activity and infant's birth weight: results from the 3D Birth Cohort

6.1 Préambule

Cet article s'inscrit dans l'identification des caractéristiques de l'activité physique, d'une part, et de la population étudiée, d'autre part, qui peuvent entrer en jeu lorsqu'il est question d'évaluer l'association entre l'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né. Plus spécifiquement, il s'agissait ici d'évaluer l'effet spécifique de différents stimuli d'activité physique (activité physique totale, activité physique de loisir et activité physique d'intensité vigoureuse) et du trimestre pendant lequel ceux-ci sont réalisés sur l'association entre l'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né ou son risque de petit et de gros poids de naissance pour l'âge gestationnel. De plus, nous voulions vérifier si ces associations différaient en présence de certaines caractéristiques maternelles ou néonatales, notamment en présence de complications de grossesse. Les données présentées dans cet article proviennent de la cohorte de naissance 3D (Découvrir, Développer, Devenir) du Réseau intégré de recherche périnatale du Québec et de l'est de l'Ontario (IRNPQEO), qui a été menée auprès de 2366 femmes enceintes provenant des régions de Montréal, Québec et Sherbrooke et recrutées entre 2010 et 2012. Dans le cadre des présentes analyses, 1913 femmes (81%) ont été incluses (en provenance de Montréal, 75.2 %, Québec 18.4 % et Sherbrooke 6.6 %). Le questionnaire Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ) qui a été utilisé dans le cadre de ce projet est disponible en annexe.

Ce manuscrit a été soumis pour publication à *l'American Journal of Obstetrics & Gynecology* le 9 juin 2016.

6.2 Résumé

Objectif: Évaluer l'association entre l'activité physique et le poids de naissance ou le risque de poids inapproprié pour l'âge gestationnel, et déterminer si cette association diffère selon le sexe de l'enfant, l'indice de masse corporelle (IMC) maternel ou lors de complications de grossesse.

Méthodes: Les femmes enceintes (n=1913) enrôlées dans la cohorte de naissance 3D ont rapporté leur pratique d'activité physique à chaque trimestre à l'aide du questionnaire PPAQ. Les expositions d'activité physique étaient des mesures de dépense énergétique ($\text{MET}\cdot\text{h}\cdot\text{sem}^{-1}$) pour 1) l'activité totale, 2) les sports et l'exercice et 3) les activités vigoureuses. L'association entre l'activité physique et le poids de naissance ou le risque de poids de naissance inapproprié a été testée par régression multiple, avec ajustement pour les caractéristiques parentales et néonatales. L'interaction entre l'activité physique et le sexe de l'enfant, l'IMC maternel, le diabète gestationnel, les troubles hypertensifs et la prématurité a été testée.

Résultats: L'activité physique maternelle était associée aux issues de poids de naissance uniquement au 1^{er} trimestre. Chaque augmentation de $1 \text{ MET}\cdot\text{h}\cdot\text{sem}^{-1}$ d'activité sportive au 1^{er} trimestre était associée à une diminution de 2.5 g au niveau du poids de naissance (IC 95% -4.8, -0.3). Cette association était atténuée après ajustement pour le gain de poids gestationnel. Chez les femmes qui ont développé une pré-éclampsie, chaque augmentation de $1 \text{ MET}\cdot\text{h}\cdot\text{sem}^{-1}$ d'activité vigoureuse au 1^{er} trimestre était associée à une diminution du poids de naissance de 19.8 g (IC 95% -35.2, -4.3). Cette association n'était pas observée chez les femmes normotensives ou ayant une hypertension de grossesse. Les résultats ne différaient pas en présence de diabète gestationnel, de prématurité ou selon l'IMC maternel et le sexe de l'enfant. L'activité physique maternelle n'était pas associée au risque de poids inapproprié pour l'âge gestationnel.

Conclusion: Les femmes qui pratiquent des activités sportives au 1^{er} trimestre ont des enfants ayant un poids de naissance plus faible, sans augmentation du risque de faible poids pour l'âge gestationnel. Chez les femmes qui développent une pré-éclampsie, l'activité vigoureuse au 1^{er} trimestre induit également une diminution du poids de naissance, un résultat qui nécessite davantage d'investigation.

Maternal physical activity and infant's birth weight: results from the 3D Birth Cohort

Michèle Bisson^{1,2}, MSc, Jordie Croteau³, MSc, Benjamin Guinhouya⁴, PhD, Emmanuel Bujold⁵, MD, MSc, François Audibert⁶, MD, MSc, William Fraser⁷, MD, MSc, Isabelle Marc¹, MD, PhD

¹Department of Pediatrics, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, ²Department of Kinesiology, and ³Laboratory of Biostatistics, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Université Laval, Quebec city, QC, Canada; ⁴Laboratory of Public Health, Université de Lille, Lille, France; ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, CHU de Québec, Université Laval, Quebec City, QC, Canada; ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; ⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.

Corresponding author: Dr. Isabelle Marc, Department of Pediatrics, CHU de Québec, 2705 Laurier Blvd., Quebec, QC, Canada G1V 4G2. Telephone: 418-525-4444 (46350). Fax: 418-654-2753. E-mail: isabelle.marc@crchul.ulaval.ca

Funding: This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research [CRI 88413]. MB is supported by a doctoral scholarship from the Canadian Institutes of Health Research. The funder had no role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Disclosure: The authors report no conflict of interest.

Short title: Physical activity during pregnancy and infant's birth weight

Condensation: Maternal sport and exercise during first trimester of pregnancy reduces infant's birth weight. First trimester vigorous exercise decreases birth weight in women who developed preeclampsia.

Presentation at Meeting: Presented at the Canadian National Perinatal Research Meeting, February 10th 2016, Banff, Alberta, Canada.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between maternal physical activity and infant's birth weight or risk of inappropriate weight for gestational age, and whether it differs by infant's sex, maternal body mass index (BMI) or pregnancy complications.

Study Design: Pregnant women (N=1913) enrolled in the prospective 3D Birth Cohort reported physical activity at each trimester using the Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ). Physical activity exposures were defined as energy expenditure, in Metabolic Equivalent of Task (MET)·h·week⁻¹, spent 1) at total activity, 2) at sports and exercise activities and 3) at vigorous intensity sports and exercise activities. Associations between physical activity exposures and infant's birth weight or inappropriate weight for gestational age were evaluated by regression modelling, adjusting for parental and neonatal characteristics. Interactions were tested with infant's sex, maternal BMI, gestational diabetes, hypertensive disorders and prematurity.

Results: Maternal physical activity was associated with birth weight or risk of inappropriate weight for gestational age for the first trimester but not for the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. Each 1 MET·h·week⁻¹ increase in sports and exercise in the first trimester was associated with a 2.5 g reduction in birth weight (95% CI -4.8, -0.3). This association was attenuated after adjustment for gestational weight gain. In women who did further develop preeclampsia, each 1 MET·h·week⁻¹ increment in vigorous exercise performed during the first trimester reduced infant's birth weight by 19.8 g (95% CI -35.2, -4.3). This association was not observed in normotensive or hypertensive women. Results did not differ by gestational diabetes or prematurity status, maternal body mass index or infant's sex. Maternal physical activity was not associated with the risk of inappropriate weight for gestational age.

Conclusion: Women performing sports and exercise in the first trimester of pregnancy delivered infants with lower birth weight but without an increased risk for small birth weight for gestational age. In women who later develop preeclampsia, vigorous intensity exercise in the first trimester also induced a reduction in infant's birth weight, which requires further study.

Key words: birth weight, exercise, physical activity, preeclampsia, pregnancy

INTRODUCTION

Physical activity in pregnancy, including sports and exercise, might influence perinatal outcomes.¹⁻⁴ Exercise-based interventions yield a small decrease in neonatal birth weight,^{1, 4} which could in turn reduce the risk of childhood obesity.⁵ While moderate intensity physical activity seems safe,⁶ there are concerns about vigorous exercise, as important decreases in uteroplacental blood flow and/or transient fetal bradycardia have been observed following strenuous exercise.⁷⁻¹¹ Yet, nearly 20% of pregnant women report performing vigorous exercise in early pregnancy.¹²

Although exercise in early pregnancy has been shown to improve placental function in low-risk pregnancy,^{13, 14} a pre-existing risk may interact with exercise to influence fetal growth. Indeed, the effects of exercise on fetal growth remain unknown in pregnancies with endothelial dysfunction, abnormal perfusion and perhaps with other prenatal characteristics. Thus, further evaluation of fetal growth considering the interaction between the intrauterine environment and physical activity is needed.

Using data from a large birth cohort, the objectives of this study were to test the association between maternal physical activity and infant's birth weight or risk of inappropriate weight for gestational age, and investigate whether this association differs according to infant's sex, maternal obesity status or the development of prematurity, gestational diabetes or hypertensive disorders of pregnancy.

MATERIALS AND METHODS

The 3D birth cohort recruited 2366 mother-father-child triads in the province of Quebec from May 2010 to August 2012 (last delivery in 2013) with the primary aim of evaluating the impact of maternal anxiety on the child's neurodevelopment at age 2. For the present study, analyses were performed in 1913 women (81%) with a singleton pregnancy (<14 weeks at recruitment) to examine the association between physical activity and birth weight. Reasons for exclusion (n=453) were withdrawal from the study (n=99), miscarriage or termination of pregnancy (n=130), stillbirth (n=5), missing birth weight (n=41) or sex (n=15) and lack of physical activity data (n=163). Research ethics board of all involved institutions approved the study. All participants provided written informed consent for themselves and their infant. The study was reported according to the STROBE statement.¹⁵

The 3D cohort collected extensive perinatal data, starting in the 1st trimester of pregnancy. Briefly, participating women were met at 8-13^{6/7}, 20-24^{6/7} and 32-34^{6/7} weeks of gestation by a trained research assistant to collect sociodemographics, obstetrical and medical history during a structured interview. Perinatal history including ultrasound data, glucose tolerance tests, urine analyses and pregnancy, delivery and neonatal

outcomes were prospectively documented from medical charts. Women's weight, height and blood pressure were measured at each visit, while pre-pregnancy weight was recalled at the first visit. Participating fathers had height and weight measured at the first visit.

For the purpose of this study, the primary outcome was infant's birth weight. Secondary outcomes included small and large birth weight for gestational age (SGA, LGA), defined as a birth weight adjusted for gestational age and sex <10th and >90th percentile respectively, based on Canadian references.¹⁶

Following each visit, women completed web-based questionnaires to document their physical activity practice in the preceding month using the Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ).^{17, 18} Three physical activity exposures were calculated for pre-pregnancy and for each trimester separately. Following the PPAQ's instructions, according to the time (per day or week) reported by women for each activity and using the assigned intensity of each item, energy expenditure was expressed in Metabolic Equivalent of Task (MET)·h·week⁻¹ (1 MET = energy expended at rest). Total energy expenditure (total physical activity) was derived from all activities listed in the PPAQ, regardless of their context (i.e. occupational, sports and exercise, transportation, household and care giving) or intensity (i.e. sedentary, light, moderate, vigorous). Energy expenditure spent at sports and exercise (targeted by recommendations)^{6, 19} was derived from activities of various intensities (from light (1.5 to <3 METs) to vigorous (≥6 METs))¹⁷ performed during leisure time. Energy expenditure spent at vigorous intensity sports and exercise activities was also calculated, since this intensity has been poorly studied during pregnancy.

Socio-demographic, medical and lifestyle characteristics included maternal ethnicity, education, parity, household income, medication use, drugs and alcohol use, smoking, history of pre-gestational diabetes or hypertension and sleep habits (Pittsburgh Sleep Quality Index)²⁰⁻²². Gestational diabetes diagnosis was based on biochemical analyses (2013 Canadian Diabetes Association criteria)²³ or on diagnosis noted in medical charts. Gestational hypertension and preeclampsia were defined as hypertension first diagnosed during pregnancy (systolic blood pressure ≥140mmHg and/or diastolic blood pressure ≥90mmHg, measured on two different occasions) and hypertension combined with proteinuria.²⁴ Gestational age at delivery was based on first trimester crown-rump length measurement and/or date of the last menstrual period.²⁵ Preterm birth was defined as delivery <37 weeks. Maternal pre-pregnancy BMI was calculated using self-reported pre-pregnancy weight and height measured at the first visit.²⁶ Gestational weight gain was calculated by subtracting pre-pregnancy weight to the last recorded weight before delivery. Infant's birth length and sex were collected from medical charts.

All analyses were performed using SAS 9.4. Data are presented as mean ± standard deviation or n (%). Variations over time in maternal energy expenditure were analyzed using paired t-tests with adjustment for

multiple comparisons. Comparisons were restricted to consecutive measures (i.e. 1st trimester vs pre-pregnancy, 2nd vs 1st trimesters and 3rd vs 2nd trimesters).

Multiple regression modelling was used to estimate the effect of the physical activity exposures in each trimester on infant's birth weight. To assess the risk variation of LGA or SGA as a function of energy expenditure, relative risk (RR) estimates were calculated using log-binomial regression. To estimate the effects within different strata of our sample, we verified if there were statistical interactions with pre-pregnancy BMI category, infant's sex and pregnancy complications (gestational diabetes, gestational hypertension, preeclampsia and preterm birth). Gestational hypertension and preeclampsia were combined in the same models, further adjusted for hypertension prior to pregnancy. When the interaction was significant, results were presented for each stratum separately, otherwise global results were presented.

Regression analyses were performed for one crude and two adjusted models. Variables were either selected based on their known confounding effect on the association between physical activity and birth weight (i.e. maternal pre-pregnancy BMI, age, parity, smoking, drug use, education, ethnicity, pre-pregnancy physical activity and physical activity in previous trimesters, infant's sex and gestational age at delivery) or on their confounding effect in our data (i.e. study centre, paternal weight, history of diabetes prior to pregnancy and 3rd trimester sleep score). The adjusted models included all the previously cited variables, with the second adjusted model further including gestational weight gain.

To take into account missing values, a multiple imputation procedure^{27, 28} based on the missing at random (MAR) assumption was applied. We performed one global imputation including all physical activity components and 77 maternal, paternal and neonatal characteristics. Overall, the data used for imputation contained 20.7% of missing values. We generated 25 imputed datasets, which was sufficient to reach optimal relative efficiency. Coefficient estimates (and their variances) from the 25 analysis replicates were combined to obtain statistical inferences about the model coefficients, taking within and between analysis variances into account.²⁸ Baseline characteristics and pregnancy outcomes were presented using the non-imputed dataset.

To determine whether deviation from the MAR assumption could have biased inferences, sensitivity analyses were performed. In addition to performing the analyses with the raw dataset, the following procedure was applied: 1) various percentiles q_j (e.g. for proportions $j = 10\%, 25\%, 50\%, 75\%$ and 90%) of energy expenditure in the raw dataset were calculated; 2) missing energy expenditure components were replaced by the q_j values; and 3) the imputed data were used for confounders.

RESULTS

Baseline characteristics and pregnancy outcomes are presented in Tables 1 and 2. Included women were more likely to be Caucasian (72.8 vs 55.4%), non-smoking (87.2 vs 82.9%), primiparous (55.5 vs 48.3%), have a lower pre-pregnancy BMI (23.9 ± 5.0 vs 24.5 ± 5.4 kg/m²), and deliver at a later gestational age (39.4 ± 1.4 vs 37.9 ± 4.4 weeks) compared with excluded women (all $p < 0.05$). However, pre-pregnancy energy expenditure was similar. Overall, maternal energy expenditure decreased from pre-pregnancy to late pregnancy (Table 3). Vigorous exercise was reported by 35.5%, 31.4% and 18.6% of women during the 1st, 2nd and 3rd trimesters.

Table 1. Women's characteristics

Characteristic	n	Mean \pm SD or n (%)
Age at first visit, year	1908	31.4 \pm 4.5
Gestational age at first visit, week	1908	11.6 \pm 1.8
Study centre	1913	1438 (75.2)
Montreal (8 centres)		349 (18.4)
Quebec city		126 (6.6)
Sherbrooke		1867 (98.3)
Education: completed high school	1899	
Ethnic group of pregnant women	1909	
Caucasian (white)		1389 (72.8)
African American, Asian, Hispanic, First Nation		447 (23.4)
Multiethnic		73 (3.8)
Marital status	1911	
Married or living with a partner		1816 (95.0)
Single		95 (5.0)
Working before pregnancy (full-time or part-time)	1911	1569 (82.1)
Not working before pregnancy	1911	342 (17.9)
Stopped working or studying since pregnant	1903	356 (18.7)
Household income, per year	1830	
< \$60 000		536 (29.3)
\geq \$60 000		1294 (70.7)
Parity (Para)	1912	
0		1062 (55.5)
1		624 (32.6)
\geq 2		226 (11.9)
Smoking status: smoking during 1 st trimester	1860	238 (12.8)
Alcohol consumption during 1 st trimester, drinks/week	1895	
<1		1797 (94.8)
\geq 1		98 (5.2)
Drug use: used or tried during 1 st trimester	1909	46 (2.4)
Medical history		
Pre-gestational diabetes	1907	10 (0.5)
Pre-gestational hypertension	1902	20 (1.1)
Use of assisted reproductive technology	1911	226 (11.8)
Pre-pregnancy weight, kg	1842	64.5 \pm 14.2
Measured height at visit 1, cm	1808	164.2 \pm 6.4

Table 1. Women's characteristics

Characteristic	n	Mean ± SD or n (%)
Pre-pregnancy BMI, kg/m ²	1808	23.9 ± 5.0
Underweight (< 18.5 kg/m ²)		110 (6.1)
Normal weight (18.5-24.9 kg/m ²)		1161 (64.2)
Overweight (25-29.9 kg/m ²)		325 (18.0)
Obese (≥ 30 kg/m ²)		212 (11.7)
Paternal weight at visit 1, kg	1450	83.8 ± 15.0

Table 2. Pregnancy outcomes

Outcome	n	Mean ± SD or n (%)
Gestational age at delivery, week	1913	39.4 ± 1.4
Preterm delivery (< 37 weeks)	1913	106 (5.5)
Gestational weight gain, kg	1765	14.3 ± 5.4
Gestational diabetes	1910	192 (10.1)
Hypertensive disorders of pregnancy	1913	193 (10.1)
Gestational hypertension		116 (6.1)
Preeclampsia		77 (4.0)
Birth weight, g	1913	3376.1 ± 488.0
Male sex	1913	965 (50.4)
Birth length, cm	1729	51.1 ± 2.4
Large for gestational age	1913	141 (7.4)
Small for gestational age	1913	161 (8.4)

Table 3. Physical activity participation from the PPAQ (in MET· h· week⁻¹)

Mean ± SD ^a	Pre-pregnancy	1 st trimester	2 nd trimester	3 rd trimester
Total energy expenditure	266.1 ± 0.7	215.8 ± 0.5 ^b	192.6 ± 1.3 ^b	186.9 ± 1.8 ^c
By intensity				
Sedentary	75.8 ± 0.3	73.9 ± 0.3	47.4 ± 0.4	46.9 ± 0.6
Light	95.5 ± 0.3	77.9 ± 0.3	88.8 ± 1.0	90.3 ± 0.9
Moderate	87.6 ± 0.5	60.9 ± 0.5	54.2 ± 0.5	48.3 ± 0.7
Vigorous	7.2 ± 0.08	3.1 ± 0.05 ^b	2.3 ± 0.05 ^b	1.4 ± 0.03 ^b
By type				
Household/care giving	89.1 ± 0.4	72.7 ± 0.4	91.8 ± 0.9	91.5 ± 0.9
Occupational activity ^d	103.0 ± 0.5	85.8 ± 0.6	25.4 ± 0.8	19.8 ± 0.7
Sports and exercise	18.4 ± 0.1	11.7 ± 0.1 ^b	12.5 ± 0.1 ^c	11.8 ± 0.1 ^c
Transportation	29.0 ± 0.2	23.5 ± 0.1	30.9 ± 0.5	30.0 ± 0.5

^aMean of the 25 imputed datasets;

^bDifferent from preceding period at p<0.0001 (with Bonferroni correction);

^cDifferent from preceding period at p<0.05 (with Bonferroni correction);

^dExcluding women not working/studying/doing voluntary work (n=1563-1749).

In adjusted analyses, energy expenditure spent at sports and exercise during the 1st trimester was negatively associated with birth weight (Table 4). For example, doing 11.7 METs·h·week⁻¹ of sports and exercise (mean value, ~3h/week of brisk walking²⁹) was associated with a 29.72 g (95% CI -55.88, -3.50) decrease in birth weight. Adjustment for gestational weight gain attenuated this association.

Table 4. . Overall association between maternal physical activity (in MET·h·week⁻¹) and infant's birth weight (g)

Per MET·h·week ⁻¹	Crude model			Adjusted model A ^a			Adjusted model B ^b		
	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value
Total physical activity ^c									
1 st trimester	0.23	-0.02, 0.49	0.076	-0.23	-0.54, 0.09	0.154	-0.18	-0.49, 0.13	0.263
2 nd trimester	0.46	0.10, 0.83	0.014	-0.01	-0.43, 0.41	0.947	-0.02	-0.43, 0.38	0.904
3 rd trimester	0.49	0.10, 0.88	0.015	-0.01	-0.52, 0.51	0.972	-0.06	-0.58, 0.45	0.812
Sports and exercise									
1 st trimester	-1.19	-3.18, 0.80	0.243	-2.54	-4.78, -0.30	0.027	-2.20	-4.42, 0.01	0.051
2 nd trimester	-0.83	-2.93, 1.27	0.437	-0.56	-2.90, 1.78	0.639	-0.27	-2.54, 1.99	0.814
3 rd trimester	-0.91	-3.42, 1.59	0.475	0.41	-2.41, 3.23	0.776	0.34	-2.44, 3.12	0.811
Vigorous physical activity									
1 st trimester	-0.69	-4.16, 2.78	0.695	-2.64	-6.17, 0.89	0.142	-2.07	-5.53, 1.38	0.239
2 nd trimester	0.08	-4.25, 4.41	0.972	0.07	-4.26, 4.40	0.973	0.69	-3.59, 4.96	0.753
3 rd trimester	0.29	-6.36, 6.95	0.931	-1.87	-8.18, 4.44	0.562	-1.12	-7.31, 5.07	0.723

^aAdjusted for gestational age at delivery, infant's sex, study centre, maternal pre-pregnancy BMI, age, education, ethnicity, parity, drug use, smoking, paternal weight, history of diabetes, 3rd trimester sleep score, physical activity prior to pregnancy and in a previous trimester, where applicable;

^bAdjusted for variables of model A plus gestational weight gain;

^cIncluding sedentary time.

The association between energy expenditure spent at vigorous exercise during the 1st trimester and birth weight differed by preeclampsia status (p for interaction = 0.025 and 0.023 in adjusted models A and B), whereas it did not differ by gestational hypertension status (p for interaction = 0.783 and 0.625 in adjusted models A and B). Among women who developed preeclampsia, each 1 MET·h·week⁻¹ increase in vigorous exercise was associated with a ~20 g decrease in birth weight (Table 5), equivalent to a 61.26 g (95% CI -109.23, -13.26) reduction for an energy expenditure of 3.1 METs·h·week⁻¹ (mean value, ~30 min/week of light

jogging²⁹). This reduction was only observed in the preeclampsia stratum. Due to the small number of early-onset preeclampsia (n=14/77, 18.2%), the preeclampsia group was not stratified by prematurity status. However, excluding women with early-onset preeclampsia did not alter our findings (-21.2 ± 9.0 g per MET·h·week⁻¹, 95% CI -3.6, -38.8). The association between physical activity exposures and birth weight did not differ by infant's sex, maternal pre-pregnancy BMI, prematurity or diabetes status.

Table 5. Association between vigorous physical activity during 1st trimester and infant's birth weight (g) according hypertensive disorder status

Per 1 MET·h·week ⁻¹ increase	Adjusted model A ^{a,b}			Adjusted model B ^{c,d}		
	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value
Preeclampsia (n=77)	-20.57	-36.50, -4.65	0.011	-19.76	-35.24, -4.28	0.012
Gestational hypertension (n=116)	-0.28	-13.64, 13.08	0.967	1.63	-11.50, 14.76	0.808
No hypertensive disorder (n=1720)	-2.19	-5.82, 1.44	0.238	-1.69	-5.23, 1.86	0.350

^aAdjusted for gestational age at delivery, infant's sex, study centre, maternal pre-pregnancy BMI, age, education, ethnicity, parity, drug use, smoking, paternal weight, history of diabetes prior to pregnancy, 3rd trimester sleep score, physical activity prior to pregnancy, interaction between hypertensive disorder and physical activity, and history of hypertension prior to pregnancy;

^bP=0.025 for the interaction between 1st trimester vigorous physical activity and preeclampsia status;

^cAdjusted for gestational age at delivery, infant sex, study centre, maternal pre-pregnancy BMI, age, education, ethnicity, parity, drug use, smoking, paternal weight, history of diabetes prior to pregnancy, 3rd trimester sleep score, physical activity prior to pregnancy, interaction between hypertensive disorder and physical activity, history of hypertension prior to pregnancy and gestational weight gain;

^dP=0.023 for the interaction between 1st trimester vigorous physical activity and preeclampsia status.

Maternal physical activity exposures were not associated with the occurrence of SGA (Table 6). However, a near-significant reduction in the risk of LGA was found with increasing energy expenditure spent at sports and exercise during the 1st trimester. No interactions were detected in the evaluation of the risk for SGA or LGA.

Table 6. Association between 1st trimester sports and exercise and risk of small and large birth weight for gestational age

Per 10 METs·h·week ⁻¹ increase	Crude model			Adjusted model A ^a			Adjusted model B ^b		
	RR	95% CI	p-value	RR	95% CI	p-value	RR	95% CI	p-value
Small weight for gestational age	1.03	0.91, 1.17	0.675	1.03	0.84, 1.25	0.788	1.02	0.84, 1.25	0.845
Large weight for gestational age	0.84	0.71, 0.99	0.038	0.82	0.66, 1.01	0.062	0.83	0.67, 1.02	0.077

RR: relative risk;

^aAdjusted for study centre, maternal pre-pregnancy BMI, age, education, ethnicity, parity, drug use, smoking, paternal weight, history of diabetes prior to pregnancy, 3rd trimester sleep score and physical activity prior to pregnancy;

^bAdjusted for study centre, maternal pre-pregnancy BMI, age, education, ethnicity, parity, drug use, smoking, paternal weight, history of diabetes prior to pregnancy, 3rd trimester sleep score, physical activity prior to pregnancy and gestational weight gain.

Sensitivity analyses using the raw dataset resulted in consistent findings for birth weight, despite a significant reduction in sample size (1st trimester sports and exercise: -2.66 g per MET·h·week⁻¹, p=0.075, n=809; 1st trimester vigorous exercise, preeclampsia stratum: -25.72 g per MET·h·week⁻¹, p=0.007, n=821). When replacing missing physical activity components by predetermined percentiles, the association between sports and exercise during the 1st trimester and birth weight remained similar, as did the association between 1st trimester vigorous exercise and birth weight in the preeclampsia stratum (Supplemental tables 1 and 2).

COMMENT

In this large pregnancy cohort, women who spent higher energy expenditure at sports and exercise during the 1st trimester delivered infants with a reduced birth weight, without evidence for an increased risk for SGA. Furthermore, women who performed vigorous exercise in the 1st trimester and developed preeclampsia also delivered infants with a smaller birth weight. This association was not observed in normotensive and hypertensive women who did not develop preeclampsia.

Interestingly, the associations between maternal energy expenditure and birth weight were all detected in the 1st trimester. Other evidence also suggests that the 1st trimester might be a sensitive period for fetal growth programming. Indeed, excessive weight gain during the first half of pregnancy has been associated with increased neonatal weight and adiposity.³⁰ However, whether these associations are specific to the first trimester remain to be examined. The association between 1st trimester sports and exercise and birth weight is consistent with previous reports,^{31, 32} and appeared partially mediated by gestational weight gain in our data. It

could also be suggested that early pregnancy exercise “programs” the fetus to a decreased weight gain through epigenetic mechanisms. Indeed, total energy expenditure in early pregnancy has been associated with a reduced DNA methylation of the PLAGL1 gene in cord blood,³³ a gene whose methylation level is positively associated with maternal obesity³⁴ and fetal growth.³⁵ The authors concluded that methylation of this imprinted gene might mediate the association between maternal physical activity and birth weight, since it was attenuated after adjustment for methylation levels.³³

We also observed that 1st trimester vigorous exercise was associated with a decreased birth weight in infants born to preeclamptic women. As preeclampsia can be associated with impaired placentation and uteroplacental circulation,³⁶ it is possible that the insufficient placenta of these women cannot adapt to the stress produced by vigorous exercise, as does a “healthy” placenta. In support of this hypothesis, a previous study evaluating the acute effect of a cycling session on uteroplacental blood flow suggested a greater increase in the resistance index in pregnant women with pregnancy complications including preeclampsia, compared with controls.³⁷ Similarly, Chaddha et al. compared the umbilical artery pulsatility index response to submaximal exercise in a group of women with uteroplacental vascular insufficiency (UPVI, of which half developed preeclampsia) and a group of healthy pregnant women.³⁸ Following exercise, the pulsatility index increased in the UPVI group whereas it decreased in the control group, and 3 women from the UPVI group developed transient absent end diastolic flow. These 2 studies corroborate the hypothesis that abnormal perfusion might occur with exercise in women who go on to develop preeclampsia, contributing to a decreased fetal growth. Our novel finding indicates that such exercise-induced perfusion modifications could occur even before clinical signs of the disease can be observed. If confirmed, the decrease in birth weight with vigorous exercise might have important implications for the care of pregnant women at risk of preeclampsia. Indeed, previous reviews have suggested that physical activity prior to and in early pregnancy could help preventing this complication, although evidence is still mitigated.^{39, 40} Although vigorous exercise was quite prevalent in our cohort, studies evaluating physical activity objectively are necessary to evaluate if vigorous exercise could lead to adverse outcomes in women at high risk of preeclampsia.

The strengths of the present study include the prospective evaluation of various physical activity exposures and the detailed characterization of participants and outcomes based on standardized criteria. Women who developed pregnancy complications, defined with rigorous definitions to ensure data accuracy, were included, allowing the study of a population in which the effects of physical activity are poorly described.

Our study has some limitations. First, our results might not be generalizable to all pregnant populations. Self-reported physical activity assessment could have led to an overestimation of physical activity or of intensity; accordingly, objective measures of physical activity are needed to establish the precise effects of various

physical activity levels on birth weight. Also, it was not possible to evaluate the impact of specific sports or exercise activities on birth weight, but since the PPAQ correlates with accelerometry data in pregnant women,^{17, 18} it is still a reliable tool. As we performed an observational study, associations may not represent cause-effect relationships due to uncontrolled sources of bias. Some might argue that our models were over-adjusted, but we only included known confounders or variables with a confounding effect in our data. Previous physical activity levels were included in order to assess the trimester-specific effect of physical activity on birth weight, but we did not adjust for subsequent physical activity as it might be a mediating factor. Accordingly, we cannot state that the observed associations were independent from subsequent physical activity levels. Although gestational weight gain might be an intermediate factor, results were presented with and without adjustment for this covariate, as it allowed us to take into account the impact of maternal nutritional status. For some analyses, we might not have had sufficient power to detect interactions and effects, especially for the risk of inadequate weight for gestational age and for subgroup analyses. However, subgroup analyses should be considered exploratory analyses requiring confirmation. Finally, our dataset had a relatively high proportion of missing values, with missing physical activity data increasing over time, which could have lowered the strength of the observed associations. However, as multiple imputation took into account numerous covariates and as sensitivity analyses comforted our findings, we believe our results remain robust.

Exercise guidelines encourage moderate intensity physical activity during pregnancy.^{6, 19} The decrease in infant's birth weight without an increased risk of SGA with sports and exercise practice confirms previous findings. While vigorous exercise might still be adequate for some women, the need for an "upper safety limit" should be clarified. Considering that more than 30% of women in this cohort performed vigorous exercise in early pregnancy, future studies should investigate the specific effects of exercise intensity on maternal and fetal health.

Acknowledgments: This project was conducted as part of the research programme of the Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario (IRNPQEO). The authors would like to thank all the recruiting centres involved in this study, and Dr Alexandre Bureau, professor at the Department of social and preventive medicine, Université Laval, for statistical support and revision of the statistical methods and interpretation.

REFERENCES

1. Wiebe HW, Boule NG, Chari R, Davenport MH. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:1185-94.
2. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:576-82.
3. Sanabria-Martinez G, Garcia-Hermoso A, Poyatos-Leon R, Alvarez-Bueno C, Sanchez-Lopez M, Martinez-Vizcaino V. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG* 2015;122:1167-74.
4. Sanabria-Martinez G, Garcia-Hermoso A, Poyatos-Leon R, Gonzalez-Garcia A, Sanchez-Lopez M, Martinez-Vizcaino V. Effects of Exercise-Based Interventions on Neonatal Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Health Promot* 2015 May 14 DOI: 10.4278/ajhp.140718-LIT-351.
5. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2016 Feb 8 DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
6. Acog. ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99:171-3.
7. Salvesen KA, Hem E, Sundgot-Borgen J. Fetal wellbeing may be compromised during strenuous exercise among pregnant elite athletes. *Br J Sports Med* 2012;46:279-83.
8. Szymanski LM, Satin AJ. Strenuous exercise during pregnancy: is there a limit? *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:179 e1-6.
9. Manders MA, Sonder GJ, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal exercise on fetal heart rate and movement patterns. *Early Hum Dev* 1997;48:237-47.
10. Watson WJ, Katz VL, Hackney AC, Gall MM, McMurray RG. Fetal responses to maximal swimming and cycling exercise during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:382-6.
11. Webb KA, Wolfe LA, Mcgrath MJ. Effects of acute and chronic maternal exercise on fetal heart rate. *J Appl Physiol* (1985) 1994;77:2207-13.
12. Jukic AM, Evenson KR, Daniels JL, Herring AH, Wilcox AJ, Hartmann KE. A prospective study of the association between vigorous physical activity during pregnancy and length of gestation and birthweight. *Matern Child Health J* 2012;16:1031-44.
13. Clapp JF. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth. *Placenta* 2006;27:527-34.
14. Clapp JF, 3rd, Kim H, Burciu B, Lopez B. Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1484-8.
15. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology* 2007;18:800-4.
16. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
17. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Roberts DE, Hosmer D, Markenson G, Freedson PS. Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1750-60.
18. Chandonnet N, Saey D, Almeras N, Marc I. French Pregnancy Physical Activity Questionnaire compared with an accelerometer cut point to classify physical activity among pregnant obese women. *PLoS One* 2012;7:e38818.
19. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, Mackinnon C. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol* 2003;28:330-41.
20. Bisson M, Series F, Giguere Y, et al. Gestational diabetes mellitus and sleep-disordered breathing. *Obstet Gynecol* 2014;123:634-41.
21. Facco FL, Kramer J, Ho KH, Zee PC, Grobman WA. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;115:77-83.

22. Skouteris H, Wertheim EH, Germano C, Paxton SJ, Milgrom J. Assessing sleep during pregnancy: a study across two time points examining the Pittsburgh Sleep Quality Index and associations with depressive symptoms. *Womens Health Issues* 2009;19:45-51.
23. Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl 1:S168-83.
24. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-41.
25. Delaney M, Roggensack A, Leduc DC, et al. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:800-23.
26. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Reports Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
27. Horton NJ, Kleinman KP. Much ado about nothing: A comparison of missing data methods and software to fit incomplete data regression models. *The American statistician* 2007;61:79-90.
28. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York; Wiley; 1987.
29. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1575-81.
30. Davenport MH, Ruchat SM, Giroux I, Sopper MM, Mottola MF. Timing of excessive pregnancy-related weight gain and offspring adiposity at birth. *Obstet Gynecol* 2013;122:255-61.
31. Fleten C, Stigum H, Magnus P, Nystad W. Exercise during pregnancy, maternal prepregnancy body mass index, and birth weight. *Obstet Gynecol* 2010;115:331-7.
32. Badon SE, Wander PL, Qiu C, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA. Maternal Leisure Time Physical Activity and Infant Birth Size. *Epidemiology* 2016;27:74-81.
33. McCullough LE, Mendez MA, Miller EE, Murtha AP, Murphy SK, Hoyo C. Associations between prenatal physical activity, birth weight, and DNA methylation at genomically imprinted domains in a multiethnic newborn cohort. *Epigenetics* 2015;10:597-606.
34. Soubry A, Murphy SK, Wang F, et al. Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:650-7.
35. Azzi S, Sas TC, Koudou Y, et al. Degree of methylation of ZAC1 (PLAGL1) is associated with prenatal and post-natal growth in healthy infants of the EDEN mother child cohort. *Epigenetics* 2014;9:338-45.
36. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? *Placenta* 2014;35 Suppl:S20-5.
37. Hackett GA, Cohen-Overbeek T, Campbell S. The effect of exercise on uteroplacental Doppler waveforms in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992;79:919-23.
38. Chaddha V, Simchen MJ, Hornberger LK, et al. Fetal response to maternal exercise in pregnancies with uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:995-9.
39. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2014;25:331-43.
40. Wolf HT, Owe KM, Juhl M, Hegaard HK. Leisure time physical activity and the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Matern Child Health J* 2014;18:899-910.

Supplemental Table 1. Association between 1st trimester sports and exercise and infant's birth weight, with missing values replaced by predetermined percentiles of sports and exercise

Per MET·h·week ⁻¹	Adjusted model A ^a		
	Estimate	95% CI	p-value
1 st trimester sports and exercise			
Missing values replaced by mean	-2.35	-4.51, -0.19	0.033
Missing values replaced by 10 th percentile	-1.81	-3.71, 0.10	0.063
Missing values replaced by 25 th percentile	-1.86	-3.79, 0.07	0.059
Missing values replaced by 50 th percentile	-1.93	-3.90, 0.04	0.055
Missing values replaced by 75 th percentile	-2.38	-4.55, -0.22	0.031
Missing values replaced by 90 th percentile	-1.58	-3.31, 0.15	0.074

^aAdjusted for gestational age at delivery, infant sex, study centre, maternal pre-pregnancy BMI, age, education, ethnicity, parity, drug use, smoking, paternal weight, history of diabetes prior to pregnancy, 3rd trimester sleep score and physical activity prior to pregnancy.

Supplemental Table 2. Association between 1st trimester vigorous physical activity and infant's birth weight in the preeclampsia stratum, with missing values replaced by predetermined percentiles of vigorous physical activity

Per MET·h·week ⁻¹	Adjusted model A ^a		
	Estimate	Standard Error	p-value
1 st trimester vigorous physical activity in women with preeclampsia			
Missing values replaced by mean	-20.99	8.03	0.009
Missing values replaced by 10 th percentile	-19.53	7.93	0.014
Missing values replaced by 25 th percentile	-19.53	7.93	0.014
Missing values replaced by 50 th percentile	-19.53	7.93	0.014
Missing values replaced by 75 th percentile	-20.30	8.02	0.011
Missing values replaced by 90 th percentile	-20.81	7.69	0.007
Missing values replaced by 95 th percentile	-12.92	5.68	0.023

^aAdjusted for gestational age at delivery, infant sex, study centre, maternal pre-pregnancy BMI, age, education, ethnicity, parity, drug use, smoking, paternal weight, history of diabetes prior to pregnancy, 3rd trimester sleep score, physical activity prior to pregnancy and history of hypertension prior to pregnancy.

Chapitre 7. Influence of maternal physical activity in early pregnancy on infant's body composition

7.1 Préambule

Le présent article vise à identifier les caractéristiques de l'activité physique maternelle associées à un changement au niveau de la croissance fœtale. Plus précisément, nous cherchions d'une part à déterminer si l'activité physique maternelle mesurée objectivement durant la grossesse était associée à un changement au niveau du poids de naissance et de ses constituants (masse grasse et pourcentage adipeux, masse maigre, masse et densité osseuses), et d'autre part comment l'intensité de l'activité physique pouvait moduler cette association. Les femmes enceintes ayant participé à cette étude ont été recrutées dans la ville de Québec et ses environs.

Une 1^{ère} révision de ce manuscrit a été soumise pour publication à *Pediatric Obesity*, le 21 juin 2016.

7.2 Résumé

Objectif: Évaluer l'association entre l'intensité de l'activité physique maternelle et la composition corporelle néonatale.

Méthodes: L'activité physique mesurée par accélérométrie et la nutrition ont été documentées durant la grossesse, ainsi que la composition corporelle néonatale mesurée par DEXA après l'accouchement. L'association entre l'activité physique à 17 et 36 semaines (temps passé en activité modérée, statut d'activité vigoureuse et leur interaction) et la composition corporelle néonatale a été testée par régression multiple.

Résultats: Parmi 104 participantes, 50 (48.1%) et 16 (18%) faisaient de l'activité vigoureuse à 17 et 36 semaines respectivement. L'activité vigoureuse à ces 2 temps était associée à une réduction du poids de naissance, alors que seule l'activité vigoureuse à 17 semaines était associée à une adiposité néonatale réduite (% adipeux -2.3 ± 0.8 %, $p=0.003$). L'activité modérée à 36 semaines était associée à une augmentation de la masse maigre (2.0 ± 0.8 g par minute/jour, $p=0.012$). Une interaction entre l'activité modérée et vigoureuse a été observée pour le poids de naissance et la masse osseuse néonatale. L'activité modérée à 17 semaines tendait à augmenter le poids de naissance, mais pas la masse osseuse, chez les femmes ne faisant pas d'activité vigoureuse. Ces paramètres étaient diminués en présence d'activité vigoureuse et de niveaux élevés d'activité modérée. De plus, des niveaux élevés d'activité modérée à 17 semaine combinés à de l'activité vigoureuse diminuaient le poids de naissance et la masse osseuse néonatale, comparativement à des niveaux élevés d'activité modérée seule (masse osseuse: -5.4 ± 2.0 g, $p=0.008$, poids de naissance : -203.9 ± 78.0 g, $p=0.009$). Ces différences n'étaient pas significative avec des niveaux plus faibles d'activité modérée.

Conclusion: L'intensité de l'activité physique module les réponses de la composition corporelle néonatale. La signification à long terme d'une diminution du poids de naissance, de l'adiposité et de la masse osseuse du nouveau-né avec l'activité vigoureuse requière davantage d'investigation.

Influence of maternal physical activity on infant's body composition

Michèle Bisson^{1, 2}, Florence Tremblay¹, Odette St-Onge³, Julie Robitaille⁴, Etienne Pronovost¹, David Simonyan⁵ and Isabelle Marc¹

¹Department of Pediatrics, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Université Laval, Québec City, Province of Québec, Canada.

²Department of Kinesiology, Université Laval, Québec City, Province of Québec, Canada.

³Department of Radiology, CHU de Québec, Université Laval, Québec City, Province of Québec, Canada.

⁴School of Nutrition, Laval University, Québec City, Province of Québec, Canada,

⁵Clinical and Evaluative Research Platform, CHU de Québec, Laval University, Province of Québec, Canada

Key words: accelerometry, birth weight, body composition, bone density, fat mass, infants, Dual energy x-ray absorptiometry (DXA), exercise, physical activity, pregnancy

Running title: Maternal physical activity and neonatal adiposity

Corresponding author: Dr. Isabelle Marc, Department of Pediatrics, CHU de Québec, 2705 Laurier Blvd., Quebec, QC, Canada G1V 4G2. Telephone: 418-525-4444 (46350). Fax: 418-654-2753. E-mail: isabelle.marc@crchudequebec.ulaval.ca

What is already known about this subject

- Excessive adiposity in childhood is associated with an impaired cardiometabolic profile.
- Physical activity (PA) during pregnancy has been shown to reduce birth weight, but its influence on neonatal adiposity and body composition remains uncertain.

What this study adds

- Performing vigorous in addition to a high level of moderate intensity PA before mid-pregnancy is associated with a reduction in infant's birth weight, while time spent in moderate intensity PA without performing vigorous intensity activity tends to increase infant's birth weight.
- Performing vigorous intensity PA before mid-pregnancy, but not time spent in moderate intensity PA, is associated with a reduced neonatal adiposity, while moderate intensity PA in late pregnancy seems to increase infant's lean mass.
- Performing vigorous in addition to a high level of moderate intensity PA before mid-pregnancy is associated with a reduction in infant's bone mineral content.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association between maternal physical activity (PA) intensity and neonatal body composition.

Methods: Maternal PA measured by accelerometry and nutrition were documented during pregnancy, as well as neonatal body composition by dual-energy x-ray absorptiometry following delivery. Associations between PA at 17 and 36 weeks (time spent in moderate PA (MPA), vigorous PA (VPA) status and their interaction) and neonatal body composition were addressed by multivariate regression analyses.

Results: From 104 women, 50 (48%) and 16 (18%) performed VPA at 17 and 36 weeks of pregnancy. Performing VPA at either time was associated with a decreased birth weight (BW), while only VPA at 17 weeks decreased neonatal adiposity (fat percentage: $-2.3 \pm 0.8\%$, $p=0.003$). MPA at 36 weeks was associated with an increased lean mass (2.0 ± 0.8 g per min/day, $p=0.012$). Significant interactions were found for BW and bone mineral content (BMC). MPA at 17 weeks tended to increase BW, but not BMC, in the no VPA strata. By contrast, high levels of MPA combined with VPA at 17 weeks reduced neonatal BMC and BW compared with no VPA (BMC: -5.4 ± 2.0 g, $p=0.008$, BW: -203.9 ± 78.0 g, $p=0.009$). Differences were not significant with low MPA levels.

Conclusions: Exercise intensity modulates neonatal body composition. The long term significance of a reduced BW, adiposity and BMC with VPA requires further study.

INTRODUCTION

The first 1000 days of life play a crucial role in childhood obesity risk and prevention¹. Maternal physical activity (PA) might contribute to reduce childhood obesity through its effects on maternal body mass index (BMI), gestational weight gain and infant's birth weight²⁻⁴, which are significant childhood obesity risk factors¹.

Although birth weight might predict childhood obesity¹, neonatal adiposity might more accurately reflect metabolic disturbances influencing the child's long-term cardiovascular risk profile. Indeed, neonatal adiposity correlates with childhood adiposity⁵, which has been associated with decreased insulin sensitivity⁶.

Early work by Clapp and Capeless suggested that maternal PA influences birth weight and body composition⁷. Previously active women who exercised regularly throughout pregnancy gave birth to neonates with a reduced adiposity, compared with women who did not⁷. In contrast, neonatal adiposity assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) was not affected by exercise started in mid-pregnancy⁸. Thus, the role of PA volume, intensity and timing remains unknown, and no study has objectively assessed maternal PA together with neonatal body composition using DXA.

Given that exercise intensity modulates substrate utilization⁹ and the oxidative response to exercise¹⁰, with the embryo being particularly sensitive to oxidative stress in early pregnancy¹¹, we hypothesize that vigorous PA before mid-pregnancy would influence fetal growth.

The objective of this study was to evaluate the independent association and interaction of both moderate and vigorous intensity PA measured by accelerometry during pregnancy on infant's body composition.

METHODS

Participants and study design

Pregnant women were recruited before 18 weeks of gestation in the community and at prenatal care clinics from October 2012 to May 2015. Eligible women were ≥ 18 years, had a singleton pregnancy and received clearance from their physician to exercise during pregnancy. Exclusion criteria were multiple pregnancy and history of diabetes or chronic hypertension prior to pregnancy. The study was carried out in a large tertiary hospital, the Centre Mère-Enfant (Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Université Laval, Québec, >8000 deliveries/year) and was approved by the Institutional Research Ethics Board. All participants provided written informed consent for themselves and their child.

Participants were first met around 17 weeks of gestation to measure fitness, anthropometry and to document sociodemographic characteristics and lifestyle habits. Anthropometry and lifestyle habits were reassessed around 36 weeks. Assessment of maternal and neonatal anthropometry and body composition using DXA was performed within the first two weeks following delivery.

Measurements

Maternal PA was measured by accelerometry in the week following the first visit. Women were instructed to wear the accelerometer (GT3X+, ActiGraph, USA) on the hip for 7 consecutive days, with permission to remove it at bedtime. A daily log was provided to record PA. Time spent in moderate intensity PA (MPA) and vigorous intensity PA (VPA) was calculated using the Matthews' and Freedson's cut points^{12, 13}, respectively. Both cut points have been previously used in pregnant women^{14, 15}. Time spent in MPA was used as a continuous variable (minutes/day). VPA was treated as a categorical variable (yes/no) since we expected less than half of women to perform VPA with low daily time (<5 min/day) based on previous reports^{16, 17}. Accelerometers were operated according to the manufacturer's specifications, and analyses were performed using Actilife software. Non-wear time (≥ 60 min of consecutive zeros) was assessed from accelerometry data, with spurious data removed. Per protocol, if accelerometers were worn for <8h daily and <5 days, data were excluded from the analyses^{14, 15}. PA levels were reassessed by accelerometry around 36 weeks, while pre-pregnancy PA was assessed using the Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ) at the first visit^{14, 18}.

At 17 weeks, cardiorespiratory fitness was measured by a qualified exercise physiologist during a peak treadmill exercise test, as previously described¹⁵. Dietary intakes over the last month were measured following the pregnancy visits using a web-based food frequency questionnaire¹⁹.

Maternal weight was measured at each visit to the nearest 0.1 kg on a calibrated scale (InBody 520, Biospace, USA) and height was measured to the nearest 1 mm (Seca 216, Seca Corp, Germany) while women were in light clothing and had taken their shoes off. Pre-pregnancy weight was self-reported at inclusion for the calculation of pre-pregnancy BMI. Socio-demographic characteristics and obstetrical history were collected through a structured interview.

Neonatal anthropometry, measured at the DXA appointment, included weight, length and head circumference to the nearest 1 mm (Models 212 and 416, Seca Corp, Germany). Medical charts were reviewed for neonatal outcomes and birth weight. Birth weight Z-scores adjusted for sex and gestational age were calculated, based on Canadian reference values²⁰.

Maternal and infant's body composition (lean mass excluding bone mineral content (BMC), fat mass and fat percentage, BMC, bone mineral density (BMD)) were evaluated using a whole-body DXA Hologic Discovery® A operated in a fan beam mode (software version 13.3.0.1). With infants, the "infant whole body" protocol was used. Measures were taken in the supine position in light clothing (mothers) or undressed and swaddled in a light cotton sheet (infants). All DXA scans were performed on the same device by two technologists and analysed independently by a pediatric radiologist.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to document women's characteristics and life habits. Means and standard errors (SE) or frequency (percentage) distributions were calculated as appropriate. For MPA, the 25th, 50th and 75th percentile values were calculated. Continuous variables were checked for normality. Characteristics of women doing and not doing VPA at 17 weeks were compared using Student's t test, Wilcoxon rank sum test, χ^2 or Fisher's exact test as appropriate.

Outcomes of interest were infant's birth weight, fat mass, fat percentage, lean mass, BMC and BMD. The relationships between maternal PA (daily time spent in MPA and categories of VPA) and infant's body composition parameters were addressed by bivariate and multivariate analyses using general linear models. Analyses included one crude model (model 1) and 3 adjusted models. Model 2 included PA exposures at 17 weeks separately, with adjustment for preselected confounders. For birth weight, confounders were infant sex, gestational age at delivery, maternal ethnicity, pre-pregnancy BMI, smoking habits prior to pregnancy, parity, daily energy intake (mean of the two measures) and energy expenditure spent in sports and exercise prior to pregnancy. For DXA outcomes, infant's age (days) at the DXA was also included. For BMC and BMD, models also included season at first visit, vitamin use and maternal BMD. Given that maternal calcium and vitamin D intakes were not associated with infant's bone outcomes, they were not included in the models. Model 3 was adjusted for the same variables as model 2 but both MPA and VPA were included in the model, with their interaction term. If the interaction was significant, stratified analyses were reported and the Wald test was used to estimate the difference between the two strata of VPA for fixed levels of MPA (25th, 50th and 75th percentiles). For PA at 36 weeks, the same models were performed but without the interaction term, given the low proportion of women engaging in VPA at that time. Finally, model 4 included MPA and VPA at both times (17 and 36 weeks), in order to evaluate trimester specific associations.

To determine whether the associations were independent from linear growth, we also fitted a series of models including infant's length in addition to other confounders. Multicollinearity problems were verified and quality of models was estimated using graphical analyses of residuals.

A p-value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using SAS statistical package 9.4 (SAS Institute Inc., USA).

Sample size

The sample size was a priori calculated in accordance with the primary aim of the study to verify the association between maternal PA and birth weight. A sample size of 115 subjects was required to achieve an 80% power to detect an R² ≥15% attributable to 9 covariates on birth weight, with a 5% significance level. Taking into account 10% of anticipated losses to follow-up or technical problems with DXA assessments, we recruited 130 participants. The secondary aim was pre-specified in the protocol and explored the relationship between maternal PA and neonatal body composition, as reported above.

RESULTS

Participants' characteristics

Neonatal DXA (Table 1) were successfully performed in 104/130 women for whom PA data were available at 17 weeks (8 with insufficient accelerometry wear time, 7 drop-outs, 4 miscarriages/interruption of pregnancy, 4 preterm deliveries and congenital heart defects 2 without DXA, and 1 uninterpretable DXA scan; Figure S1). Women excluded from the analyses did not differ for any characteristics, except that they were more likely to deliver prematurely.

Table 1. Maternal and neonatal characteristics (n=104)

	Mean ± SE or n (%)
Maternal characteristics	
Age, year	29.7 ± 3.5
Gestational age at first visit, week	16.4 ± 0.1
Season at first visit	
Winter	28 (26.9)
Spring	30 (28.8)
Summer	11 (10.6)
Fall	35 (33.7)
Pre-pregnancy body mass index, kg/m ²	23.7 ± 0.4
Underweight (< 18.5)	2 (1.9)
Healthy (18.5-24.9)	78 (75.0)
Overweight (25.0-29.9)	16 (15.4)
Obesity (≥30.0)	8 (7.7)
Gestational weight gain in 1 st trimester, kg	3.2 ± 0.3
Total gestational weight gain*, kg	14.5 ± 0.4
Maternal height, m	1.64 ± 0.01
Married or living with a partner	103 (99.0)
Caucasian	100 (96.2)

Parity \geq 1	34 (32.7)
Schooling \geq bachelor degree	74 (71.2)
Household incomes > 60 000\$	91 (87.5)
Employed before pregnancy	96 (92.3)
Number of hour/wk	35.8 \pm 0.8
Employed during 1 st trimester	58 (55.8)
Number of hour/wk	33.1 \pm 1.1
Preventive withdrawal	46 (44.2)
Smoking before pregnancy	8 (7.7)
Smoking during 1 st trimester	1 (1.0)
Taking vitamin and mineral supplements during 1 st trimester	94 (90.4)
Pre-pregnancy physical activity (PPAQ)	
Sports and exercise, <i>METs-h/wk</i>	31.5 \pm 1.8
Cardiorespiratory fitness ($\dot{V}O_2$ at the anaerobic threshold), ml/kg/min	18.2 \pm 0.3
Perinatal outcomes	
Gestational age at delivery, <i>week</i>	39.7 \pm 0.1
Preterm birth	1 (1.0)
Gestational hypertension/preeclampsia	4 (3.8)
Gestational diabetes	4 (3.8)
Maternal BMD, <i>g/cm²</i>	1.132 \pm 0.009
Infant birth weight, <i>g</i>	3448.4 \pm 41.0
Small weight for gestational age	6 (5.8)
Large weight for gestational age	5 (4.8)
Infant sex, <i>male</i>	48 (46.2)
Head circumference, <i>cm</i>	35.0 \pm 1.6
Neonatal DXA outcomes	
Age at DXA, <i>day</i>	12.6 \pm 0.4
Weight at DXA, <i>g</i>	3930.8 \pm 45.7
Length at DXA, <i>cm</i>	51.5 \pm 0.2
Lean mass, <i>g</i>	3283.7 \pm 32.4
Fat mass, <i>g</i>	578.8 \pm 19.8
Fat percentage	14.5 \pm 0.4
BMC, <i>g</i>	68.5 \pm 1.1
BMD, <i>g/cm²</i>	0.202 \pm 0.002

*n=98; BMD: bone mineral content; BMC: bone mineral density; DXA: dual-energy x-ray absorptiometry

Fifty (50/104, 48.1%) women engaged in VPA at 17 weeks of gestation, while only 17.6% (16/91) did so at 36 weeks (Table S1). At 17 weeks, women performing VPA mostly reported engaging in spinning (32.0%), CrossFit or similar workouts (20.0%), jogging and aerobic classes (16.0% each), while women not performing VPA mostly reported walking (44.4%), water aerobics and yoga (14.8% each). On average, women performing VPA at 17 weeks had 2.1 \pm 1.4 days/week with recorded VPA, and the median duration on these days was 6 min (1st and 3rd quartiles 1 – 17.5). Characteristics and pregnancy outcomes of women who engaged and did not engage in VPA are provided in supplementary data (Table S2).

Association between maternal PA and infant's birth weight

Crude and adjusted models (without interaction terms) are reported in Table 2. VPA at 17 and 36 weeks were associated with a significant decrease in birth weight, even after adjustment for PA at the other assessment. However, the interaction between time spent in MPA and VPA categories at 17 weeks was significant ($p=0.018$). In women not performing VPA, MPA tended to increase birth weight (2.6 ± 1.5 g per min/day of MPA, $p=0.080$), while it did not in women performing VPA (-0.8 ± 1.4 g per min/day of MPA, $p=0.583$). Furthermore, with increasing time spent in MPA, the difference in birth weight increased between women performing and not performing VPA (Figure 1A). Indeed, in women spending ≤ 66 min/day at MPA (≤ 25 th percentile), performing VPA had no significant impact on birth weight. However, in women performing ≥ 90 min/day of MPA (≥ 50 th percentile), VPA was associated with a significant decrease in birth weight, compared with no VPA.

Table 2. Crude and adjusted associations between maternal PA and neonatal weight outcomes

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	Estimate	p-value	Estimate	p-value	Estimate	p-value	Estimate	p-value
<i>Birth weight (g)</i>								
MPA at 17 wks	0.2 ± 1.2	0.898	0.02 ± 1.08	0.986	0.5 ± 1.0	0.665	$-0.5 \pm 1.3^*$	0.728
VPA at 17 wks	-176.2 ± 83.5	0.037	-222.2 ± 78.7	0.006	-227.2 ± 79.4	0.005	$-177.8 \pm 85.8^*$	0.041
MPA at 36 wks	1.0 ± 1.0	0.433	0.8 ± 0.9	0.409	1.1 ± 0.9	0.229	1.4 ± 1.1	0.176
VPA at 36 wks	-277.8 ± 117.5	0.020	-231.2 ± 102.8	0.027	-249.9 ± 103.1	0.017	-213.0 ± 102.4	0.040
<i>Fat mass (g)</i>								
MPA at 17 wks	-0.2 ± 0.6	0.761	0.05 ± 0.5	0.920	0.3 ± 0.5	0.540	0.05 ± 0.61	0.936
VPA at 17 wks	-95.6 ± 39.6	0.017	-119.2 ± 36.0	0.001	-122.6 ± 36.4	0.001	-94.0 ± 39.7	0.020
MPA at 36 wks	0.2 ± 0.5	0.664	0.2 ± 0.4	0.625	0.3 ± 0.4	0.454	0.4 ± 0.2	0.449
VPA at 36 wks	-137.4 ± 54.6	0.013	-84.8 ± 48.6	0.084	-89.9 ± 48.9	0.069	-67.7 ± 48.4	0.164
<i>Fat percentage (%)</i>								
MPA at 17 wks	-0.008 ± 0.011	0.498	-0.001 ± 0.01	0.892	0.003 ± 0.010	0.755	0.001 ± 0.013	0.932
VPA at 17 wks	-1.92 ± 0.81	0.019	-2.3 ± 0.8	0.004	-2.29 ± 0.76	0.003	-1.74 ± 0.84	0.041
MPA at 36 wks	$(-2.0 \pm 97.0) \times 10^{-4}$	0.982	$(-7.0 \pm 87.0) \times 10^{-4}$	0.935	0.001 ± 0.009	0.902	0.002 ± 0.010	0.839
VPA at 36 wks	-2.40 ± 1.12	0.035	-1.50 ± 1.02	0.144	-1.52 ± 1.03	0.143	-1.11 ± 1.03	0.282

<i>Lean mass (g)</i>								
MPA at 17 wks	1.0 ± 0.9	0.263	0.7 ± 0.8	0.341	0.9 ± 0.8	0.257	-0.39 ± 0.99	0.689
VPA at 17 wks	-36.9 ± 65.4	0.572	-63.7 ± 59.3	0.284	-74.0 ± 59.6	0.217	-50.9 ± 64.2	0.429
MPA at 36 wks	1.4 ± 0.8	0.068	1.7 ± 0.7	0.011	1.8 ± 0.7	0.007	2.0 ± 0.8	0.012
VPA at 36 wks	-154.7 ± 90.0	0.088	-68.4 ± 79.5	0.390	-97.9 ± 77.0	0.206	-87.5 ± 78.3	0.265
<i>BMC (g)</i>								
MPA at 17 wks	-0.02 ± 0.03	0.493	-0.01 ± 0.03	0.707	-0.01 ± 0.03	0.686	-0.02 ± 0.03*	0.458
VPA at 17 wks	-2.6 ± 2.1	0.220	-3.8 ± 1.9	0.046	-3.9 ± 1.9	0.048	-3.1 ± 2.1*	0.149
MPA at 36 wks	-0.007 ± 0.025	0.785	0.006 ± 0.021	0.786	0.008 ± 0.021	0.694	0.01 ± 0.03	0.585
VPA at 36 wks	-5.4 ± 2.9	0.063	-2.1 ± 2.5	0.403	-2.2 ± 2.5	0.377	-0.8 ± 2.5	0.744
<i>BMD (g/cm²)</i>								
MPA at 17 wks	(-7.3 ± 4.3) × 10 ⁻⁵	0.093	(-4.3 ± 4.1) × 10 ⁻⁵	0.299	(-5.4 ± 4.0) × 10 ⁻⁵	0.178	(-4.6 ± 5.0) × 10 ⁻⁵	0.367
VPA at 17 wks	(-2.4 ± 3.2) × 10 ⁻³	0.445	(-3.7 ± 3.1) × 10 ⁻³	0.228	(-3.3 ± 3.1) × 10 ⁻³	0.289	(-3.6 ± 3.4) × 10 ⁻³	0.282
MPA at 36 wks	(-5.9 ± 3.6) × 10 ⁻⁵	0.101	(-3.2 ± 3.4) × 10 ⁻⁵	0.348	(-3.1 ± 3.2) × 10 ⁻⁵	0.338	(-1.1 ± 4.2) × 10 ⁻⁵	0.801
VPA at 36 wks	(-2.1 ± 4.3) × 10 ⁻³	0.620	(1.8 ± 3.9) × 10 ⁻³	0.637	(2.9 ± 3.7) × 10 ⁻³	0.432	(2.9 ± 3.9) × 10 ⁻³	0.461

MPA: moderate intensity PA, in min/day; VPA: vigorous intensity PA, yes vs no; wks: weeks.

Model 1: crude model; Model 2: adjusted for infant sex, gestational age at delivery, maternal ethnicity, pre-pregnancy BMI, smoking habits prior to pregnancy, parity, daily energy intake and energy expenditure spent in sports and exercise prior to pregnancy. For DXA outcomes, also adjusted for infant's age at DXA, and for BMC and BMD, also adjusted for season at first visit, vitamin use and maternal BMD; Model 3: adjusted for variables listed in Model 2, but also including MPA and VPA exposures measured at the same time; Model 4: adjusted for variables listed in Model 3, and including MPA and VPA exposures at 17 and 36 weeks simultaneously. * Results to be interpreted with caution given the positive interaction term between MPA and VPA (see Figure 1).

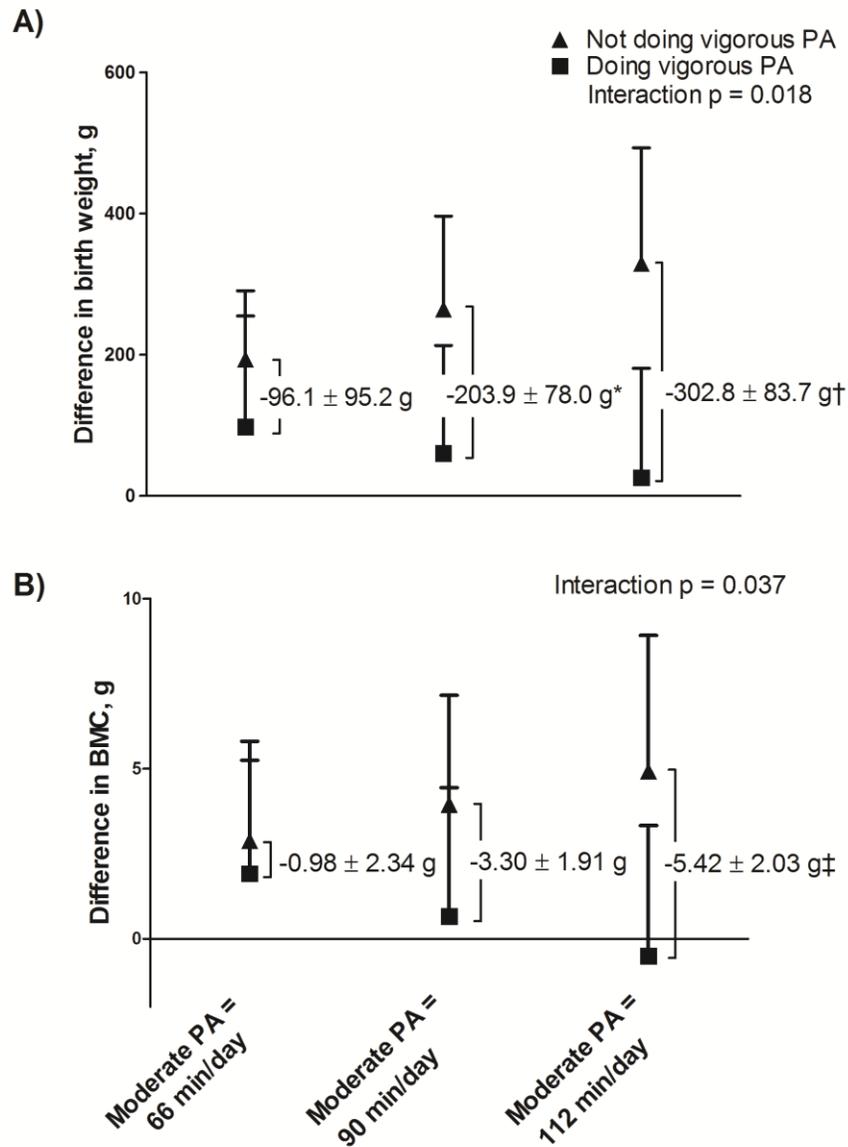


Figure 1. Association between maternal physical activity and difference in infant's birth weight and BMC according to vigorous intensity status

Figure Legend: A) Association between maternal physical activity and difference in infant's birth weight according to vigorous intensity status. Model's equation: Difference in birth weight = 2.9*Moderate PA + 200.6*Vigorous PA + (-4.5*Moderate PA*Vigorous PA). Values are mean ± standard error. The difference is adjusted for infant sex, gestational age at delivery, maternal ethnicity, pre-pregnancy BMI, smoking habits prior to pregnancy, parity, daily energy intake and energy expenditure spent in sports and exercise prior to pregnancy. B) Association between maternal physical activity and difference in neonatal BMC according to vigorous intensity status. Model's equation: Difference in BMC = 0.05*Moderate PA + 5.4*Vigorous PA + (-0.1*Moderate PA*Vigorous PA). Values are mean ± standard error. The difference is adjusted for infant sex, gestational age at delivery, maternal ethnicity, pre-pregnancy BMI, smoking habits prior to pregnancy, parity,

daily energy intake, energy expenditure spent in sports and exercise prior to pregnancy, infant's age (in days) at the time of the DXA, season at the first visit, vitamin use at the first visit and maternal BMD. Legend: BMC = bone mineral content; PA = physical activity; * $p=0.009$; † $p=0.0003$; ‡ $p=0.008$

Association between maternal PA and infant's body composition

Performing VPA at 17 weeks was independently associated with a decrease in neonatal fat mass and fat percentage, even after adjustment for PA at 36 weeks (Table 2). The interaction between MPA and VPA at 17 weeks was not significant for neonatal adiposity or lean mass. Time spent in MPA at 36 weeks was positively associated with lean mass (Table 2).

For neonatal bone outcomes, the only significant association was between VPA at 17 weeks and BMC (Table 2). The interaction between MPA and VPA was also significant ($p=0.037$). Time spent in MPA was not significantly associated with neonatal BMC in any strata of VPA (no VPA: 0.06 ± 0.04 g per min/day, $p=0.183$; VPA: -0.03 ± 0.03 g per min/day, $p=0.357$). However, women who performed VPA had a decrease in neonatal BMC with high levels of MPA, compared with those who did not (Figure 1B). After adjustment for PA at 36 weeks, associations were no longer significant. Neither MPA nor VPA at any time was associated with infant's BMD.

When infant's length was added to model 4, significant associations remained between maternal VPA at 17 weeks and infant's birth weight (-152.4 ± 72.9 g, $p=0.039$), fat mass (-84.4 ± 36.0 g, $p=0.021$) and fat percentage (-1.6 ± 0.8 %, $p=0.0499$), and between MPA at 36 weeks and lean mass (2.2 ± 0.6 g per min/day, $p=0.001$). Maternal PA was not associated with infant's BMC when infant's length was added to the model.

DISCUSSION

We have shown that maternal PA influences neonatal adiposity, and this association seems mainly dependent upon VPA. Women who performed VPA before mid-pregnancy gave birth to infants with a lower birth weight and a reduced fat mass, fat percentage and BMC, independently from maternal BMI, caloric intake and pre-pregnancy PA levels. Interestingly, in women who did not practice VPA, MPA before mid-pregnancy seemed to be associated with improved growth. MPA in late pregnancy was also associated with an increased lean mass.

These seemingly opposing effects of MPA and VPA on birth weight outcomes suggest that considering both intensities as a single variable might mask the true effect of PA on fetal growth. This could be explained by the different physiological responses elicited by these exercise intensities. Indeed, higher exercise intensity results

in a greater reduction in both uteroplacental blood flow and nutrients availability in maternal blood transiently^{9, 21}, which could surpass the growth-promoting compensatory mechanisms thought to be associated with MPA, such as increased placental size and function and higher blood volume²². Moreover, although regular exercise has been shown to reduce inflammation and oxidative stress²³, acute inflammatory and oxidative responses, which appear intensity-dependant^{10, 24}, might lead to an altered placental development and consequently, decrease fetal growth.

The decreased birth weight observed with VPA was mainly due to a decreased adiposity, emphasizing the need to look at growth parameters beyond birth weight. This selective reduction in neonatal fat mass is consistent with previous reports of a reduced fat mass with total energy expenditure in late pregnancy²⁵ and with the concept that adiposity is sensitive to environmental stimuli^{26, 27}. Maternal exercise could preferentially reduce fetal fat mass through an effect on mesenchymal stem cells (MSC), involving the downregulation of adipogenic differentiation. In 5-week old rats, exercise training decreased the number and size of adipocytes, resulting in a decreased epididymal white adipose tissue mass²⁸. The decreased adiposity was accompanied by the downregulation of genes promoting adipocyte differentiation, and in vitro induction of adipocyte differentiation resulted in a reduced fat accumulation with training, suggesting the inhibition of adipogenesis by exercise²⁸. A recent study also suggested that MSC were sensitive to the prenatal environment, as demonstrated by a greater potential for adipogenesis in umbilical cord-derived MSC from neonates born to obese mothers, which correlated with neonatal adiposity²⁹. Although a reduction in fetal adipogenesis with maternal exercise remains to be investigated and despite the inconsistent findings regarding the long term impact of maternal exercise on childhood adiposity^{30, 31}, reduced neonatal fat mass could potentially help in the prevention of childhood obesity.

The decreased neonatal BMC found with VPA and a high volume of MPA before mid-pregnancy adds to previous findings where self-reported walking speed in late pregnancy was associated with a reduced infant's BMC³². Our study shows for the first time that women performing VPA before mid-pregnancy gave birth to neonates with a decreased BMC, using an objective measure of PA. This association was independent of maternal BMD, a covariate reflecting genetic influence. However, this decrease in neonatal BMC was not independent from linear growth, and infant's BMD was not influenced by maternal PA. Accordingly, the clinical significance and long term impact of this finding remain to be established.

Given the mechanical loading caused by PA, it could be hypothesized that high levels of exercise alter the normal bone remodelling process of pregnancy in favor of maternal mineralization. Indeed, a previous study in highly active women (exercising ≥ 10 h/week) found that the decrease in maternal BMD observed between early and late pregnancy was significantly lower in exercising women³³. It is also possible that high-intensity

exercise reduces calcium availability acutely through repeated transient decreases in blood flow²¹ or chronically by altering placental size and/or transfer capacity²².

The strengths of the present study include the objective assessment of maternal PA, a body composition analysis by DXA in both neonates and mothers and the assessment of maternal nutritional intakes. Although PA levels might seem high, ~40% of women did not reach recommended PA levels when considering activity performed in consecutive bouts of ≥ 10 minutes. Thus, the present study included both active and less active women. Although PA was measured objectively, accelerometers cannot capture aquatic activities and might not accurately detect all PA types (e.g. resistance training, cycling), implying that total PA might have been slightly underestimated. Some women classified as not doing VPA might have been misclassified, but the activities reported by these women (e.g. walking, yoga) suggest it is unlikely. The chosen intensity cut points could also have impacted our findings, as variability in intensity classification has been reported with different cut points¹⁷. However, the chosen cut points are commonly found in the literature and have been previously used with pregnant women. Our models were not adjusted for gestational weight gain, although it might influence neonatal body composition³⁴. Rather, models were adjusted for caloric intake, which we believe less likely to be an intermediate factor in the association between maternal PA and neonatal body composition. The observational nature of the study precludes us from confirming causality in the observed associations. Since <20% of participants performed VPA at 36 weeks, we could not evaluate the interaction between MPA and VPA on birth outcomes at that time. Accordingly, results for the 36 weeks evaluation should be considered exploratory and interpreted with caution. Also, sample size might have limited the power to detect significant associations, especially in stratified analyses. Finally, our results may not be completely generalizable to women with suboptimal nutrition, inadequate calcium and vitamin D intakes or overweight/obese women, given the low proportion of women with these characteristics in our sample.

In summary, exercise intensity modulates the association between maternal exercise and neonatal body composition, especially before mid-pregnancy, with VPA associated with a reduced birth weight, adiposity and BMC. Although these findings should be replicated in women at risk of fetal overgrowth (i.e. overweight/obese women), our results suggest that maternal VPA, by reducing neonatal fat mass, could help in preventing long term metabolic complications associated with fetal overgrowth. On the other hand, such fetal adaptations might not be desirable in women at risk of growth restriction. The long term impact of a decreased neonatal fat mass and BMC needs to be investigated before any recommendations can be made regarding the maximal volume and intensity of PA that should not be exceeded during pregnancy.

Conflicts of interest statement

The authors have nothing to disclose.

Acknowledgements

This study was funded by an operating grant from the Fondation des Étoiles (grant number F-61359). MB is a doctoral scholarship holder from the Canadian Institutes of Health Research. MB and IM conceived the experiment, collected and analysed data and wrote the initial draft of the manuscript. JR and OSO collected and analysed data. EP and FT collected data. DS planned and performed statistical analyses. All authors were involved in writing the paper and interpreting data and approved the submitted version of the manuscript.

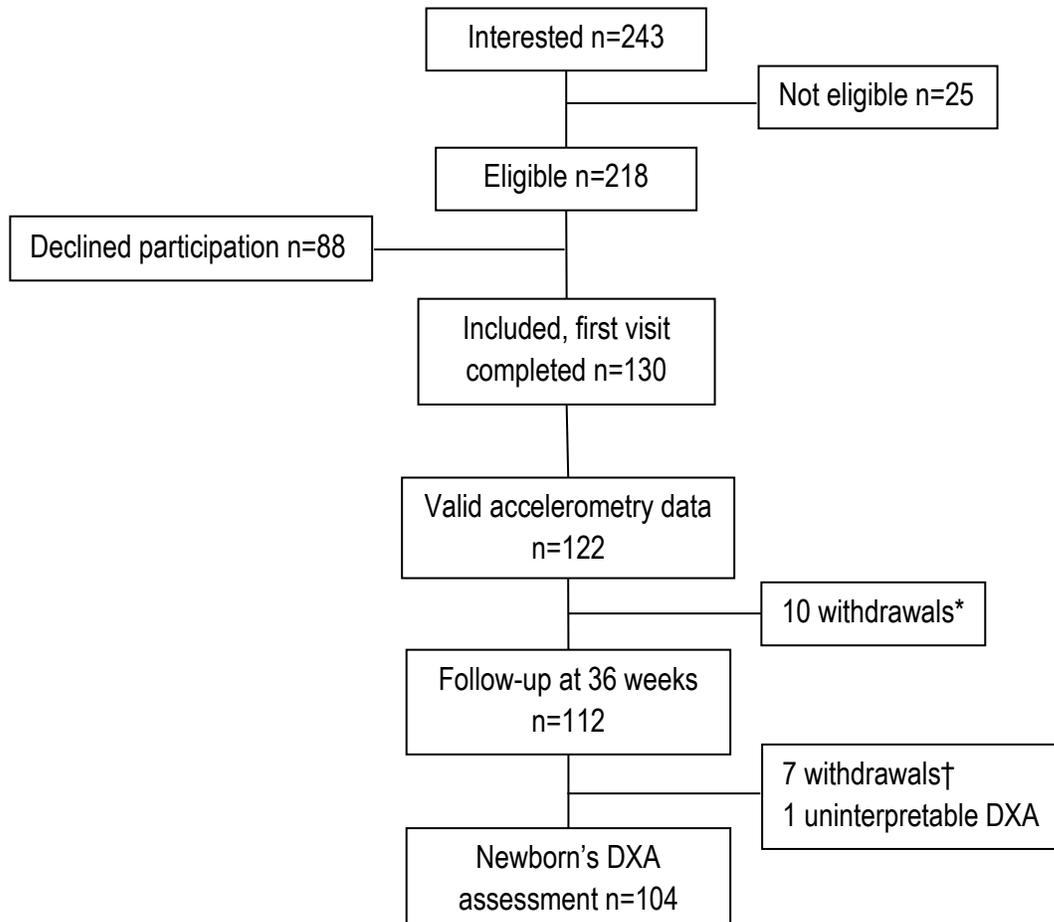
References

1. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2016 Feb 8 DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
2. Sarma S, Zaric GS, Campbell MK, Gilliland J. The effect of physical activity on adult obesity: evidence from the Canadian NPHS panel. *Economics and human biology* 2014;14:1-21.
3. Wiebe HW, Boule NG, Chari R, Davenport MH. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:1185-94.
4. Sanabria-Martinez G, Garcia-Hermoso A, Poyatos-Leon R, Alvarez-Bueno C, Sanchez-Lopez M, Martinez-Vizcaino V. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG* 2015;122:1167-74.
5. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1303-13.
6. Henderson M, Benedetti A, Barnett TA, Mathieu ME, Deladoey J, Gray-Donald K. Influence of Adiposity, Physical Activity, Fitness, and Screen Time on Insulin Dynamics Over 2 Years in Children. *JAMA pediatrics* 2016;170:227-35.
7. Clapp JF, 3rd, Capeless EL. Neonatal morphometrics after endurance exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1805-11.
8. Hopkins SA, Baldi JC, Cutfield WS, Mccowan L, Hofman PL. Exercise training in pregnancy reduces offspring size without changes in maternal insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2080-8.
9. Ruchat SM, Davenport MH, Giroux I, et al. Effect of exercise intensity and duration on capillary glucose responses in pregnant women at low and high risk for gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:669-78.
10. Wadley AJ, Chen YW, Lip GY, Fisher JP, Aldred S. Low volume-high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. *J Sports Sci* 2016;34:1-9.
11. Dennery PA. Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth defects research Part C, Embryo today : reviews* 2007;81:155-62.
12. Matthew CE. Calibration of accelerometer output for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:S512-22.
13. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:777-81.
14. Chandonnet N, Saey D, Almeras N, Marc I. French Pregnancy Physical Activity Questionnaire compared with an accelerometer cut point to classify physical activity among pregnant obese women. *PLoS One* 2012;7:e38818.
15. Bisson M, Almeras N, Dufresne SS, et al. A 12-Week Exercise Program for Pregnant Women with Obesity to Improve Physical Activity Levels: An Open Randomised Preliminary Study. *PLoS One* 2015;10:e0137742.
16. Jukic AM, Evenson KR, Daniels JL, Herring AH, Wilcox AJ, Hartmann KE. A prospective study of the association between vigorous physical activity during pregnancy and length of gestation and birthweight. *Matern Child Health J* 2012;16:1031-44.
17. Evenson KR, Wen F. Prevalence and correlates of objectively measured physical activity and sedentary behavior among US pregnant women. *Prev Med* 2011;53:39-43.
18. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Roberts DE, Hosmer D, Markenson G, Freedson PS. Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1750-60.
19. Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutr J* 2004;3:13.
20. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
21. Erkkola RU, Pirhonen JP, Kivijarvi AK. Flow velocity waveforms in uterine and umbilical arteries during submaximal bicycle exercise in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:611-5.

22. Clapp JF. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth. *Placenta* 2006;27:527-34.
23. Sallam N, Laher I. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7239639.
24. Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. *Cytokine* 2016;77:1-9.
25. Harrod CS, Chasan-Taber L, Reynolds RM, et al. Physical activity in pregnancy and neonatal body composition: the Healthy Start study. *Obstet Gynecol* 2014;124:257-64.
26. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984;8:74-93.
27. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1459-63.
28. Sakurai T, Endo S, Hatano D, et al. Effects of exercise training on adipogenesis of stromal-vascular fraction cells in rat epididymal white adipose tissue. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;200:325-38.
29. Boyle KE, Patinkin ZW, Shapiro AL, Baker PR, 2nd, Dabelea D, Friedman JE. Mesenchymal Stem Cells From Infants Born to Obese Mothers Exhibit Greater Potential for Adipogenesis: The Healthy Start BabyBUMP Project. *Diabetes* 2016;65:647-59.
30. Mourtakos SP, Tambalis KD, Panagiotakos DB, et al. Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:66.
31. Kong KL, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Wen X. Leisure time physical activity before and during mid-pregnancy and offspring adiposity in mid-childhood. *Pediatr Obes* 2016;11:81-7.
32. Harvey NC, Javaid MK, Arden NK, et al. Maternal predictors of neonatal bone size and geometry: the Southampton Women's Survey. *J Dev Orig Health Dis* 2010;1:35-41.
33. To WW, Wong MW. Bone mineral density changes during pregnancy in actively exercising women as measured by quantitative ultrasound. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:357-63.
34. Henriksson P, Eriksson B, Forsum E, Lof M. Gestational weight gain according to Institute of Medicine recommendations in relation to infant size and body composition. *Pediatr Obes* 2015;10:388-94.

Supporting Information

Figure S1. Flowchart



Legend: *3 withdrawals due to lack of time, 2 miscarriages, 2 interruptions of pregnancy for medical reasons, 3 preterm deliveries and no DXA assessment due to their medical condition or maternal decision; †2 did not inform the research team following delivery, 2 did not show up at the appointment, 2 had children with congenital heart defects with no DXA, and 1 had a preterm delivery with postpartum complications and did not contact the team.

Table S1. Physical activity and nutritional parameters

Mean ± SE or n (%)	At 16 weeks N=104	At 36 weeks N=91
Daily wear time, <i>h</i>	14.4 ± 0.2	13.4 ± 0.1
Mean counts per min (CPM)	297.2 ± 11.0	278.5 ± 10.3
Steps per day	6862 ± 2371	5502 ± 1743
Daily time spent at moderate and vigorous intensity physical activity (MVPA), <i>min</i>	95.9 ± 3.6	97.1 ± 4.8
Daily time spent at MVPA in bouts ≥10 min	31.7 ± 2.3	27.8 ± 2.3
Performing vigorous activity, <i>yes</i>	50 (48.1)	16 (17.6)
Daily time spent at vigorous activity*, <i>min</i>	3.4 ± 0.7	2.1 ± 0.7
Meeting ≥ 150 min of MVPA per week, <i>yes</i>	104 (100)	90 (98.9)
Meeting ≥ 150 min of MVPA per week in bouts ≥10 min, <i>yes</i>	63 (60.6)	49 (53.8)
Caloric intake†, <i>kcal</i>	2310 ± 59	2321 ± 65
Calories from fat, %	34.5 ± 0.4	34.5 ± 0.5
Calories from carbohydrates, %	50.7 ± 0.5	51.3 ± 0.7
Calories from proteins, %	17.8 ± 0.2	17.1 ± 0.2
Dietary vitamin D intake, <i>IU</i>	759.7 ± 382.9	717.2 ± 421.1
Vitamin D intake ≥600 IU (recommended)	77 (75.5)	50 (54.9)
Dietary calcium intake, <i>mg</i>	1785.2 ± 564.8	1741.2 ± 573.8
Calcium intake ≥1000 mg (recommended)	97 (95.1)	72 (79.1)

IU: International units; *Participants performing vigorous activity only (daily average of weekly time); †for nutritional data, n=92 and 83 at 16 and 35 weeks, respectively.

Table S2. Comparison of women performing and not performing vigorous intensity activity at 17 weeks

Mean ± SE or n (%)	Performing vigorous activity N=50	Not performing vigorous activity N=54	p-value
Pre-pregnancy weight, kg	60.7 ± 1.3	67.5 ± 2.4	0.015
Pre-pregnancy BMI, kg/m ²	22.4 ± 0.4	25.0 ± 0.8	0.005
Age at first visit, year	30.2 ± 0.4	29.4 ± 0.6	0.273
Parity >0	14 (28.0)	27 (50.0)	0.007*
Total gestational weight gain†, kg	14.1 ± 0.5	14.9 ± 0.7	0.291
MVPA at 17 weeks, min/day	104.9 ± 5.5	87.5 ± 4.6	0.017
MVPA in bouts ≥10 min at 17 weeks, min/day	41.6 ± 3.9	22.5 ± 2.0	<0.0001
Cardiorespiratory fitness (VO ₂ AT), ml/kg/min	19.1 ± 0.5†	17.3 ± 0.4	0.003
MVPA at 36 weeks‡, min/day	104.2 ± 7.0	90.7 ± 6.5	0.160
MVPA in bouts ≥10 min at 36weeks, min/day ‡	32.7 ± 3.4	23.4 ± 3.1	0.047
Vigorous activity at 36weeks‡, yes	12 (27.9)	4 (8.3)	0.014*
Caloric intake at 17 weeks§, kcal	2273 ± 81	2348 ± 86	0.526
Calories from fat, %	34.1 ± 0.6	35.0 ± 0.7	0.281
Calories from carbohydrates, %	51.2 ± 0.7	50.1 ± 0.8	0.304
Calories from proteins, %	18.0 ± 0.3	17.6 ± 0.4	0.427
<i>Pregnancy outcomes</i>			
Placenta weight**, g	465.1 ± 12.8	499.9 ± 16.9	0.104
Infant's birth weight, g	3356.9 ± 57.3	3533.1 ± 61.4	0.039
Birth weight Z score	-0.313 ± 0.117	0.315 ± 0.118	0.0003
Small weight for gestational age	5 (10.0)	1 (1.9)	0.103¶
Large weight for gestational age	1 (2.0)	4 (7.4)	0.365¶
Birth length, cm	51.2 ± 0.4	51.6 ± 0.4††	0.450
Head circumference, cm	34.9 ± 0.2	35.1 ± 0.2‡‡	0.425
Infant's fat mass at DXA, g	529.2 ± 27.2	624.8 ± 29.1	0.019
Infant's lean mass at DXA, g	3264.6 ± 43.2	3301.5 ± 49.4	0.577
Infant's fat percentage at DXA, %	13.5 ± 0.5	15.4 ± 0.6	0.020
Infant's BMC, g	67.2 ± 1.4	69.7 ± 1.5	0.226
Infant's BMD, g/cm ²	0.201 ± 0.002	0.203 ± 0.002	0.451

BMI: body mass index; MVPA: moderate and vigorous physical activity; P-values are based on Student's t test or Wilcoxon rank sum test unless otherwise stated; *Chi-square test; †n=45 and 50 for women doing and not doing vigorous physical activity, respectively; ‡ n=43 and 48 for women doing and not doing vigorous physical activity, respectively; § for nutritional data, n=49 and 48 for women doing and not doing vigorous physical activity, respectively; ¶ Fisher's exact test; ** n=43 and 49 for women doing and not doing vigorous physical activity, respectively; †† n=53; ‡‡ n=48

Chapitre 8. A 12-Week Exercise Program for Pregnant Women with Obesity to Improve Physical Activity Levels: An Open Randomised Preliminary Study

8.1 Préambule

Devant le faible nombre d'études s'étant intéressées aux effets de l'activité physique maternelle dans une population de femmes obèses, la présente étude visait à évaluer la faisabilité d'une intervention d'activité physique supervisée dans cette population. Spécifiquement, nous voulions d'une part déterminer s'il est possible d'augmenter les niveaux d'activité physique durant la grossesse chez ces femmes, et d'autre part déterminer les effets de cette intervention sur la condition physique maternelle et le gain de poids gestationnel. Les femmes enceintes ayant participé à cette étude ont été recrutées dans la ville de Québec et ses environs.

Cet article a été publié en septembre 2015 par la revue PLoS ONE (10(9):e0137742. doi:10.1371/journal.pone.0137742).

8.2 Résumé

Objectif : Évaluer si un programme d'activité physique supervisé de 12 semaines favorise une grossesse active chez des femmes obèses.

Méthodes : Dans cette étude randomisée, les femmes enceintes (IMC ≥ 30 kg/m²) ont été allouées aux soins standards ou à un entraînement supervisé, de la 15^e à la 27^e semaine de grossesse. L'activité physique était mesurée par accélérométrie à 14, 28 et 36 semaines; la condition physique (consommation d'oxygène au seuil ventilatoire), l'alimentation (apport calorique et % de macronutriments) et l'anthropométrie à 14 et 28 semaines. Des ANOVAs avec mesures répétées ont été effectuées.

Résultats : Cinquante femmes ont été randomisées, 25 par groupe. Il n'y avait pas d'interaction temps-groupe pour l'activité d'intensité modérée à vigoureuse ($p=0.064$), mais les niveaux du groupe exercice étaient supérieurs globalement ($p=0.014$). Une interaction significative temps-groupe a été observée pour l'activité physique totale ($p=0.023$); similaires initialement ($(22.0 \pm 6.7$ vs $21.8 \pm 7.3) \times 10^4$ comptes/jour), les niveaux d'activité totale à 28 ($(22.8 \pm 8.3$ vs $19.2 \pm 4.5) \times 10^4$ comptes/jour, $p=0.020$) et 36 semaines ($(19.2 \pm 1.5$ vs $14.9 \pm 1.5) \times 10^4$ comptes/jour, $p=0.034$) étaient supérieurs dans le groupe exercice. Les femmes du groupe exercice ont également pris moins de poids durant la période d'intervention malgré des apports caloriques similaires (différence de gain de poids = -0.1 kg/sem, 95% CI -0.2 ; -0.02 , $p=0.016$) et ont amélioré leur condition physique (différence avant/après entre les groupes = 8.1% , 95% CI 0.7 ; 9.5 , $p=0.041$).

Conclusions : Comparativement aux soins standards, un programme d'exercice supervisé favorise le maintien de la condition physique, limite le gain de poids et atténue le déclin de la pratique d'activité physique en fin de grossesse chez des femmes enceintes obèses.

**A 12-week Exercise Program for Pregnant Women with Obesity to Improve Physical Activity Levels: an
Open Randomised Preliminary Study**

Michèle Bisson^{1,2¶}, Natalie Alméras^{2&}, Sébastien S. Dufresne^{3&}, Julie Robitaille^{4&}, Caroline Rhéaume^{5&},
Emmanuel Bujold^{6&}, Jérôme Frenette^{3&}, Angelo Tremblay^{2&} and Isabelle Marc^{1*¶}

¹Department of Pediatrics, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Laval University, Québec City,
Province of Québec, Canada.

²Department of Kinesiology, Laval University, Quebec City, Province of Québec, Canada.

³Department of Rehabilitation, CHU de Québec, Laval University, Québec City, Province of Québec, Canada.

⁴Department of Food Science and Nutrition, Laval University, Québec City, Province of Québec, Canada.

⁵Department of Family Medicine and Emergency Medicine, Laval University, Québec City, Province of
Québec,

⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Laval
University, Québec City, Province of Québec, Canada.

*Corresponding author

E-mail: isabelle.marc@crchudequebec.ulaval.ca (IM)

¶ These authors contributed equally to this work.

& These authors also contributed equally to this work.

Abstract

Objective: To evaluate whether a 12-week supervised exercise program promotes an active lifestyle throughout pregnancy in pregnant women with obesity.

Methods: In this preliminary randomised trial, pregnant women (body mass index ≥ 30 kg/m²) were allocated to either standard care or supervised training, from 15 to 27 weeks of gestation. Physical activity was measured by accelerometry at 14, 28 and 36 weeks, while fitness (oxygen consumption (VO₂) at the anaerobic threshold), nutrition (caloric intake and macronutrients percentage) and anthropometry were assessed at 14 and 28 weeks of gestation. Analyses were performed using repeated measures ANOVA.

Results: A total of fifty (50) women were randomised, 25 in each group. There was no time-group interaction for time spent at moderate and vigorous activity ($p_{\text{interaction}}=0.064$), but the exercise group's levels were higher than controls' at all times ($p_{\text{group effect}}=0.014$). A significant time-group interaction was found for daily physical activity ($p=0.023$); similar at baseline ($(22.0 \pm 6.7$ vs $21.8 \pm 7.3) \times 10^4$ counts/day) the exercise group had higher levels than the control group following the intervention ($(22.8 \pm 8.3$ vs $19.2 \pm 4.5) \times 10^4$ counts/day, $p=0.020$) and at 36 weeks of gestation ($(19.2 \pm 1.5$ vs $14.9 \pm 1.5) \times 10^4$ counts/day, $p=0.034$). Exercisers also gained less weight than controls during the intervention period despite similar nutritional intakes (difference in weight change = -0.1 kg/week, 95% CI $-0.2; -0.02$, $p=0.016$) and improved cardiorespiratory fitness (difference in fitness change = 8.1% , 95% CI $0.7; 9.5$, $p=0.041$).

Conclusions: Compared with standard care, a supervised exercise program allows pregnant women with obesity to maintain fitness, limit weight gain and attenuate the decrease in physical activity levels observed in late pregnancy.

Key words: accelerometry, exercise intervention, health promotion, obesity, physical activity, physical fitness, pregnancy.

Introduction

Physical activity during pregnancy can increase cardiorespiratory fitness [1], decrease gestational weight gain [2] and lower the risk of preeclampsia [3]. However, such benefits remain uncertain in women with obesity. These women are spontaneously less active than their lean counterparts [4], which may exacerbate their already low fitness levels [5] and risk of excessive gestational weight gain [6]. Consequently, exercise programs targeting this population are needed, as they can potentially decrease the risk of perinatal complications.

Increasing exercise levels in pregnant women with obesity appears challenging, as adherence to exercise programs has been of concern in previous trials [7, 8]. Moreover, the efficacy of such interventions to improve physical activity levels throughout pregnancy is usually not objectively measured. Although recommendations have been proposed for pregnant women with obesity [9, 10], their impact on maternal fitness have been poorly studied and accordingly, the type, volume and intensity of physical activity required to maintain fitness in this population is unknown.

As face-to-face, individualized physical activity interventions have the potential to improve adherence to an active lifestyle [11], we sought to investigate its effect in pregnant women with obesity. The primary objective of this study was to evaluate whether an individually supervised, 12-wk moderate-intensity exercise program during the 2nd trimester of pregnancy results in higher physical activity levels throughout pregnancy in women with obesity.

Materials and Methods

Study design

Recruitment for this randomized controlled parallel-group study with a 1:1 allocation ratio was performed at the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Québec and the Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale, from October 2011 to November 2013, with follow-ups completed in June 2014. The intervention and fitness tests took place at the Pavillon de prévention des maladies cardiaques (PPMC, Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec). Research Ethics Board of these institutions approved the study, and all participants provided written informed consent. The protocol of the study was registered in ClinicalTrials.gov, following the enrollment of the first participants (NCT01610323, URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01610323?term=NCT01610323&rank=1>). As implementing an exercise intervention can be challenging, initial recruitments for this preliminary study aimed at confirming the intervention feasibility. Registration was delayed until funding allowed us to continue the recruitment for this preliminary study. At the time of registration, only 5 participants had completed the primary outcome

assessment, which was originally cardiorespiratory fitness following the intervention as mentioned in the original protocol. However, cardiorespiratory testing in pregnant women with obesity raised feasibility issues, especially at 28 weeks, and accordingly the primary outcome was modified for the impact of the intervention on physical activity levels, in accordance with the registered protocol and the sample size requirement for the physical activity outcome (as describe in the “Sample size” section). There are no ongoing trials for this intervention.

Participants

Participants were recruited before the end of the 14th week of gestation at family practice, obstetrical and ultrasound clinics and in the community. Women with a pre-pregnancy body mass index (BMI) ≥ 30.0 kg/m², regardless of previous physical activity levels, were eligible if they were 18 years or older, presented a singleton pregnancy and planned to deliver in participating hospitals. Women with diabetes or chronic hypertension before pregnancy were excluded. The absence of physical activity contraindications was verified with the women’s physician and the Physical Activity Readiness Medical Examination for Pregnancy (PARmed-X [12]).

Randomisation

Following baseline assessment, participants were randomly allocated to either the exercise intervention or usual activity. Randomization was stratified according to parity and based on a computer-generated random numbers table. Sealed envelopes were kept in a secure place by a research assistant not involved in the study and provided to a kinesiologist at the time of allocation. Due to the nature of the intervention, kinesiologists in charge of training and participants were not blinded to group assignment. However, all assessors and research assistants in charge of data entry and analyses were blinded to participants’ allocation (defined as “group 1” and “group 2”).

Study protocol

At 14 weeks of gestation (Visit 1), participants were assessed for physical activity, anthropometry, fitness and fetal growth. Physical activity prior to pregnancy, socio-demographic characteristics and obstetrical history were collected by a trained research assistant. Food intakes were also documented, but no recommendations were made regarding them.

The same measurements were performed at 28 weeks (Visit 2), following the intervention period. Finally, women were met at 36 weeks (Visit 3) to document physical activity during the third trimester. Within 72h

following delivery, newborn's anthropometry was evaluated by a trained research assistant. Medical charts were reviewed to collect perinatal outcomes and birth weight.

Study groups

The exercise group was offered a supervised exercise program starting at the 15th week of gestation with free membership in a hospital-based conditioning centre, where kinesiologists were always available for counselling. Participants were individually supervised once a week and invited to complete two more sessions/wk. Consistent with the American College of Sports Medicine Guidelines [10], exercise prescription consisted of 3 weekly 1h sessions, for a total of 36 prescribed sessions over 12 wks.

Each session included a 5-10 min warm-up on a stationary ergocycle, a 15-30 min treadmill walk, a 20 min muscular work-out and a cool-down period. Duration of the cardiovascular training increased progressively from 15 min during the first week to 30 min by the end of the first month. The muscular work-out included dynamic exercises for both lower and upper limbs using the participant's own body weight, small weights, exercising balls and strength equipment with selective charges. Participants started with 1 set of 10-15 repetitions per exercise and progressed to 2 sets of 15 repetitions, with intensity adjusted to their tolerance level. To enhance motivation, the muscular work-out was modified every 4 weeks (twice during the intervention period). Exercise intensity was self-monitored with heart rate monitors (Polar FT4, Polar Electro, Finland) and the modified Borg Scale [13], with targets at 70% of peak heart rate (measured during the fitness test), and/or at a perceived exertion score of 3-5/10. Participants recorded duration and mean heart rate of each session from their monitors on their exercise log. On non-training days, women were advised to be as active as possible.

The control group was told to continue usual activities without being restrained from doing physical activity. Both groups were given a pamphlet (from Kino-Québec, an agency promoting physical activity) about the benefits of physical activity and appropriate exercises for pregnant women [14].

Outcomes assessment

Physical activity was measured by accelerometry at 14, 28 and 36 weeks of gestation. Women were instructed to wear the accelerometer (GT3X+, ActiGraph, USA) on the hip for 7 consecutive days, with permission to remove it before bedtime. The primary outcome was defined as the time spent at moderate and vigorous physical activity (MVPA) at 36 weeks of gestation. As the number of days with wear time varied across subjects, reporting activity data per day (instead of per week) was more appropriate. Accordingly, we also reported the number of accelerometry counts/day (reflecting total activity), daily time spent at MVPA in periods

≥10 min (minimum duration required to improve fitness [15]) and daily step counts. MVPA was calculated using the Matthews' cut point [16], previously used in pregnant women with obesity [17]. Accelerometers were operated according to the manufacturer's specifications, and analyses were performed using Actilife software. Non-wear time (60 min or more of consecutive zeros [18]) was assessed from accelerometry data, with spurious data removed [19]. Per protocol, if accelerometers were worn for less than 8h daily and for less than 5 days, data were excluded [17] from the main analyses. In addition to this analysis, sensitivity analyses without a minimum wear time requirement were conducted, with and without removal of spurious data [19].

Physical activity in the previous month was also measured at each visit using the Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ) [17, 20] which specifies the type of physical activity performed, adding to data collected through accelerometry [21]. Time spent at each activity was multiplied by its intensity (in Metabolic Equivalent of Task (MET)) [22] and summed to obtain a weekly energy expenditure in METs·h·wk⁻¹.

Adherence to exercise prescription was calculated as the number of completed sessions during the intervention, as collected in the participants' log and verified with heart rate monitors' recordings.

Maternal weight was measured using an electronic scale (InBody 520, Biospace, USA) at each visit. Height was measured at Visit 1, and skinfolds (Harpenden skinfold calliper, Baty, UK) were measured at 14 and 28 weeks of gestation by an experienced exercise physiologist, as described elsewhere [5]. Skinfolds were used to estimate fat percentage using the Jackson and Pollock's equation for women [23]. Weight gain outcomes were weight gain from 14 to 36 weeks of gestation, and weight gain from 14 to 28 weeks (at the end of the intervention period). To account for the different time period between two weight evaluations, the rate of weekly weight gain was reported (weight gain divided by the number of weeks between the two weight evaluations). Total gestational weight gain (difference between the last weight before delivery and pre-pregnancy weight as reported in the medical charts) was also calculated.

Cardiorespiratory fitness, defined as oxygen uptake at the anaerobic threshold (VO₂ AT), was assessed at 14 and 28 weeks of gestation by a qualified exercise physiologist during a peak treadmill exercise test with gas exchange analysis (Quark B2, version 8.1a, Cosmed, Italy). A standardized procedure was followed [24], using the modified Bruce ramp protocol [25]. VO₂ AT was identified by two independent exercise physiologists using the V-slope method [26]. Muscular testing included handgrip strength (Model 78010, Lafayette Instrument Company, USA) and isokinetic strength and endurance of the quadriceps (System 4, Biodex Medical Systems Inc., USA) following standardized procedures [5, 27-29].

Dietary intakes over the last month were measured at 14 and 28 weeks of gestation using an interviewer-administered food frequency questionnaire [30] with use of food models for estimation of portions.

Fetal growth and uterine arteries mean pulsatility index were evaluated by a certified technician during Doppler studies at 14 and 28 weeks of gestation (Voluson E8 Expert system, GE Healthcare Inc., USA). Neonatal anthropometry included length, head circumference (Models 212 and 416, Seca corp, Germany) and skinfolds (Lange skinfold caliper, Beta Technology, USA). Fat mass and percentage were calculated with a validated equation [31], and birth weight Z-scores adjusted for sex and gestational age were based on Canadian references [32].

Sample size

Sample size was calculated a priori based on previously published accelerometry data reporting that in the third trimester, women with obesity spent 16 ± 16 min/d doing MVPA in bouts ≥ 10 min [17]. Based on a T-test, a sample size of 21 participants per group allowed detecting an increase of 14 min/d in the intervention group compared to controls, justified by current recommendations (i.e. 30 min/d [33]), with an 80% power and two-sided alpha level at 0.05. With an estimated 15% of losses, 50 participants were recruited.

Statistical analyses

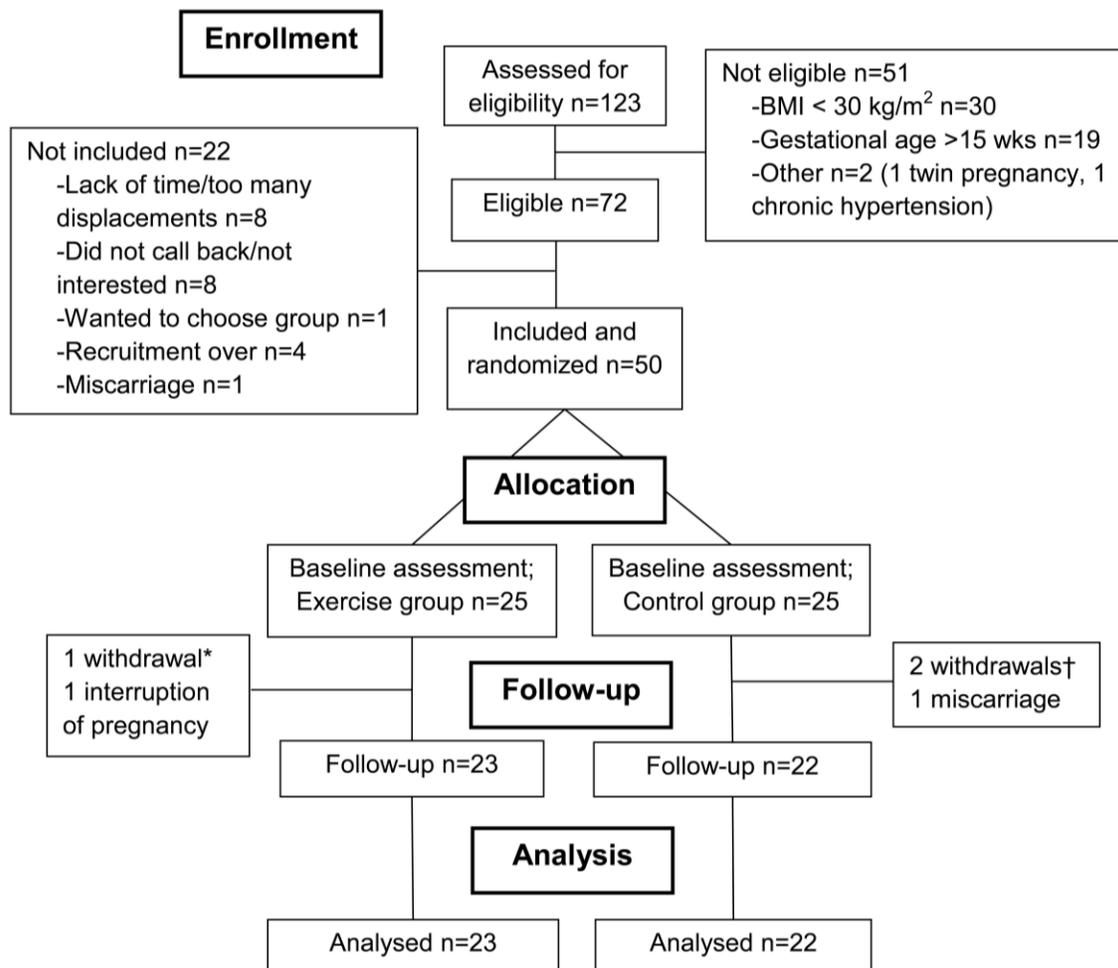
Data are presented as means \pm standard deviation and percentage for continuous and categorical variables, respectively. Analyses were performed using SAS statistical package 9.4 on an intention-to-treat basis. In order to perform a comprehensive analysis of all physical activity measures over time (at 14, 28 and 36 weeks of gestation), repeated measures ANOVA using a linear mixed model were conducted to compare the effect of group allocation (exercise vs control), time (baseline, 28 weeks, 36 weeks) and their interaction on physical activity levels. If a significant “time-group” interaction was found, comparison over time was made for each group separately, and comparison between groups was made at each individual time. Otherwise, main effects were presented. The covariance structure for repeated measures ANOVA was chosen separately for each outcome. The structure with the lowest Akaike Information Criterion corrected for finite sample (AICc) amongst several of the most popular structures was chosen. The normality assumption of the residuals of the ANOVA was verified by checking the distribution of scaled residuals obtained by the linear mixed model. Skewness and kurtosis coefficients, as well as histograms and Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, were evaluated and confirmed that the assumption was met. Post hoc tests with the Bonferroni correction were performed to take into account multiple comparisons and keep the familywise error rate at 5%. Sensitivity analyses without a minimum wear time requirement for accelerometry were also conducted, with and without removal of spurious data. As pre-pregnancy physical activity levels could influence the physical activity profile during pregnancy, a sensitivity analysis stratified by pre-pregnancy physical activity level was performed for physical activity outcomes, with women dichotomized as “previously active” or “previously inactive” based on the median value of the pre-pregnancy self-reported energy expenditure spent at sports and exercise. For

other outcomes (exploratory analyses for weight gain and neonatal outcomes), groups were compared by Student t test, Wilcoxon rank sum test, χ^2 or Fisher's exact test.

Results

Among 123 interested women, 72 were eligible and 50 were randomized in one of the two study arms (25 per group, see Fig. 1). Both groups were similar with respect to baseline socio-demographic characteristics (Table 1). Self-reported physical activity prior to pregnancy was also similar between groups, although the control group reported higher total energy expenditure than the exercise group (Table 1).

Fig. 1. Flowchart.



Legend: *One participant withdrew after randomization (lack of time); †Two participants withdrew after randomization (unsatisfied with group allocation).

Table 1. Participants' characteristics at 14 weeks (Visit 1).

Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	Exercise group <i>n</i> =25	Control group <i>n</i> =25	P-value
Age, year ^a	30.5 \pm 3.7	31.0 \pm 4.0	0.664
White ^b	24 (96)	21 (88)	0.349
Schooling \geq bachelor degree	15 (60)	16 (64)	0.771
Married or living with a partner	25 (100)	25 (100)	1.000
Employed during 1 st trimester	16 (64)	17 (68)	0.765
Number of hours/wk	35.9 \pm 8.8	31.0 \pm 11.1	0.287
Preventive withdrawal/mandatory leave	9 (36)	8 (32)	0.765
Smoking before pregnancy	1 (4)	2 (8)	1.000
Smoking during pregnancy	1 (4)	0	1.000
Parity \geq 1	14 (56)	14 (56)	1.000
Gestational age at visit 1, wk ^a	13 ^{4/7} \pm 1 ^{1/7}	14 ^{1/7} \pm 1 ^{0/7}	0.053
Pre-pregnancy BMI, kg/m ²	34.6 \pm 5.4	33.9 \pm 4.5	0.684
Pre-pregnancy BMI by category ^b	-	-	0.232
Obesity class I (30-34.9 kg/m ²)	17 (68)	16 (64)	-
Obesity class II (35-39.9 kg/m ²)	3 (12)	7 (28)	-
Obesity class III (\geq 40 kg/m ²)	5 (20)	2 (8)	-
Pre-pregnancy weight, kg	93.4 \pm 17.6	90.7 \pm 13.9	0.907
Gestational weight gain at visit 1, kg ^a	1.6 \pm 2.1	1.1 \pm 3.3	0.539
BMI at visit 1, kg/m ²	35.2 \pm 5.4	34.3 \pm 4.1	0.877
Self-reported pre-pregnancy physical activity levels (PPAQ), METs·h/wk	-	-	-
Total energy expenditure	243.4 \pm 98.1	305.3 \pm 174.5	0.036
Energy expenditure by activity intensity	-	-	-
Sedentary	80.4 \pm 26.7	81.1 \pm 32.6	0.946
Light	83.7 \pm 46.3	110.1 \pm 58.1	0.099
Moderate	72.8 \pm 71.2	104.7 \pm 117.8	0.076
Vigorous	6.5 \pm 7.5	9.4 \pm 14.3	0.968
Energy expenditure by activity type	-	-	-
Household and care giving	76.1 \pm 54.6	113.6 \pm 75.7	0.060
Occupational activity	96.3 \pm 40.5	104.8 \pm 104.3	0.857
Sports and exercise	17.8 \pm 12.2	18.6 \pm 17.6	0.698
Transportation	27.0 \pm 24.6	27.7 \pm 16.5	0.341

^aStudent T-test (other continuous variables evaluated using Wilcoxon rank sum test); ^bFisher exact test (other categorical variables evaluated using χ^2).

Physical activity assessments

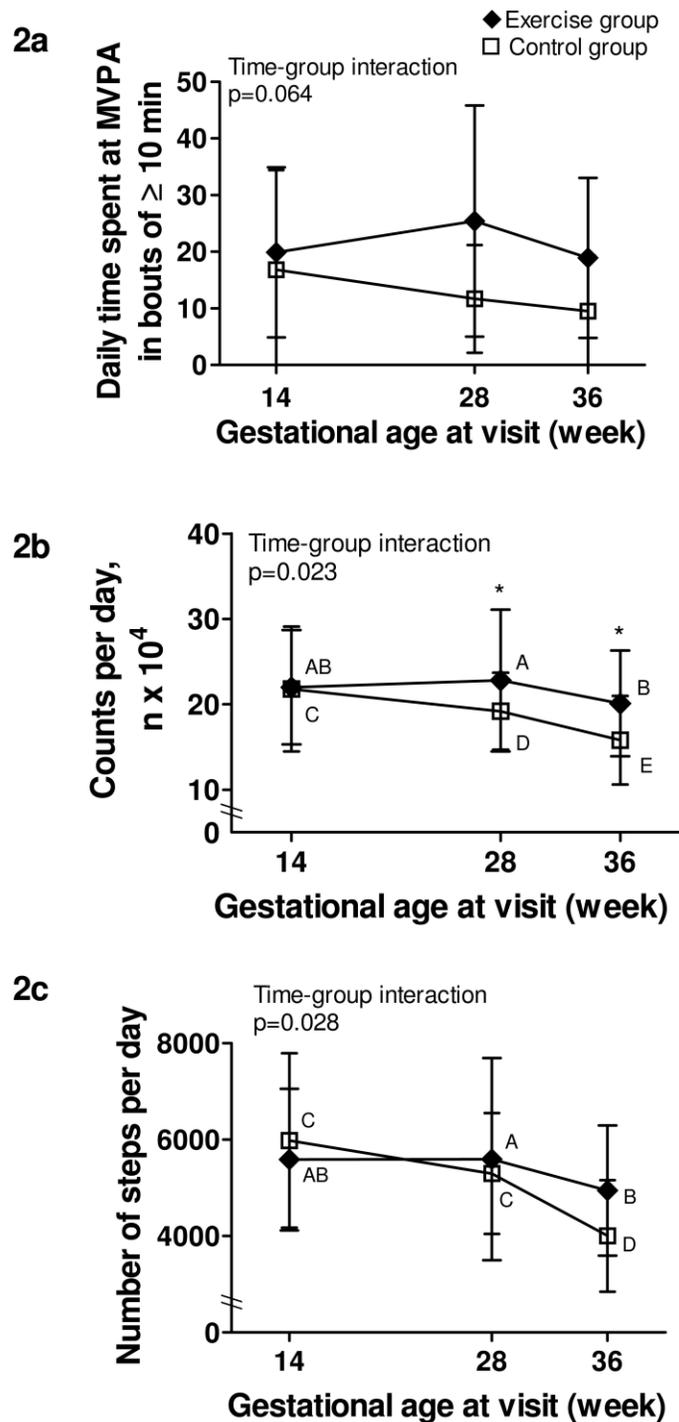
Physical activity data can be found in Table 2. For daily MVPA in bouts \geq 10 min (Fig. 2a), there was no significant time-group interaction, although a trend was present. There was a significant group effect ($p=0.014$), meaning that the exercise group spent more time doing MVPA in bouts \geq 10 min than the control group at all times.

Table 2. Physical activity levels throughout the study.

Mean ± SD or <i>n</i> (%)	Baseline at 14 weeks		End of program at 28 weeks		Follow-up at 36 weeks		P-value for interaction (ANOVA)
	Exercise group	Control group	Exercise group	Control group	Exercise group	Control group	
<i>Accelerometry, n</i>	23	22	20	17	18	16	-
MVPA in bouts, <i>min/d</i>	19.9 ± 15.0	16.8 ± 17.6	25.4 ± 20.4	11.7 ± 9.5	18.9 ± 14.1	9.5 ± 9.8	0.064 ^b
Counts per day (<i>n</i> × 10 ⁴)	22.0 ± 6.7	21.8 ± 7.3	22.8 ± 8.3	19.2 ± 4.5	20.1 ± 6.2	15.8 ± 5.2	0.023
Steps per day	5587 ± 1472	5984 ± 1806	5598 ± 2094	5298 ± 1252	4947 ± 1349	4006 ± 1157	0.028
<i>Self-reported PA, n</i>	25	25	23	22	23	22	-
Total energy expenditure (EE) ^a	194.6 ± 71.2	226.0 ± 60.0	218.1 ± 67.8	207.8 ± 72.6	185.0 ± 50.8	186.8 ± 83.6	0.070 ^c
EE by intensity ^a	-	-	-	-	-	-	-
Sedentary	74.4 ± 27.3	79.9 ± 27.3	69.1 ± 28.9	66.4 ± 30.9	62.9 ± 25.3	63.5 ± 25.5	0.65 ^d
Light	71.8 ± 46.7	86.7 ± 32.5	89.7 ± 41.2	86.3 ± 35.2	73.6 ± 27.7	78.7 ± 43.6	0.23
Moderate	46.3 ± 33.7	56.8 ± 37.0	48.5 ± 30.8	54.4 ± 45.1	41.6 ± 25.3	43.8 ± 37.9	0.64
Vigorous	2.2 ± 3.4	2.6 ± 8.0	10.7 ± 7.1	0.8 ± 2.0	6.9 ± 5.9	0.8 ± 1.9	<0.0001
EE by activity type ^a	-	-	-	-	-	-	-
Household/care giving	71.7 ± 61.5	91.7 ± 55.4	82.5 ± 52.8	86.7 ± 60.4	75.3 ± 43.4	86.2 ± 76.8	0.39
Occupational	55.6 ± 41.4	62.3 ± 43.2	62.1 ± 47.3	48.8 ± 55.4	39.7 ± 39.9	27.7 ± 39.1	0.21 ^e
Sports/exercise	10.2 ± 8.625	8.6 ± 9.9	22.4 ± 13.2	8.4 ± 6.2	15.5 ± 11.2	9.3 ± 7.6	0.002
Transportation	21.6 ± 16.9	22.2 ± 12.9	23.3 ± 15.8	25.1 ± 18.4	20.4 ± 12.6	21.0 ± 16.1	0.97

MVPA = moderate and vigorous physical activity; PA = physical activity; ^aMETs·h·wk⁻¹; ^bsignificant group effect, p=0.014; values significantly higher in the exercise vs control group at all time; ^csignificant time effect, p=0.028; values significantly lower at time 3 compared with time 2 in both groups (adjusted p=0.027); ^dsignificant time effect, p=0.012; values significantly lower at time 3 compared with time 1 in both groups (adjusted p=0.012); ^esignificant time effect, p=0.007; values significantly lower at time 3 vs time 1 and time 2 in both groups (adjusted p=0.001 and p=0.010).

Fig. 2. Objectively measured physical activity levels throughout pregnancy.



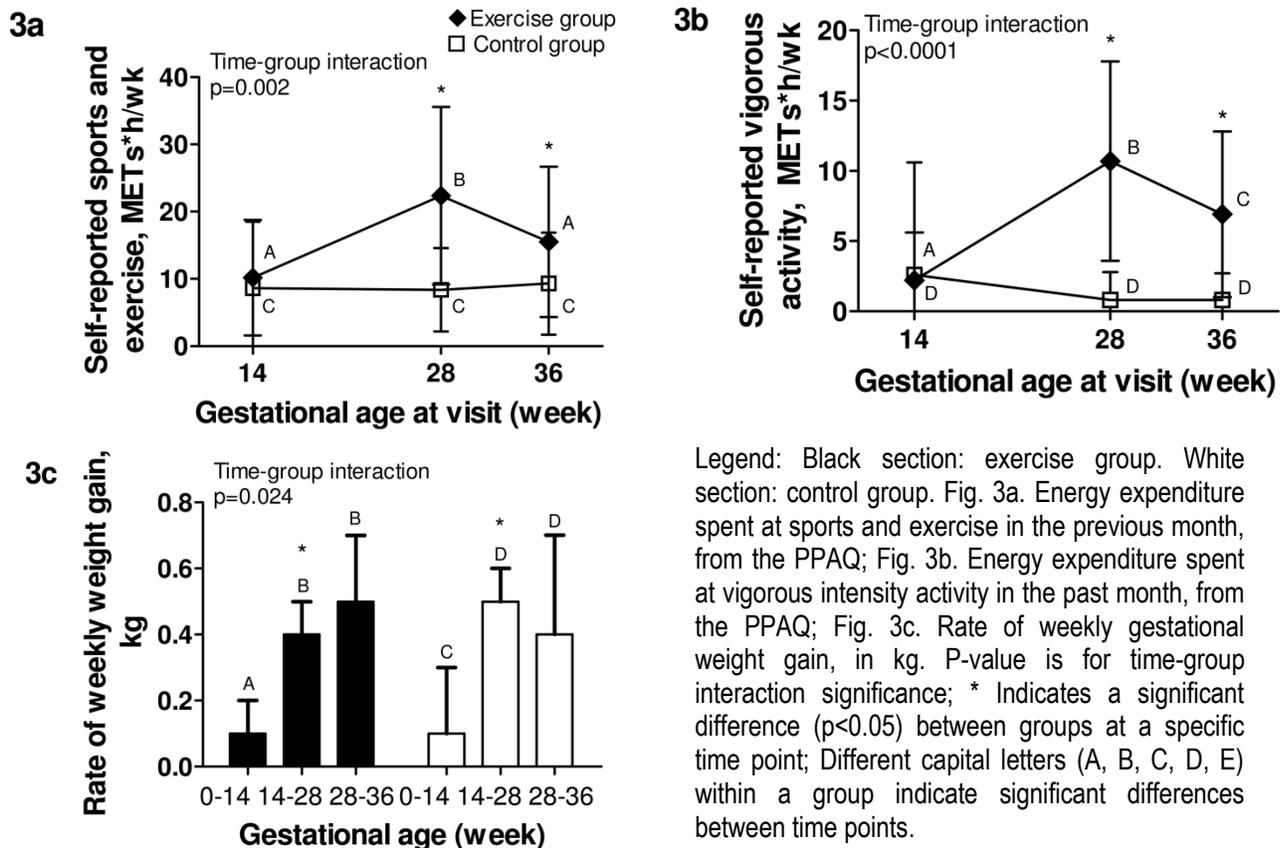
Legend: Black lozenge: exercise group. White square: control group. Fig. 2a. Daily time spent at moderate and vigorous physical activity in bouts of at least 10 min; Fig. 2b. Total activity per day, expressed as the daily number of accelerometry counts; Fig. 2c. Number of steps per day. P-value is for time-group interaction significance; * Indicates a significant difference ($p < 0.05$) between groups at a specific time point; Different capital letters (A, B, C, D, E) within a group indicate significant differences between time points.

For total activity reported by the number of counts/day (Fig. 2b), there was a significant time-group interaction. Similar at baseline, the exercise group was significantly more active than the control group at both 28 and 36 weeks of gestation ($p=0.020$ and $p=0.034$, respectively). A significant decline in the number of counts/day between each time point was also found in the control group, whereas the exercise group only decreased their activity levels between 28 and 36 weeks.

A significant time-group interaction was also present for daily step counts (Fig. 2c). Although not significantly different between groups at any time, there was a trend towards a higher step counts at 36 weeks in the exercise group compared to controls ($p=0.072$). Also, while there was a significant difference in the number of steps per day only between 28 and 36 weeks in the exercise group, the control group showed a step counts at 36 weeks that was significantly lower than those at baseline and at 28 weeks.

Data from the PPAQ corroborated accelerometry findings (Fig. 3a and b), as the exercise group reported significantly more time than controls doing sports and exercise activities and vigorous activities at 28 and 36 weeks, respectively. For other domains and intensities of activity from the PPAQ, groups were comparable (Table 2).

Fig. 3. Self-reported physical activity and rate of weekly weight gain throughout pregnancy.



Average accelerometer's daily wear time was 16.1 ± 3.4 h, 15.5 ± 2.8 h and 14.2 ± 1.9 h at 14, 28 and 36 weeks, respectively. Due to drop-outs (n=5) or insufficient wear time based on our pre-specified requirement (n=5, 7 and 11 at 14, 28 and 36 weeks, respectively), accelerometry was not available for all participants. However, non-completers' characteristics were similar in both groups.

Sensitivity analyses without wear time requirement, with and without removal of spurious data, confirmed and even strengthened the results (S1 Table). Moreover, analyses stratified for pre-pregnancy physical activity levels ("previously active" or "previously inactive") did not suggest significant interactions between pre-pregnancy physical activity levels and physical activity patterns over time in any group (data not shown).

Changes in fitness

At baseline, cardiorespiratory fitness was similar between groups. Following the intervention, VO_2 AT increased slightly in the exercise group, whereas it decreased in the control group (Table 3). There was no difference between groups for muscular strength and endurance following the intervention (Table 3).

Table 3. Maternal fitness, anthropometry and nutritional intakes at 14 and 28 weeks of gestation.

Mean \pm SD	Visit 1 (14 weeks)		Visit 2 (28 weeks)		Difference between groups in the change from 14 to 28 weeks (95% CI)
	Exercise group n=25	Control group n=25	Exercise group n=23	Control group n=22	
VO_2 AT, $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	15.1 ± 2.3^a	16.0 ± 1.9	15.1 ± 1.6^b	14.9 ± 2.2	1.1 (-0.03; 1.5)
Change in VO_2 AT relative to baseline value, %	-	-	1.6 ± 13.3^b	-6.5 ± 9.9	8.1 (0.7; 9.5) ^c
Dominant handgrip strength, kg	31.8 ± 4.5	32.3 ± 5.9	31.4 ± 4.7	31.5 ± 5.9	-0.4 (-1.8; 1.0)
Quadriceps strength, $N \cdot m^d$	134.6 ± 26.8	140.7 ± 21.6	128.8 ± 33.8	132.2 ± 26.2	3.9 (-13.4; 21.3)
Quadriceps endurance, $N \cdot m^d$	706.2 ± 216.4	698.1 ± 125.0	730.0 ± 159.9	717.4 ± 138.2	-10.8 (-111.4; 89.9)
Estimated fat percentage	40.8 ± 6.5	39.8 ± 6.1	40.6 ± 6.6	42.4 ± 4.8	-2.4 (-4.1; -0.8) ^e
Daily caloric intake, kcal	2177 ± 724	2198 ± 536	$2319 \pm 558^\dagger$	2157 ± 622	122 (-261; 505)
% calories from fat	32.7 ± 4.7	34.9 ± 5.1	$31.6 \pm 5.3^\dagger$	33.1 ± 4.2	0.9 (-2.5; 4.4)
% calories from carbohydrates	50.8 ± 6.1	49.3 ± 5.7	$52.1 \pm 6.8^\dagger$	51.3 ± 5.4	-1.0 (-5.2; 3.2)
% calories from proteins	18.8 ± 2.3	17.9 ± 2.6	$18.6 \pm 3.1^\dagger$	17.7 ± 2.9	-0.1 (-1.7; 1.6)

VO_2 AT = oxygen consumption at the anaerobic threshold; ^an=24; ^bn=22; ^cp<0.05, Wilcoxon rank sum test; ^dn=22 and 24 at baseline, and n=19 and 20 at 28 weeks in exercise and control groups, respectively; ^ep<0.05, Student t test.

Perinatal and neonatal outcomes

At 28 weeks, no differences were found between groups for either mean uterine arteries pulsatility index (data not shown) or estimated fetal weight (1205 ± 169 vs 1219 ± 230 g for exercise and control groups, respectively). There were no differences between groups for birth weight, gestational age at delivery, rate of hypertensive disorders, gestational diabetes or caesarean delivery (S2 Table).

Discussion

A supervised exercise intervention from 15 to 27 weeks of pregnancy was effective in attenuating the decline in physical activity observed in women with obesity. Indeed, the intervention allowed women to maintain or increase their physical activity levels through the 28th week of pregnancy, whereas it decreased in the control group. This improvement was also supported by a maintained cardiorespiratory fitness level and limited weight gain during the intervention period in the exercise group, compared to controls.

The exercise group also remained more active than the control group during the third trimester, as demonstrated by higher accelerometry counts and self-reported energy expenditure. Despite these higher levels in the exercise group, both groups decreased their activity levels between 28 and 36 weeks of gestation, with values near baseline levels and significantly lower than baseline levels for the exercise and control groups at 36 weeks, respectively. This probably reflects the end of the intervention and the fact that some activities become less comfortable as pregnancy progresses. Therefore, to maintain higher levels of physical activity throughout pregnancy, a follow-up until delivery appears necessary. The advantage of our 12-wk intervention in mid-pregnancy was that it allowed establishing that a supervised exercise program could increase fitness and physical activity levels, with the assessment of a retention effect following the end of the intervention. Seizing the opportunity of pregnancy to promote healthy life habits is important, but taking into account the reality of pregnant women with obesity is also crucial. In that sense, creativity and alternatives to individual, center-based intervention might be needed in late pregnancy to sustain the newly acquired physical activity habit (e.g. follow-up to reinforce behavior, walking club or group activities, or home-based practice).

Increasing physical activity levels with a goal of reaching physical activity recommendations throughout pregnancy is important, as it might help pregnant women in achieving adequate gestational weight gain [34, 35] through an increased energy expenditure, lower their risk of gestational diabetes [35] and fetal macrosomia [36] through a higher muscular glucose uptake [37] and lower their risk of preeclampsia [3] through an anti-inflammatory effect on markers such as C-reactive protein [38] and cytokines [39]. Although the present study was not designed to test these hypotheses, our results remain important as they highlight the feasibility for pregnant women with obesity to at least maintain their physical activity levels during pregnancy and that such

levels, even below current recommendations, can induce benefits on cardiorespiratory fitness and gestational weight gain. Indeed, based on the present findings, a combined 1h cardiovascular and muscular moderate-intensity training performed 3 times every two weeks by pregnant women with obesity appears sufficient to maintain fitness and to have a marginal impact on weekly weight gain. Nevertheless, this does not mean that obese pregnant women should stop following current physical activity guidelines; this should be viewed as a minimal threshold to attain in order to reap some health benefits, while more benefits can be expected with higher levels of physical activity [40].

Few studies have focused solely on exercise interventions in pregnant women with obesity, limiting our understanding of the isolated effects of physical activity on maternal and neonatal outcomes. A previous study in pregnant women ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) did not report significant effects on physical activity levels or weight gain with exercise compared to standard care [7]. However, less than 20% of their participants achieved half the exercise sessions, compared to 60% in the present study. Individual coaching and availability of exercise specialists accustomed to the management of patients with specific needs in the present study might explain these differences. Still, with a goal of 3 exercise sessions/wk, we were expecting women to complete at least 2 sessions/wk. All women were individually supervised once a week, but they had difficulty completing other sessions on their own, suggesting that having an incentive such as a scheduled session with an exercise specialist might be needed to further increase physical activity levels in these women. Other physical activity modalities might facilitate adherence in this population, such as home-based training. Indeed, a recent study showed a 96% adherence to a 6-wk home-based exercise program in diabetic pregnant women [41]. As in the present study, flexible supervision appears as an important component of a successful intervention with pregnant women, either with obesity or high-risk pregnancy.

Although this study focused on physical activity, the absence of nutritional counselling might have reduced the potential for lowering gestational weight gain [42]. The exercise group remained more active than the control group in the 3rd trimester, but the effect on weight gain observed during the intervention did not persist until delivery. It is also important to recognize that even if the intervention had a significant impact on the rate of gestational weight gain during the training period, it was not sufficient to allow women to gain within the Institute of Medicine's recommended levels for weekly weight gain (0.2-0.3 kg/wk) and for total gestational weight gain (5-9 kg) [43]. However, our single behavior intervention had positive effects on women's health, without adverse effects on nutritional intakes and no apparent effect on fetal growth. Nevertheless, due to our sample size, conclusions cannot be drawn about the effects of our intervention on weight gain during pregnancy.

Following the 12-wk intervention period, VO_2 AT decreased by 6.5% in the control group while it increased by 1.6% in the exercise group. This small change in the exercise group could be due to the lower than expected volume of exercise performed by participants (1.5 vs 3 sessions per week), as a dose-response relationship is usually expected between exercise volume and fitness improvement [40]. Indeed, a previous study performed in overweight pregnant women found an 18% increase in VO_2 AT in their exercise group following a 12-wk intervention [44]. The better adherence found in their study (28 ± 15 sessions over 12 weeks) could partly explain these different findings, as well as the differences in study population characteristics and in the method used to determine the anaerobic threshold. Other potential reasons for the small increase in fitness seen in the present study include the variation in baseline fitness levels between subjects, as those presenting lower levels were probably less active initially, which gave them a better potential for improvement compared to those with a higher fitness level [45], and the interindividual heterogeneity in responsiveness to training (i.e. genetic predispositions) [46]. Nevertheless, although the change over time in VO_2 AT was relatively small in the exercise group, a training effect was still observed, considering the decreased VO_2 AT in the control group.

The present study has some limitations. Despite a low drop-out rate (10%), some participants did not adequately complete accelerometry measurements [17], reducing power to show a difference between groups. However, our results remain robust as non-completers were not different between groups and because our results were corroborated by sensitivity analyses and by concordant findings with subjective measures. The social support/interaction with the study staff may have been partially responsible for some observed differences in outcomes between the study arms. However, our trial was pragmatic and objective measurements such as accelerometry and fitness data are less prone to be affected by the support given to participants or by a desirability bias. Fat percentage estimates were based on widely used equations although not validated during pregnancy, as no consensus exists on which anthropometric method should be used to reliably determine body composition during pregnancy [47]. Because it was not possible to have skinfold measures at 36 weeks made by the same assessor as for the first two visits and to avoid high inter-observer variability [48], this assessment was not performed. Finally, results may not be generalizable to all pregnant women with obesity, as our sample included mostly white women with higher education and living with a partner.

Conclusion

This preliminary study suggests the feasibility of an exercise intervention during pregnancy for women with obesity to enable them to maintain and even increase their physical activity levels, following a supervised exercise program during mid-pregnancy. From a practical perspective, pregnant women with uncomplicated pregnancy should be encouraged to lead an active pregnancy and referred to competent specialists. A

minimum of 3 exercise sessions every two weeks appears necessary to maintain fitness in pregnant women with obesity, but a higher volume of exercise might induce greater benefits on other outcomes such as gestational weight gain. Larger trials are needed to determine short and long term benefits of exercise during pregnancy on maternal and child health.

Acknowledgments

The authors thank Dr Paul Poirier, PPMC's medical director, for his kind cooperation, Guy Fournier, research assistant at IUCPQ, who performed the cardiorespiratory testing, and Anne-Sophie Julien, biostatistician at the CHU de Québec, for statistical support.

References

1. Kramer MS, McDonald SW. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(3):CD000180.
2. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Duda W, Borowiack E, et al. Interventions to reduce or prevent obesity in pregnant women: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2012;16(31):iii-iv, 1-191.
3. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2014;25(3):331-43.
4. Renault K, Norgaard K, Secher NJ, Andreasen KR, Baldur-Felskov B, Nilas L. Physical activity during pregnancy in normal-weight and obese women: compliance using pedometer assessment. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(5):430-3.
5. Bisson M, Almeras N, Plaisance J, Rheaume C, Bujold E, Tremblay A, et al. Maternal fitness at the onset of the second trimester of pregnancy: correlates and relationship with infant birth weight. *Pediatr Obes.* 2013;8(6):464-74.
6. Holowko N, Mishra G, Koupil I. Social inequality in excessive gestational weight gain. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(1):91-6.
7. Oostdam N, van Poppel MNM, Wouters M, Eekhoff EMW, Bekedam DJ, Kuchenbecker WKH, et al. No effect of the FitFor2 exercise programme on blood glucose, insulin sensitivity, and birthweight in pregnant women who were overweight and at risk for gestational diabetes: results of a randomised controlled trial. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2012;119(9):1098-107.
8. Vinter CA, Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Jorgensen JS. The LiP (Lifestyle in Pregnancy) Study A randomized controlled trial of lifestyle intervention in 360 obese pregnant women. *Diabetes Care.* 2011;34(12):2502-7.
9. Mottola MF. Exercise prescription for overweight and obese women: pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):301-16, viii.
10. Exercise Prescription for Healthy Populations and Special Considerations: Pregnancy. In: Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS, editors. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, 8th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. p. 183-7.
11. Richards J, Hillsdon M, Thorogood M, Foster C. Face-to-face interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD010392.
12. PARmed-X. PARmed-X for pregnancy, Physical activity readiness medical examination. 2002; Available from: <http://www.csep.ca/cmfiles/publications/parq/parmed-xpreg.pdf>.
13. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond).* 1989;76(3):277-82.
14. Kino-Québec. Active pour la vie: L'activité physique pendant et après la grossesse. In: Québec Gd, editor.: Ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport; 2012.
15. US. Physical Activity Guidelines for Americans. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2008. p. 76.
16. Matthews CE. Calibration of accelerometer output for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(11 Suppl):S512-22.
17. Chandonnet N, Saey D, Almeras N, Marc I. French Pregnancy Physical Activity Questionnaire compared with an accelerometer cut point to classify physical activity among pregnant obese women. *PLoS One.* 2012;7(6):e38818.
18. Matthews CE, Chen KY, Freedson PS, Buchowski MS, Beech BM, Pate RR, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. *Am J Epidemiol.* 2008;167(7):875-81.
19. Evenson KR, Terry JW, Jr. Assessment of differing definitions of accelerometer nonwear time. *Res Q Exerc Sport.* 2009;80(2):355-62.
20. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Roberts DE, Hosmer D, Markenson G, Freedson PS. Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(10):1750-60.

21. Bell R, Tennant PW, McParlin C, Pearce MS, Adamson AJ, Rankin J, et al. Measuring physical activity in pregnancy: a comparison of accelerometry and self-completion questionnaires in overweight and obese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):90-5.
22. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
23. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(3):175-81.
24. Bisson M, Rheaume C, Bujold E, Tremblay A, Marc I. Modulation of blood pressure response to exercise by physical activity and relationship with resting blood pressure during pregnancy. *J Hypertens.* 2014;32(7):1450-7.
25. Kaminsky LA, Whaley MH. Evaluation of a new standardized ramp protocol: the BSU/Bruce Ramp protocol. *J Cardiopulm Rehabil.* 1998;18(6):438-44.
26. Wasserman K, Stringer WW, Casaburi R, Koike A, Cooper CB. Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Zeitschrift fur Kardiologie.* 1994;83 Suppl 3:1-12.
27. Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills.* 2001;93(2):323-8.
28. Harbo T, Brincks J, Andersen H. Maximal isokinetic and isometric muscle strength of major muscle groups related to age, body mass, height, and sex in 178 healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(1):267-75.
29. Danneskiold-Samsoe B, Bartels EM, Bulow PM, Lund H, Stockmarr A, Holm CC, et al. Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy population with special reference to age and gender. *Acta Physiol (Oxf).* 2009;197 Suppl 673:1-68.
30. Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutr J.* 2004;3:13.
31. Catalano PM, Thomas AJ, Avallone DA, Amini SB. Anthropometric estimation of neonatal body-composition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1995;173(4):1176-81.
32. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics.* 2001;108(2):E35.
33. ACOG. ACOG committee opinion. Exercise during pregnancy and the postpartum period. Number 267, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):79-81.
34. Choi J, Fukuoka Y, Lee JH. The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med.* 2013;56(6):351-64.
35. Sanabria-Martinez G, Garcia-Hermoso A, Poyatos-Leon R, Alvarez-Bueno C, Sanchez-Lopez M, Martinez-Vizcaino V. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG.* 2015.
36. Wiebe HW, Boule NG, Chari R, Davenport MH. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1185-94.
37. Bessinger RC, McMurray RG, Hackney AC. Substrate utilization and hormonal responses to moderate intensity exercise during pregnancy and after delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):757-64.
38. Hawkins M, Braun B, Marcus BH, Stanek E, 3rd, Markenson G, Chasan-Taber L. The impact of an exercise intervention on C - reactive protein during pregnancy: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:139.
39. van Poppel MN, Peinhaupt M, Eekhoff ME, Heinemann A, Oostdam N, Wouters MG, et al. Physical activity in overweight and obese pregnant women is associated with higher levels of proinflammatory cytokines and with reduced insulin response through interleukin-6. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1132-9.
40. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining

- cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
41. Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, Guelfi KJ. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(9):1702-9.
 42. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ.* 2012;344:e2088.
 43. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; 2009.
 44. Santos IA, Stein R, Fuchs SC, Duncan BB, Ribeiro JP, Kroeff LR, et al. Aerobic exercise and submaximal functional capacity in overweight pregnant women: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):243-9.
 45. Sisson SB, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Bouchard C, Blair SN, Church TS. Volume of exercise and fitness nonresponse in sedentary, postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):539-45.
 46. Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S446-51; discussion S52-3.
 47. Robic T, Benedik E, Fidler Mis N, Bratanic B, Rogelj I, Golja P. Challenges in determining body fat in pregnant women. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(4):341-9.
 48. Fuller NJ, Jebb SA, Goldberg GR, Pullicino E, Adams C, Cole TJ, et al. Inter-observer variability in the measurement of body composition. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45(1):43-9.

Supplementary Table 1. Comparison of main accelerometry results using various definitions of non-wear time.

Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	Baseline at 14 weeks		End of program at 28 weeks		Follow-up at 36 weeks		P-value for interaction (ANOVA)
	Exercise group	Control group	Exercise group	Control group	Exercise group	Control group	
<i>Spurious data removed, minimum wear time, n</i>	23	22	20	17	18	16	-
MVPA in bouts, <i>min/d</i>	19.9 \pm 15.0	16.8 \pm 17.6	25.4 \pm 20.4	11.7 \pm 9.5	18.9 \pm 14.1	9.5 \pm 9.8	0.064
Counts per day (<i>n</i> x 10 ⁴)	22.0 \pm 6.7	21.8 \pm 7.3	22.8 \pm 8.3	19.2 \pm 4.5	20.1 \pm 6.2	15.8 \pm 5.2	0.023
<i>Spurious data conserved no minimum wear time, n</i>	25	25	23	22	23	22	-
MVPA in bouts, <i>min/d</i>	17.7 \pm 14.7	16.4 \pm 17.5	22.8 \pm 19.9	9.3 \pm 7.1	15.3 \pm 13.6	6.6 \pm 7.4	0.033
Counts per day (<i>n</i> x 10 ⁴)	20.8 \pm 7.0	20.6 \pm 7.6	21.4 \pm 8.7	16.4 \pm 4.5	17.2 \pm 7.5	12.3 \pm 6.1	0.002
<i>Spurious data removed, no minimum wear time, n</i>	25	25	23	22	23	22	-
MVPA in bouts, <i>min/d</i>	17.7 \pm 14.7	16.6 \pm 17.8	23.1 \pm 19.8	9.6 \pm 7.7	15.3 \pm 13.6	6.9 \pm 7.9	0.029
Counts per day (<i>n</i> x 10 ⁴)	20.7 \pm 7.0	20.6 \pm 7.6	21.5 \pm 8.4	16.6 \pm 4.6	17.2 \pm 7.4	12.5 \pm 6.4	0.002

Spurious data = 1 minute of isolated activity surrounded by consecutive zeros (inactivity for at least a 60 minutes period); Minimum wear time = at least 5 days with at least 8h of recordings; MVPA = moderate and vigorous physical activity; P-value is for time-group interaction in repeated measures ANOVA.

Supplementary Table 2. Obstetrical and perinatal outcomes.

Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	Exercise group <i>n</i> =24	Control group <i>n</i> =24	Difference between groups or OR (95% CI)
Total gestational weight gain, <i>kg</i>	12.3 \pm 4.0	12.2 \pm 5.9	0.03 (-2.9; 3.0)
Excessive gestational weight gain ^a	21 (88)	17 (71)	1.24 (0.92; 1.66)
Gestational age at delivery, <i>wk</i>	39 ^{4/7} \pm 1 ^{1/7}	39 ^{2/7} \pm 1 ^{2/7}	0 ^{2/7} (-0 ^{3/7} ; 0 ^{6/7})
Caesarian delivery	8 (33)	8 (33)	-
Gestational diabetes	3 (13)	5 (21)	0.60 (0.16; 2.23)
Gestational hypertension ^b	2 (8)	3 (13)	0.67 (0.12; 3.64)
<i>Newborn outcomes</i>	-	-	-
Birth weight, <i>g</i>	3575 \pm 425	3455 \pm 368	121 (-111; 352)
Placental weight, <i>g</i> ^c	541 \pm 125	542 \pm 92	-1 (-66; 64)
Male infant	10 (42)	14 (58)	-
Birth weight Z-score	0.325 \pm 0.908	0.137 \pm 0.904	0.187 (-0.339; 0.714)
Large for gestational age	4 (17)	3 (13)	1.33 (0.33; 5.33)
Small for gestational age	0	2 (8)	-
Birth length, <i>cm</i>	50.2 \pm 2.0	49.4 \pm 3.1	0.8 (-0.7; 2.3)
Head circumference, <i>cm</i>	35.0 \pm 1.2	34.9 \pm 1.2	0.03 (-0.7; 0.7)
Estimated fat mass, <i>g</i> ^d	602 \pm 148	564 \pm 181	39 (-64; 141)
Fat percentage ^d	16.7 \pm 2.8	16.2 \pm 4.1	0.5 (-1.6; 2.7)

^aBased on the Institute of Medicine Recommendations; ^bNo participant developed pre-eclampsia; ^c*n*=23 in both groups; ^d*n*=23 and 19 for exercise and control groups, respectively

Chapitre 9. Implications et perspectives des travaux

Les objectifs généraux de la présente thèse étaient : 1) de documenter l'association entre la pratique d'activité physique maternelle et les paramètres anthropométriques du nouveau-né (c'est-à-dire le poids de naissance, le risque de petit et de gros poids de naissance pour l'âge gestationnel et la composition corporelle néonatale), en tenant compte des caractéristiques spécifiques de l'activité physique (volume, type, intensité, trimestre) et des caractéristiques maternelles; et 2) d'évaluer la faisabilité d'une intervention d'activité physique supervisée de 12 semaines au 2^e trimestre de la grossesse chez des femmes enceintes obèses. Afin de répondre à ces objectifs, 4 études ont été réalisées : une revue systématique de la littérature avec méta-analyse, 2 études de cohorte prospectives et un essai clinique randomisé.

9.1 Constats généraux

Grâce à ces travaux, nous avons constaté que différentes expositions d'activité physique maternelle semblent exercer des effets différents sur le poids de naissance et la composition corporelle du nouveau-né, que certaines caractéristiques maternelles peuvent moduler l'association entre l'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né, que les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale semblent se manifester principalement sur la masse grasse du nouveau-né, et qu'il est possible d'améliorer les niveaux d'activité physique durant la grossesse chez des femmes enceintes obèses via une intervention avec supervision directe.

Plus spécifiquement, nos travaux ont mis en évidence :

- 1) L'importance du volume d'activité physique maternelle dans sa relation avec le poids et la composition corporelle du nouveau-né;
- 2) L'importance de l'intensité de l'activité physique maternelle dans sa relation avec le poids et la composition corporelle du nouveau-né;
- 3) L'importance de la période gestationnelle où l'activité physique maternelle est réalisée dans sa relation avec le poids et la composition corporelle du nouveau-né;
- 4) L'importance des caractéristiques maternelles, notamment le développement de la pré-éclampsie, dans la relation entre l'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né; et

- 5) L'efficacité d'un programme d'activité physique supervisée chez des femmes enceintes obèses pour améliorer la pratique d'activité physique durant la grossesse.

Le premier constat général, à savoir que différentes expositions d'activité physique maternelle semblent avoir des effets différents sur le poids de naissance, est conforté par plusieurs de nos résultats. Tel que discuté dans les sections qui suivent, le volume, l'intensité et le moment de la grossesse où l'activité physique est réalisée semblent tous jouer un rôle dans les réponses variables qui sont observées au niveau de la croissance fœtale.

9.1.1 Importance du volume d'activité physique maternelle

Dans un premier temps, nous avons montré en révisant l'ensemble de la littérature observationnelle disponible que le volume d'activité physique maternelle durant la grossesse semble jouer un rôle important dans l'association entre l'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né. En effet, une relation en forme de « U » inversé entre le volume d'activité physique maternelle et le poids de naissance a été identifiée. Ainsi, un volume modéré d'activité physique est associé à une augmentation du poids du nouveau-né, comparativement à un volume plus faible, tandis qu'au-delà d'un certain volume, une augmentation de la pratique d'activité physique maternelle est associée à une diminution du poids de naissance.

Bien que le volume exact où cette association entre le volume d'activité physique maternelle et le poids de naissance s'inverse reste à déterminer, la présence d'une telle association pourrait expliquer les effets variables de l'exercice qui sont observés au niveau du poids du nouveau-né dans la littérature. Cette association en forme de « U » inversé pourrait aussi expliquer pourquoi l'effet global de l'activité physique maternelle sur le poids du nouveau-né semble relativement minime lorsque l'on combine quantitativement les résultats des différentes études randomisées. Comme le volume d'activité physique est rarement mesuré et rapporté précisément dans ces études, il est possible que pour une même prescription d'activité physique, le niveau d'activité physique atteint ne soit pas le même d'une étude à l'autre et d'une femme à l'autre, selon l'adhérence de chacune. Conséquemment, en combinant les résultats de femmes et d'études présentant des volumes variables d'activité physique, les effets qui seraient observés sur le poids du nouveau-né en définissant des volumes d'activité physique plus précis sont atténués.

Biologiquement parlant, une telle association en forme de « U » inversé entre la pratique d'activité physique maternelle et le poids du nouveau-né apparaît plausible. Avec des niveaux modérés d'activité physique, la croissance et la fonction du placenta semblent favorisées (Jackson et al. 1995; Clapp et al. 2000; Bergmann et al. 2004), ce qui en retour se traduit par une croissance fœtale plus importante (Clapp et al. 2000). Donc, même si l'activité physique maternelle pourrait réduire transitoirement l'apport et la disponibilité des nutriments

pour le fœtus (Erkkola et al. 1992; Soultanakis et al. 1996; Bessinger et al. 2002; Ruchat et al. 2012b; Salvesen et al. 2012), les adaptations placentaires semblent contrebalancer et même surpasser les effets de ce phénomène. Cependant, au-delà d'un certain volume d'activité physique, les adaptations maternelles à l'entraînement qui favorisent la croissance fœtale ne semblent plus suffire pour compenser la diminution intermittente du débit sanguin et de la disponibilité des substrats vers le fœtus. Chez les femmes très actives, il se pourrait également que les adaptations fonctionnelles et structurales associées à l'exercice régulier au niveau des vaisseaux sanguins irrigant les muscles squelettiques (Laughlin et al. 2008) et la peau (Padilla et al. 2011) favorisent un détournement du débit sanguin plus important vers ces structures, comparativement aux femmes moins bien conditionnées.

Un volume élevé d'activité physique à partir de la mi-grossesse, comparativement à un volume plus faible, induit d'ailleurs une réduction au niveau du poids du placenta ainsi qu'une diminution du poids de naissance (Clapp et al. 2002). Chez un petit groupe d'athlètes d'endurance de haut niveau (n=6), le poids des nouveau-nés pour l'âge gestationnel se situait d'ailleurs dans la limite inférieure de la normale de la population de référence (Salvesen et al. 2012). Bien que ces études soient de petite taille, elles semblent toutefois conforter les hypothèses proposées. Par ailleurs, étant donné les considérations éthiques, peu d'études sont disponibles pour nous permettre de bien cerner les effets d'un volume et/ou d'une intensité d'activité physique élevés sur la croissance fœtale, outre les études observationnelles.

9.1.2 Importance de l'intensité de l'activité physique maternelle

Dans un deuxième temps, nous avons mis en évidence l'importance de distinguer l'intensité de l'activité physique lorsque l'on s'intéresse à la croissance fœtale. En effet, grâce à une mesure objective de l'activité physique maternelle, nous avons montré que le poids des nouveau-nés de femmes pratiquant uniquement des activités physiques d'intensité modérée tendait à augmenter avec l'augmentation de la durée quotidienne de ces activités, ce qui n'était pas observé chez les femmes pratiquant aussi des activités d'intensité élevée. Cependant, pour un même volume d'activité physique d'intensité modérée, les femmes qui pratiquaient des activités physiques d'intensité élevée donnaient naissance à des nouveau-nés de poids diminué comparativement aux femmes qui ne faisaient pas d'activité physique d'intensité élevée. Cette différence de poids semble également dépendante du volume total d'activité physique, puisqu'un niveau minimum d'activité physique d'intensité modérée devait être atteint pour que la différence au niveau du poids du nouveau-né soit significative entre les deux groupes de femmes. Parmi les femmes les plus actives, c'est-à-dire ayant une pratique d'activité physique d'intensité modérée égale ou supérieure à 112 minutes par jour, cette différence dépassait les 300 g, alors qu'elle était d'environ 200 g parmi les femmes modérément actives. Cependant, chez les femmes les moins actives, c'est-à-dire ayant une pratique d'activité physique d'intensité modérée

égale ou inférieure à 66 minutes par jour, la différence de 96 g au niveau du poids du nouveau-né entre les femmes pratiquant et ne pratiquant pas d'activités d'intensité vigoureuse n'était pas significative.

Les résultats de la cohorte 3D corroborent également l'importance de l'intensité de l'activité physique dans la relation avec le poids de naissance, l'activité physique d'intensité vigoureuse auto-rapportée au 1^{er} trimestre étant associée à une diminution du poids de naissance chez les femmes qui développent une pré-éclampsie. De plus, l'activité physique de type sports et exercice, soit une combinaison d'activité physique d'intensité modérée et vigoureuse, était également associée à une diminution du poids de naissance dans l'ensemble de la cohorte.

Les deux études précédemment citées nous ont également permis de constater qu'une proportion importante de femmes enceintes s'adonnent dans une mesure plus ou moins importante à de l'activité physique d'intensité élevée, particulièrement en début de grossesse. En effet, les niveaux observés dans nos deux cohortes (~35% dans la cohorte 3D et 48% dans la cohorte avec mesure objective) semblent confirmer la prévalence importante de ce comportement (Duncombe et al. 2006; Jukic et al. 2012), particulièrement dans les populations de femmes pouvant être considérées comme très actives. Une meilleure connaissance des effets à court et à long terme de l'activité physique d'intensité vigoureuse durant la grossesse sur la croissance et le développement de l'enfant s'avère donc nécessaire afin de conseiller adéquatement les femmes susceptibles de pratiquer des activités physiques vigoureuses, en tenant compte d'évidences scientifiques robustes.

Nos résultats suggèrent également que l'adiposité du nouveau-né est particulièrement sensible à l'activité physique d'intensité élevée, alors qu'elle ne semble pas influencée par l'activité physique d'intensité modérée. Effectivement, tel que mentionné dans le second constat général, la diminution du poids de naissance observée avec la pratique d'activité physique vigoureuse semble résulter principalement d'une diminution de l'adiposité du nouveau-né, puisque nous avons observé une diminution importante de la masse grasse et du pourcentage de gras chez les nouveau-nés exposés à l'activité physique d'intensité élevée, comparativement aux nouveau-nés non-exposés. L'activité physique d'intensité modérée n'était pour sa part pas associée à ces paramètres de croissance.

Contrairement à l'adiposité néonatale, la masse maigre du nouveau-né semble peu sensible à la pratique d'activité physique maternelle avant la mi-grossesse. En effet, nous avons seulement observé une association positive entre le temps passé en activité physique d'intensité modérée en fin de grossesse et ce paramètre néonatal. Devant le faible nombre de femmes ayant pratiqué des activités vigoureuses à cette période, nous n'avons cependant pas pu tester la présence d'une interaction entre l'activité physique d'intensité modérée et la pratique d'activité physique vigoureuse en fin de grossesse. De tels résultats sont donc à confirmer, d'autant

plus que les données de Clapp et Capeless (Clapp and Capeless 1990) ainsi que de Harrod et collègues (Harrod et al. 2014a) n'ont pas montré d'association entre la pratique d'activité physique maternelle et la masse maigre du nouveau-né. Cette différence pourrait toutefois s'expliquer par l'usage d'outils de mesure de l'activité physique différents dans ces études, ainsi que par l'absence de différenciation entre activité physique d'intensité modérée et vigoureuse.

Finalement, l'activité physique maternelle d'intensité vigoureuse pourrait être associée à une diminution du contenu minéral osseux néonatal lorsqu'un volume élevé d'activité physique d'intensité modérée est également présent en début de grossesse, sans toutefois influencer la densité osseuse. En effet, comparativement aux nouveau-nés exposés uniquement à de l'activité physique d'intensité modérée, les nouveau-nés exposés conjointement à de l'activité physique d'intensité élevée et à un haut volume d'activité physique d'intensité modérée présentaient une masse osseuse inférieure d'environ 5.4 g. La différence observée avec des niveaux modérés (90 minutes par jour) et faibles (66 minutes par jour) d'activité physique d'intensité modérée n'était cependant pas significative.

Précédemment, des mesures subjectives d'activité physique d'intensité élevée en fin de grossesse ont été associées à une diminution du contenu et/ou de la densité osseuse chez le nouveau-né (Godfrey et al. 2001; Harvey et al. 2010). Toutefois, nos données sont les premières à montrer cette association en incluant une mesure objective de la pratique d'activité physique et en ajustant les analyses pour différentes variables confondantes dont la densité osseuse maternelle, l'apport calorique maternel et la prise de suppléments (multivitamines et minéraux).

Globalement, l'ensemble de ces résultats suggère que l'activité physique maternelle pourrait influencer le développement osseux du fœtus, bien que les mécanismes expliquant un tel phénomène demeurent nébuleux. Une diminution de l'apport en calcium et autres minéraux vers le fœtus pourrait être en cause, soit via les diminutions transitoires du débit sanguin vers le fœtus lors de l'exercice, via des modifications fonctionnelles au niveau du transport placentaire des minéraux et/ou via une diminution de la disponibilité des minéraux consécutive à un remodelage osseux favorisant la minéralisation chez la mère active. Cette dernière hypothèse est d'ailleurs supportée par les résultats d'une étude comparant le changement de densité osseuse en cours de grossesse chez des femmes très actives et plutôt sédentaires. En effet, chez les femmes très actives, la densité osseuse a très peu diminué en cours de grossesse, comparativement à celle des femmes peu actives (To et al. 2012).

En bref, notre étude observationnelle avec mesure objective de l'activité physique chez des femmes enceintes en santé nous a permis de montrer que l'activité physique d'intensité élevée limite l'adiposité néonatale indépendamment de l'IMC maternel, et réduit légèrement le contenu minéral osseux du nouveau-né lorsque le

volume d'activité modérée associée est important. Une telle réduction de l'adiposité néonatale pourrait s'avérer bénéfique, particulièrement chez les nouveau-nés exposés à un environnement obésogène (par ex. diabète gestationnel, obésité maternelle), mais pourrait également être délétère dans d'autres circonstances telles que la présence d'une restriction calorique sévère, de pathologies affectant la croissance fœtale et/ou d'un niveau d'activité physique excessivement élevé. Concernant ce dernier point, le volume maximal d'activité physique maternelle au-delà duquel la croissance fœtale pourrait être compromise n'a pas encore été clairement identifié. Bien que la majorité des femmes enceintes soient plutôt insuffisamment actives (Gaston and Vamos 2013), l'identification de ce seuil supérieur d'activité physique semble nécessaire pour assurer la sécurité du fœtus chez les femmes enceintes très actives. Des études de suivi chez l'enfant s'avèrent donc nécessaires afin de s'assurer de l'innocuité des associations que nous avons observées et de déterminer la signification à long terme de ces changements sur la santé et le développement de l'enfant.

Les résultats de notre étude avec mesure objective de l'activité physique supportent partiellement l'hypothèse émise par Sparks dans sa revue portant sur la croissance fœtale, où il suggère que la masse grasse néonatale est plus fortement influencée par l'environnement intra-utérin, alors que la masse maigre semble plus dépendante de facteurs génétiques (Sparks 1984). Mis à part l'activité physique, d'autres stimuli qui affectent le milieu intra-utérin semblent également davantage susceptibles d'influencer l'adiposité fœtale plutôt que la masse maigre. En effet, la comparaison de la composition corporelle des nouveau-nés de mères avec et sans diabète gestationnel suggère une masse maigre similaire entre les groupes de nouveau-nés, alors que l'adiposité est accrue chez les nouveau-nés exposés au diabète gestationnel (Catalano et al. 2003). De manière similaire, chez des nouveau-nés de femmes sans diabète gestationnel, la masse maigre néonatale ne semble pas influencée par l'obésité maternelle, alors que la masse grasse est significativement augmentée chez les nouveau-nés exposés à l'obésité maternelle (Sewell et al. 2006). Néanmoins, l'hypothèse de Sparks semble tout de même avoir des limites, particulièrement dans le cas de conditions prénatales délétères chroniques et sévères. Par exemple, certains travaux font état d'une réduction de la masse maigre chez les nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin comparativement aux nouveau-nés de poids approprié, bien que cette diminution soit proportionnellement moindre que celle observée au niveau de la masse grasse (Verkauskiene et al. 2007). De plus, certaines études chez l'animal suggèrent des altérations au niveau de l'histologie et du métabolisme musculaires en réponse à l'environnement intra-utérin (Bayol et al. 2005; Zhu et al. 2008), bien que de tels effets restent encore à confirmer chez l'humain. Quoi qu'il en soit, ces altérations indésirables au niveau de la masse musculaire néonatale semblent survenir en réponse à une exposition chronique à différents stimuli tels que l'obésité maternelle ou une insuffisance placentaire. Comme nous avons trouvé une association positive entre la pratique d'activité physique d'intensité modérée en fin de grossesse et la masse maigre du nouveau-né, il semble donc qu'un stimulus intermittent comme l'exercice maternel puisse engendrer des adaptations positives au niveau de la masse musculaire néonatale. Une autre

étude avait d'ailleurs précédemment observé une association positive entre l'activité physique maternelle mesurée objectivement à 28-32 semaines de gestation et la masse maigre du nouveau-né à 11-19 semaines de vie (Pomeroy et al. 2013). Ainsi, il semblerait que la masse maigre et la masse grasse fœtales soient toutes deux sensibles à la pratique d'activité physique maternelle, mais de façon distincte.

9.1.3 Importance de la période gestationnelle où l'activité physique maternelle est réalisée

Dans un troisième temps, nous avons montré que la période d'exposition à l'activité physique maternelle pourrait également influencer la réponse de croissance fœtale. Les résultats de nos 2 études de cohorte suggèrent en effet que l'activité physique réalisée durant la première moitié de la grossesse est particulièrement associée à des changements au niveau de la croissance fœtale. D'une part, nous avons observé dans la cohorte de naissance 3D que l'activité physique de loisir réalisée au 1^{er} trimestre de la grossesse était associée à une diminution du poids de naissance, sans augmentation du risque de donner naissance à un nouveau-né de faible poids pour l'âge gestationnel. Cette diminution du poids de naissance tendait également à se refléter au niveau du risque de nouveau-né de poids élevé pour l'âge gestationnel, dont la diminution approchait le seuil de significativité statistique. D'autre part, notre cohorte avec mesure objective de l'activité physique a également mis en évidence une association entre l'activité physique réalisée au début du 2^e trimestre de la grossesse et divers paramètres de croissance fœtale. D'autres études ont également souligné une telle association entre l'activité physique réalisée en début de grossesse et la croissance fœtale (Fleten et al. 2010; Badon et al. 2016).

D'autres chercheurs ont montré que l'activité physique réalisée plus tard durant la grossesse pouvait aussi influencer le poids de naissance et la composition corporelle du nouveau-né (Harrod et al. 2014a). Les travaux de Clapp ont montré des profils anthropométriques différents chez les nouveau-nés selon le changement du volume d'activité physique à des moments spécifiques de la grossesse, chez des femmes actives tout au long de la grossesse (Clapp et al. 2002). Comme la vitesse de la croissance fœtale varie en cours de grossesse (Owen et al. 1996), les effets d'un même stimulus d'activité physique réalisé à des moments différents de la grossesse sur la croissance fœtale semblent aussi pouvoir varier. Il apparaît également possible que les effets de l'activité physique réalisée à un certain moment de la grossesse dépendent dans une certaine mesure de l'activité physique qui est réalisée avant ou subséquemment, étant donné la corrélation entre les niveaux d'activité physique avant et pendant la grossesse (Bisson et al. 2013) mais également entre 2 périodes de la grossesse (Owe et al. 2009).

9.1.4 Importance des caractéristiques maternelles

Dans un quatrième temps, en ce qui concerne le constat général selon lequel certaines caractéristiques maternelles pourraient moduler l'association entre l'activité physique prénatale et le poids du nouveau-né, nos données suggèrent que la pratique d'activité physique vigoureuse en début de grossesse pourrait être associée à une diminution importante du poids du nouveau-né chez les femmes qui reçoivent ultérieurement un diagnostic de pré-éclampsie. Comme la pré-éclampsie constitue une contre-indication à la pratique d'activité physique durant la grossesse (Davies et al. 2003), très peu d'études ont évalué les effets de l'activité physique maternelle sur différentes issues de grossesse chez des femmes qui présentent une telle complication. Les études disponibles sur le sujet s'intéressent plutôt au potentiel de l'activité physique à prévenir cette condition, avec des résultats plus ou moins concluants (Aune et al. 2014; Wolf et al. 2014). Or, bien que la pathogenèse de la pré-éclampsie ne soit pas complètement élucidée, il a été proposé qu'une placentation anormale menant à une résistance vasculaire élevée au niveau du placenta pourrait être en cause (Redman et al. 2014). Dans une telle situation, un stress supplémentaire comme l'exercice pourrait accentuer les altérations au niveau de la circulation placentaire. Les résultats de deux études évaluant l'effet aigu d'une séance d'exercice à faible intensité sur les paramètres de débit sanguin utéro- ou fœto-placentaire chez des femmes présentant des complications de grossesse dont la pré-éclampsie corroborent d'ailleurs cette hypothèse (Hackett et al. 1992; Chaddha et al. 2005).

Bien que nous n'ayons pas observé d'augmentation du risque de faible poids de naissance chez les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques exposés à l'activité physique d'intensité vigoureuse en début de grossesse, la diminution du poids du nouveau-né due à l'exercice vigoureux pourrait néanmoins être plus ou moins néfaste pour le devenir de l'enfant, dépendamment des tissus et organes touchés. Par exemple, advenant une altération de la croissance cérébrale, des déficits cognitifs pourraient être observés durant l'enfance (Frisk et al. 2002). Ainsi, puisque la pré-éclampsie est détectée relativement tardivement durant la grossesse et qu'elle est associée à un risque élevé de faible poids de naissance (Mendola et al. 2015), nos données novatrices concernant l'association entre l'activité physique maternelle vigoureuse en début de grossesse et le poids du nouveau-né chez les femmes qui développent cette complication confirment la nécessité d'évaluer adéquatement l'impact de la pratique d'activité physique chez ces femmes sur la croissance fœtale et le devenir de l'enfant.

D'autres populations de femmes enceintes pourraient aussi présenter des réponses différentes en termes de croissance fœtale suite à la pratique d'activité physique durant la grossesse, notamment les femmes enceintes obèses. Bien que nos données ne soient pas en faveur d'une telle possibilité, Badon et collègues ont pour leur part observé une diminution du poids de naissance associée à la pratique d'activité physique de

loisir en début de grossesse uniquement chez les femmes ayant un IMC inférieur à 25 kg/m² (Badon et al. 2016). L'obésité maternelle étant associée à des altérations placentaires (Leon-Garcia et al. 2016), hormonales et métaboliques (Berglund et al. 2016) favorisant une croissance fœtale excessive, il est possible que les effets de l'exercice soient insuffisants pour contrecarrer les altérations induites par l'obésité maternelle, tel que suggéré dans l'étude de Badon et collègues et précédemment proposé par Catalano et De Mouzon (Catalano and De Mouzon 2015). Il se pourrait également que les niveaux d'activité physique des femmes obèses ne soient pas suffisants pour que des effets sur la croissance fœtale soient observables, considérant que ces femmes sont généralement moins actives que les femmes ayant un IMC plus faible (Renault et al. 2010; Evenson and Wen 2011; Renault et al. 2012).

Dans le cadre de notre étude randomisée avec intervention d'activité physique chez des femmes enceintes obèses, nous n'avons pas non plus observé de différence au niveau du poids de naissance ou de l'adiposité du nouveau-né, malgré la pratique d'activité physique plus importante dans le groupe avec intervention. Cependant, cette étude n'avait pas pour objectif principal d'évaluer ces issues de grossesse ni la taille d'échantillon nécessaire pour le faire. Par ailleurs, l'arrêt de l'intervention à 28 semaines de grossesse, qui a possiblement contribué à la réduction des niveaux d'activité physique en fin de grossesse chez les femmes du groupe avec intervention durant une période de croissance rapide du fœtus, pourrait avoir contribué à cette absence de différence.

Plusieurs études randomisées incluant une intervention visant à améliorer les niveaux d'activité physique durant la grossesse chez des femmes avec surpoids ou obésité ont également noté une absence d'effet au niveau du poids de naissance lorsque les groupes avec et sans intervention sont comparés (Nascimento et al. 2011; Oostdam et al. 2012; Hui et al. 2014; Renault et al. 2014). Néanmoins, le faible taux d'atteinte des niveaux d'activité physique prescrits pourrait être en cause. Par exemple, une intervention randomisée incluant un programme d'entraînement de groupe supervisé et une intervention nutritionnelle comparativement aux soins standards n'a pas entraîné d'augmentation des niveaux d'activité physique durant la grossesse chez des femmes présentant un IMC pré-grossesse égal ou supérieur à 25 kg/m² (n=54), alors que c'était le cas chez les femmes ayant un IMC inférieur à 25 kg/m² (n=57) (Hui et al. 2014). Chez les femmes ayant un poids santé, l'amélioration des niveaux d'activité physique était accompagnée d'une réduction de l'apport en glucides et ces changements se sont d'ailleurs traduits par une diminution du gain de poids et du poids des nouveau-nés, ce qui n'était pas observé chez les femmes en surpoids ou obèses. Les niveaux d'activité physique des femmes enceintes obèses étant spontanément plus faibles que ceux des femmes de poids sain (Renault et al. 2012), il apparaît également possible que des niveaux supérieurs d'activité physique soient nécessaires chez ces femmes pour observer des effets sur la croissance fœtale. Quoi qu'il en soit, même en l'absence d'un effet sur le poids du nouveau-né, des effets positifs sur son métabolisme et/ou sa composition

corporelle à court ou à long terme pourraient néanmoins être présents, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour valider ces hypothèses. Finalement, même si l'activité physique maternelle réalisée par les femmes enceintes obèses n'entraînait pas d'améliorations métaboliques ou corporelles chez le nouveau-né, il apparaît important de rappeler les impacts positifs de l'activité physique chez ces femmes en termes de gestion du poids, de diminution possible du risque de diabète et de maintien de la condition physique, entre autres (Oteng-Ntim et al. 2012b; Bisson et al. 2015). Bref, ces effets positifs sur la santé maternelle semblent suffisants pour justifier nos efforts visant à encourager ces femmes à être actives durant leur grossesse.

9.1.5 Efficacité d'un programme d'activité physique supervisée chez des femmes enceintes obèses pour améliorer la pratique d'activité physique

Finalement, notre dernier constat général concernant la possibilité d'améliorer les niveaux d'activité physique durant la grossesse chez des femmes enceintes obèses via une intervention avec supervision directe est supporté par les résultats de notre essai randomisé. En effet, nous avons montré qu'un programme d'activité physique supervisé durant la grossesse permettait d'améliorer à court terme les niveaux d'activité physique et de réduire le déclin qui est habituellement observé en fin de grossesse chez les femmes obèses. Cet effet sur les niveaux d'activité physique s'est également traduit par un taux de gain de poids par semaine plus faible chez les femmes ayant participé à l'intervention durant la période de supervision, comparativement aux femmes du groupe témoin. De plus, l'intervention supervisée a permis aux femmes de maintenir leur condition physique cardiorespiratoire, alors que les femmes du groupe témoin ont expérimenté un déclin à ce niveau.

Peu d'interventions d'activité physique durant la grossesse ont spécifiquement ciblé les femmes obèses enceintes, et à notre connaissance aucune étude précédente n'a inclus une évaluation de la condition physique et des niveaux d'activité physique dans les groupes avec et sans intervention. Poston et collègues ont observé des résultats similaires aux nôtres dans une étude randomisée chez des femmes obèses (n=1555) avec une intervention comportementale incluant 8 séances de counseling en activité physique et nutrition (Poston et al. 2015). En effet, les auteurs ont noté une prise de poids moins importante et une amélioration des niveaux d'activité physique auto-rapportée dans le groupe avec intervention. Cependant, dans leur étude pilote (n=183) avec mesure objective de l'activité physique, le même groupe n'avait pas observé de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les niveaux d'activité physique (Hayes et al. 2014). Un programme de marche non supervisé avec prêt d'un tapis roulant chez des femmes enceintes obèses (n=18) a résulté en une augmentation du temps de marche à intensité modérée chez les femmes du groupe avec intervention (Kong et al. 2014). Finalement, une autre étude randomisée, incluant un programme d'activité physique avec supervision directe chez des femmes en surpoids ou obèses (n=121), n'a

pas montré d'amélioration des niveaux d'activité physique mesurés objectivement ou de réduction du gain de poids chez les femmes ayant participé à l'intervention (Oostdam et al. 2012). Cependant, dans cette étude, seulement 20% des femmes ont participé à la moitié des séances proposées, possiblement en raison de l'horaire fixe des séances supervisées (2 possibilités seulement par semaine), ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet significatif. Bref, l'encadrement pourrait constituer un des aspects importants dans la réussite d'un programme d'activité physique chez les femmes enceintes obèses. Nos données préliminaires sont donc importantes puisqu'elles pourront servir à élaborer des programmes permettant de mieux intervenir auprès de ces femmes.

9.2 Forces et faiblesse des travaux

9.2.1 Forces

La principale force de la présente thèse réside dans l'approche de recherche relativement complète qui a été adoptée, incluant une revue systématique de la littérature, des études observationnelles prospectives et une étude d'intervention randomisée, ce qui a permis de profiter de la complémentarité de ces différents devis de recherche.

Notre revue systématique de la littérature se démarque de par l'inclusion d'analyses visant à caractériser précisément comment différentes expositions d'activité physique influencent le poids de naissance et les autres paramètres de croissance fœtale. Ainsi, nous avons tenté d'examiner l'effet du contexte, de l'intensité, du volume, du trimestre et des modalités de mesure de l'activité physique maternelle dans l'association entre l'activité physique maternelle et les mesures de croissance à la naissance. À notre connaissance, un tel exercice n'avait pas été entrepris auparavant.

Dans le cas de l'étude de cohorte 3D, la caractérisation précise de la population à l'étude et des niveaux d'activité physique à chaque trimestre à l'aide d'un questionnaire validé constitue la principale force de l'étude. À notre connaissance, une telle évaluation prospective des niveaux d'activité physique à chaque trimestre de la grossesse dans une population québécoise n'était pas disponible avant cette étude. L'inclusion de femmes présentant certaines complications de grossesse dans nos analyses contribue également à l'originalité de ce travail. Comme la revue systématique nous avait permis de constater que peu d'études observationnelles avaient mesuré l'activité physique maternelle de façon prospective et à chaque trimestre, que la majorité des études disponibles n'utilisaient pas un questionnaire validé pour la grossesse, que les femmes à risque de complications étaient souvent sous-représentées ou exclues des analyses et que dans plusieurs cas, les analyses ne tenaient pas compte de variables confondantes importantes, nous avons tenté de combler ces lacunes avec les données de la cohorte 3D.

Notre seconde étude de cohorte, bien que de plus faible taille que la cohorte 3D, présente néanmoins des atouts méthodologiques non négligeables, à savoir une mesure objective de la pratique d'activité physique maternelle ainsi qu'une mesure de la composition corporelle chez le nouveau-né par DEXA. Tel que mis en évidence dans la revue systématique, très peu de données sont disponibles quant à l'association entre l'activité physique maternelle et la composition corporelle du nouveau-né. À notre connaissance, il s'agit de la 1^{ère} étude qui combine une mesure de l'activité physique maternelle par accélérométrie à une mesure de composition corporelle néonatale évaluée par DEXA. Bien que certaines études aient fait état d'une surestimation possible de l'adiposité chez le nouveau-né avec la méthode DEXA (Demerath and Fields, 2014), il s'agit de la seule méthode permettant une évaluation concomitante de la masse grasse, de la masse maigre et de la masse osseuse, d'où notre intérêt envers cette méthode.

Finalement, notre essai randomisé chez les femmes obèses comporte également plusieurs forces, dont la mesure objective des niveaux d'activité physique et de la condition physique avant et après l'intervention dans les groupes de femmes enceintes avec et sans intervention. Par ailleurs, il s'agit de la première étude réalisée durant la grossesse chez des femmes obèses avec une mesure de la rétention des acquis en termes de pratique d'activité physique après la fin de l'intervention.

9.2.2 Faiblesses

Malgré leurs forces, les travaux de la présente thèse comportent certaines faiblesses. De façon générale, les résultats des travaux présentés dans le cadre de cette thèse pourraient ne pas s'appliquer à toutes les populations de femmes enceintes. En effet, il est possible que les échantillons étudiés représentent les femmes enceintes ayant le plus grand intérêt ou bien la plus grande motivation face à l'activité physique durant la grossesse. De plus, la majorité des femmes incluses dans ces travaux présentaient une grossesse à faible risque.

Dans le cas de la revue systématique et des études de cohorte, la principale faiblesse concerne la nature observationnelle des études, qui ne permet pas de confirmer la présence d'une relation causale entre la pratique d'activité physique maternelle et les effets observés sur les paramètres anthropométriques du nouveau-né. Dans le cas de la cohorte 3D, il importe également de souligner l'usage d'une mesure auto-rapportée de la pratique d'activité physique ainsi que la fréquence importante de données manquantes dans notre échantillon. Néanmoins, le questionnaire utilisé a été validé chez les femmes enceintes (Chasan-Taber et al. 2004; Chandonnet et al. 2012) et les méthodes statistiques employées pour gérer les données manquantes nous permettent de défendre la validité de nos résultats (Sterne et al. 2009).

Les données nutritionnelles obtenues à l'aide du questionnaire de fréquence alimentaire dans l'étude Inter GO FIT et la cohorte avec DEXA sont des données auto-rapportées, sujettes à un certain biais relatif à une sous-estimation des apports réels (Thompson et al. 2015). Cependant, ces questionnaires sont peu dispendieux, faciles à administrer, ne sont pas affectés par une réactivité à la mesure (comparativement aux journaux alimentaires, où les individus peuvent chercher à contrôler leur alimentation en période d'évaluation) et ne sont pas affectés par les variations quotidiennes de la diète (comparativement aux rappels de 24h). Par ailleurs, tous les outils qui évaluent la nutrition de façon auto-rapportée sont susceptibles d'être affectés par le biais de sous-estimation des apports réels. De plus, les mesures objectives comme l'observation directe ou l'usage de biomarqueurs n'étaient pas possibles, et dans le cas des biomarqueurs peu appropriés étant donné le gain de poids dû à la grossesse (Thompson et al. 2015). Bien que le rappel de 24h soit considéré comme l'outil auto-rapporté le moins biaisé et le plus approprié dans bien des cas, la répétition de plusieurs rappels est souhaitable pour limiter la variabilité quotidienne (Thompson et al. 2015). Nous avons donc optés pour le questionnaire de fréquence alimentaire, puisqu'une seule mesure était suffisante pour refléter la diète habituelle des participantes.

Finalement, dans le cadre de l'étude Inter GO FIT et de l'étude de cohorte avec mesure objective de l'activité physique, l'usage d'un critère de classification de l'intensité de l'activité physique développé auprès de populations non enceintes pourrait avoir induit un certain niveau d'erreur dans nos mesures d'activité physique. Comme plusieurs des critères ont été validés à partir de mesures de consommation d'oxygène d'hommes et de femmes qui ne sont pas enceintes lors de diverses activités (Freedson et al. 1998; Hendelman et al. 2000; Swartz et al. 2000) et que la consommation d'oxygène des femmes enceintes lors de ces activités s'avère différente (Campbell et al. 2012), il est possible que l'intensité des activités mesurées ait été sur- ou sous-estimée. Néanmoins, aucun des critères actuellement disponibles n'a été spécifiquement développé auprès de femmes enceintes, et nos données obtenues par questionnaire corroborent celles obtenues par accélérométrie. Il importe aussi de mentionner que l'exclusion des données d'accélérométrie lorsque le temps de port est insuffisant augmente la proportion de données manquantes et peut, par conséquent, limiter la puissance statistique. Considérant la surestimation possible des niveaux d'activité physique avec les outils de mesure auto-rapportée (Adams et al. 2005), une mesure objective demeure malgré tout préférable à une mesure d'activité physique auto-rapportée, mais peut être complétée par celle-ci.

9.3 Recommandations futures

Pratiquement, les constats qui émanent des travaux de la présente thèse pourraient se traduire par les recommandations suivantes :

1) En recherche, une définition et une mesure précises de l'activité physique maternelle en termes de volume, type, intensité et moment d'exposition s'avèrent primordiales à l'étude de ses effets sur la croissance fœtale.

En somme, les travaux présentés ici ainsi que certains travaux réalisés antérieurement (par Clapp et collègues, entre autres) soulignent l'importance d'intégrer l'ensemble des paramètres d'activité physique (FITTT, ou Fréquence, Intensité, Temps, Type, et Trimestre) et les caractéristiques maternelles (complication, condition physique, alimentation, etc.) afin de déterminer l'effet de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale. Chacun de ces éléments peut influencer différemment la croissance fœtale et interagir l'un avec l'autre pour modifier l'effet final observé au niveau du poids et de la composition corporelle à la naissance.

2) Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'approfondir nos connaissances concernant les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale et postnatale.

À la lumière des données présentées dans cette thèse, il apparaît nécessaire de réaliser d'autres études afin de confirmer et d'approfondir nos connaissances des effets de l'activité physique maternelle sur la composition corporelle du nouveau-né, d'évaluer les effets à long terme de l'activité physique maternelle sur la croissance et le métabolisme de l'enfant et d'identifier la limite à ne pas dépasser en termes de volume d'activité physique maternelle durant la grossesse dans différentes populations. Des efforts importants devraient être mis de l'avant afin de répondre à ces questions tant chez les femmes enceintes à faible risque obstétrical que chez les sous-groupes de femmes à risque ou avec des complications de grossesse.

3) En clinique, une prescription d'exercice durant la grossesse ayant comme objectif d'optimiser la croissance fœtale devrait prendre en considération le risque de complications et les caractéristiques de la mère.

Bien qu'incomplète, notre compréhension actuelle des effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale et sur d'autres issues de grossesse suggère fortement qu'une prescription d'activité physique durant la grossesse ayant une approche « *one size fits all* » n'est pas adéquate. Néanmoins, avant de pouvoir raffiner et adapter les recommandations en matière d'activité physique durant la grossesse à diverses populations, une meilleure connaissance des effets à long terme de la pratique d'activité physique prénatale est requise. Tel que mentionné précédemment, les changements observés au niveau de la composition corporelle et du poids du nouveau-né pourraient s'avérer bénéfiques parmi certaines populations, alors qu'ils pourraient être néfastes parmi d'autres.

9.4 Perspectives et conclusion

À l'origine, notre intérêt envers l'étude des effets de l'activité physique durant la grossesse sur la croissance fœtale était motivé d'une part par l'importance du poids de naissance et de ses mesures dérivées comme indicateurs du risque de santé à long terme de l'enfant, et d'autre part par la possibilité qu'un mode de vie actif durant la grossesse pourrait contribuer à optimiser la santé des générations à venir. De plus, compte tenu du risque élevé d'issues de grossesse néfastes chez les femmes souffrant d'obésité, du haut taux d'obésité chez les femmes enceintes et en âge de procréer, des niveaux d'activité physique réduits et souvent insuffisants dans cette population et du peu de connaissances quant aux effets de l'activité physique chez les femmes enceintes obèses, l'étude du potentiel de l'activité physique à améliorer divers paramètres de santé dans cette population spécifique nous apparaissait nécessaire.

Malgré la reconnaissance du fait que la poursuite d'un mode de vie actif durant la grossesse est bénéfique pour la santé maternelle et fœtale, reconnaissance qui se traduit par l'existence de recommandations spécifiques à cet égard, et que l'obésité est un enjeu de santé publique majeur, il est assez surprenant de constater que les effets de l'activité physique maternelle sur la croissance fœtale et le risque subséquent d'obésité sont encore méconnus. La difficulté qu'ont les différents outils de mesure disponibles à bien capter les subtilités et les différents paramètres qui définissent la pratique d'activité physique durant la grossesse apparaît comme un des facteurs ayant pu contribuer à limiter nos connaissances à ce sujet. Le fait de considérer la pratique d'activité physique comme une variable unique, sans distinction adéquate du volume ou de l'intensité, pourrait également être en cause, comme le suggèrent les résultats de la présente thèse.

Chez les femmes enceintes obèses, la mise en place de stratégies d'intervention efficaces visant à augmenter les niveaux d'activité physique est également limitée par le manque de données concernant les caractéristiques des interventions qui favorisent le comportement souhaité et leurs effets sur la santé de l'enfant. Bien sûr, l'aspect économique apparaît également comme un facteur limitant dans l'implantation de programmes de santé publique visant ces femmes. Ainsi, comme nous avons montré qu'il est possible d'améliorer les niveaux d'activité physique chez les femmes enceintes obèses via une intervention supervisée, les prochaines étapes logiques seraient d'une part d'évaluer les effets de ce changement des niveaux d'activité physique sur la croissance fœtale et de l'enfant à long terme, et d'autre part d'évaluer le rapport coût-bénéfice d'une telle intervention. Certaines études suggèrent que l'activité physique chez les femmes obèses n'est pas suffisante pour contrecarrer les effets délétères de l'obésité maternelle sur la croissance fœtale (Catalano and de Mouzon 2015; Badon et al. 2016), mais les effets à long terme au niveau de la croissance et du métabolisme de l'enfant n'ont pas été investigués. Il apparaît donc impératif de vérifier s'il est possible de normaliser les paramètres métaboliques et épigénétiques maternels associés à l'obésité qui pourraient altérer

la santé de l'enfant via l'exercice prénatal. Le paradoxe « *fat but fit* », qui illustre que dans certains cas être obèse et actif est préférable à être mince et sédentaire (McAuley et al. 2011), pourrait aussi être applicable à la grossesse, bien que cela reste à confirmer. Dans un tel cas, des alternatives aussi efficaces qu'un programme d'entraînement supervisé individuellement en personne mais à plus faible coût devraient également être envisagées, afin qu'un maximum de femmes enceintes, obèses ou non, puissent en bénéficier.

En conclusion, bien que nous ayons montré que l'activité physique maternelle prénatale, une habitude de vie modifiable, influence la croissance fœtale, il importe de considérer la santé et le devenir de l'enfant selon une approche inclusive et à long terme. En effet, nous ne connaissons pas pour l'instant les répercussions biologiques à long terme de ces augmentations ou diminutions du poids de naissance et des modifications de la composition corporelle néonatale associées à l'activité physique maternelle. De plus, de nombreuses habitudes de vie durant la grossesse peuvent influencer la croissance et le développement de l'enfant (Oken et al. 2008; Emmett et al. 2015; Wiebe et al. 2015), et plusieurs évidences suggèrent également que la période pré-gestationnelle ainsi que l'environnement post-natal ont un rôle à jouer à cet égard (Dean et al. 2014; Lassi et al. 2014; Blake-Lamb et al. 2016). Les comportements et caractéristiques paternels, en plus des caractéristiques maternelles, semblent d'ailleurs impliqués dans la genèse du phénotype futur de l'enfant (McPherson et al. 2015; Murashov et al. 2016). De plus, la présence d'une incohérence (« *mismatch* ») entre l'environnement intra-utérin et l'environnement post-natal pourrait contribuer à l'apparition de divers problèmes de santé chez l'enfant, conséquemment à une programmation prénatale inadéquate face aux caractéristiques de l'environnement post-natal (Hales et al. 2001). Ainsi, il y a fort à parier que la prévention et le traitement de l'obésité et de ses complications passent par une approche familiale incluant des interventions avant, pendant et après la grossesse. De telles interventions devront vraisemblablement évaluer le ratio entre les risques et les bénéfices de différents stimuli d'activité physique à différentes étapes de la vie afin d'optimiser la santé globale d'un individu. L'identification de la dose optimale d'activité physique et des périodes de la vie sensibles à ce stimulus permettra ultimement de contribuer à diminuer le risque d'obésité et de maladies non transmissibles, un fléau des temps modernes.

Bibliographie

ACSM (2009a). ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription (8th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 380 pages.

ACSM (2009b). General Principles of Exercise Prescription. In: ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription (8th ed.), pp. 152-182. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Agence de la santé publique du Canada (2009). Ce que disent les mères : l'Enquête canadienne sur l'expérience de la maternité. Ottawa. 246 pages.

American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (1985). Exercise during pregnancy and the postpartum period. Washington, DC.

ACOG (2015). Committee opinion Number 650: Physical Activity and Exercise during Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol.* 126: e135-42.

ACOG (2015). Prenatal Development: How Your Baby Grows During Pregnancy: The American College of Obstetricians and Gynecologists. Disponible en ligne: <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Prenatal-Development-How-Your-Baby-Grows-During-Pregnancy>. Consulté le 5 janvier 2016.

Adams, S.A., Matthews, C.E., Ebbeling, C.B., Moore, C.G., Cunningham, J.E., Fulton, J., and Hebert, J.R. (2005). The effect of social desirability and social approval on self-reports of physical activity. *Am J Epidemiol.* 161: 389-98.

Artaza, J.N., Bhasin, S., Magee, T.R., Reisz-Porszasz, S., Shen, R., Groome, N.P., Meerasahib, M.F., and Gonzalez-Cadavid, N.F. (2005). Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology.* 146: 3547-57.

Ashley-Martin, J. and Woolcott, C. (2014). Gestational weight gain and postpartum weight retention in a cohort of Nova Scotian women. *Matern Child Health J.* 18: 1927-35.

Aune, D., Saugstad, O.D., Henriksen, T., and Tonstad, S. (2014). Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 25: 331-43.

Avery, N.D., Stocking, K.D., Tranmer, J.E., Davies, G.A., and Wolfe, L.A. (1999). Fetal responses to maternal strength conditioning exercises in late gestation. *Can J Appl Physiol.* 24: 362-76.

Badon, S.E., Dyer, A.R., and Josefson, J.L. (2014). Gestational weight gain and neonatal adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study-North American region. *Obesity (Silver Spring).* 22: 1731-8.

Badon, S.E., Wander, P.L., Qiu, C., Miller, R.S., Williams, M.A., and Enquobahrie, D.A. (2016). Maternal Leisure Time Physical Activity and Infant Birth Size. *Epidemiology.* 27: 74-81.

Bae-Gartz, I., Janoschek, R., Kloppe, C.S., Vohlen, C., Roels, F., Oberthur, A., Alejandro Alcazar, M.A., Lippach, G., Muether, P.S., Dinger, K., Ferrari, N., Graf, C., Dotsch, J., and Hucklenbruch-Rother, E. (2016). Running Exercise in Obese Pregnancies Prevents IL-6 Trans-signaling in Male Offspring. *Med Sci Sports Exerc.* 48(5):829-38.

- Bain, E., Crane, M., Tieu, J., Han, S., Crowther, C.A., and Middleton, P. (2015). Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 4: CD010443.
- Bakalis, S., Stoilov, B., Akolekar, R., Poon, L.C., and Nicolaides, K.H. (2015). Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 45: 707-14.
- Barakat, R., Pelaez, M., Cordero, Y., Perales, M., Lopez, C., Coteron, J., and Mottola, M.F. (2015). Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia. *Randomized Clinical Trial. Am J Obstet Gynecol* 2015 doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.039.
- Barbour LA, Hernandez TL, Reynolds RM, et al. (2016). Striking differences in estimates of infant adiposity by new and old DXA software, PEAPOD and skin-folds at 2 weeks and 1 year of life. *Pediatr Obes.* 11:264-71.
- Barker, D.J. (2004). The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 93: 26-33.
- Barres, R., Osler, M.E., Yan, J., Rune, A., Fritz, T., Caidahl, K., Krook, A., and Zierath, J.R. (2009). Non-CpG methylation of the PGC-1alpha promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell Metab.* 10: 189-98.
- Barua, S. and Junaid, M.A. (2015). Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics.* 7: 85-102.
- Bauer, J. S., Noel, P. B., Vollhardt, C. et al. (2015). Accuracy and reproducibility of adipose tissue measurements in young infants by whole body magnetic resonance imaging. *PLoS ONE.* 10(2): e0117127.
- Bayer, O., Ensenauer, R., Nehring, I., and von Kries, R. (2014). Effects of trimester-specific and total gestational weight gain on children's anthropometrics. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14: 351.
- Bayol, S., Jones, D., Goldspink, G., and Stickland, N.C. (2004). The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. *Br J Nutr.* 91: 331-9.
- Bayol, S.A., Bruce, C.R., and Wadley, G.D. (2014). Growing healthy muscles to optimise metabolic health into adult life. *J Dev Orig Health Dis.* 5: 420-34.
- Bayol, S.A., Macharia, R., Farrington, S.J., Simbi, B.H., and Stickland, N.C. (2009). Evidence that a maternal "junk food" diet during pregnancy and lactation can reduce muscle force in offspring. *Eur J Nutr.* 48: 62-5.
- Bayol, S.A., Simbi, B.H., and Stickland, N.C. (2005). A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol.* 567: 951-61.
- Bell, R.J., Palma, S.M., and Lumley, J.M. (1995). The effect of vigorous exercise during pregnancy on birth-weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 35: 46-51.
- Berglund, S.K., Garcia-Valdes, L., Torres-Espinola, F.J., Segura, M.T., Martinez-Zaldivar, C., Aguilar, M.J., Agil, A., Lorente, J.A., Florido, J., Padilla, C., Altmae, S., Marcos, A., Lopez-Sabater, M.C., and Campoy, C. (2016). Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health.* 16(1): 207.

Bergmann, A., Zygmunt, M., and Clapp, J.F., 3rd (2004). Running throughout pregnancy: effect on placental villous vascular volume and cell proliferation. *Placenta*. 25: 694-8.

Bergvall, N., Iliadou, A., Johansson, S., de Faire, U., Kramer, M.S., Pawitan, Y., Pedersen, N.L., Lichtenstein, P., and Cnattingius, S. (2007). Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation*. 115: 2931-8.

Bernstein, I.M., Goran, M.I., Amini, S.B., and Catalano, P.M. (1997). Differential growth of fetal tissues during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 176: 28-32.

Berntsen, S., Richardsen, K.R., Morkrid, K., Sletner, L., Birkeland, K.I., and Jenum, A.K. (2014). Objectively recorded physical activity in early pregnancy: a multiethnic population-based study. *Scand J Med Sci Sports*. 24: 594-601.

Bessinger, R.C., McMurray, R.G., and Hackney, A.C. (2002). Substrate utilization and hormonal responses to moderate intensity exercise during pregnancy and after delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 186: 757-64.

Bgeginski, R., Almada, B.P., and Krueel, L.F. (2015). Fetal heart rate responses during maternal resistance exercise: a pilot study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 37: 133-9.

Bisson, M., Almeras, N., Dufresne, S.S., Robitaille, J., Rhéaume, C., Bujold, E., Frenette, J., Tremblay, A., and Marc, I. (2015). A 12-Week Exercise Program for Pregnant Women with Obesity to Improve Physical Activity Levels: An Open Randomised Preliminary Study. *PLoS One*. 10: e0137742.

Bisson, M., Almeras, N., Plaisance, J., Rhéaume, C., Bujold, E., Tremblay, A., and Marc, I. (2013). Maternal fitness at the onset of the second trimester of pregnancy: correlates and relationship with infant birth weight. *Pediatr Obes*. 8: 464-74.

Biswas, A., Oh, P.I., Faulkner, G.E., Bajaj, R.R., Silver, M.A., Mitchell, M.S., and Alter, D.A. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 162: 123-32.

Blair, S.N., Cheng, Y., and Holder, J.S. (2001). Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc*. 33: S379-99; discussion S419-20.

Blair, S.N., Kampert, J.B., Kohl, H.W., 3rd, Barlow, C.E., Macera, C.A., Paffenbarger, R.S., Jr., and Gibbons, L.W. (1996). Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 276: 205-10.

Blake-Lamb, T.L., Locks, L.M., Perkins, M.E., Woo Baidal, J.A., Cheng, E.R., and Taveras, E.M. (2016). Interventions for Childhood Obesity in the First 1,000 Days A Systematic Review. *Am J Prev Med*. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.010.

Boney, C.M., Verma, A., Tucker, R., and Vohr, B.R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 115: e290-6.

Borel, A.L., Nazare, J.A., Smith, J., Aschner, P., Barter, P., Van Gaal, L., Eng Tan, C., Wittchen, H.U., Matsuzawa, Y., Kadowaki, T., Ross, R., Brulle-Wohlhueter, C., Almeras, N., Haffner, S.M., Balkau, B., and Despres, J.P. (2015). Visceral, subcutaneous abdominal adiposity and liver fat content distribution in normal glucose tolerance, impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Int J Obes (Lond)*. 39(3):495-501.

Bouchard, C. and Rankinen, T. (2001). Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 33: S446-51; discussion S452-3.

Bouhours-Nouet, N., Dufresne, S., de Casson, F.B., Mathieu, E., Douay, O., Gatelais, F., Rouleau, S., and Coutant, R. (2008). High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care.* 31: 1031-6.

Boyle, K.E., Patinkin, Z.W., Shapiro, A.L., Baker, P.R., 2nd, Dabelea, D., and Friedman, J.E. (2016). Mesenchymal Stem Cells From Infants Born to Obese Mothers Exhibit Greater Potential for Adipogenesis: The Healthy Start BabyBUMP Project. *Diabetes.* 65: 647-59.

Brankston, G.N., Mitchell, B.F., Ryan, E.A., and Okun, N.B. (2004). Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 190: 188-93.

Breijl, L.M., Steegers-Theunissen, R.P., Briceno, D., and Hokken-Koelega, A.C. (2015). Maternal and Fetal Determinants of Neonatal Body Composition. *Horm Res Paediatr.* 84: 388-95.

Brenner, I.K., Wolfe, L.A., Monga, M., and McGrath, M.J. (1999). Physical conditioning effects on fetal heart rate responses to graded maternal exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 31: 792-9.

Brett, K.E., Ferraro, Z.M., Holcik, M., and Adamo, K.B. (2015). Prenatal physical activity and diet composition affect the expression of nutrient transporters and mTOR signaling molecules in the human placenta. *Placenta.* 36: 204-12.

Brett, K.E., Ferraro, Z.M., Yockell-Lelievre, J., Gruslin, A., and Adamo, K.B. (2014). Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 15: 16153-85.

Brown, L.D. (2014). Endocrine regulation of fetal skeletal muscle growth: impact on future metabolic health. *J Endocrinol.* 221: R13-29.

Brun, C.R., Shoemaker, J.K., Bocking, A., Hammond, J.A., Poole, M., and Mottola, M.F. (2011). Bed-rest exercise, activity restriction, and high-risk pregnancies: a feasibility study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 36: 577-82.

Butte N, Heinz C, Hopkinson J, Wong W, Shypailo R, Ellis K. (1999). Fat mass in infants and toddlers: comparability of total body water, total body potassium, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 29:184-9.

Campbell, C.G., Foster, R.C., Lanningham-Foster, L.M., and Smith, K.M. (2012). The modified obstetric metabolic equivalent (MET): finding a MET that fits in pregnancy. *J Dev Orig Health Dis.* 3: 159-65.

Campbell, M.K. and Mottola, M.F. (2001). Recreational exercise and occupational activity during pregnancy and birth weight: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 184: 403-8.

Carlsen, E.M., Renault, K.M., Jensen, R.B., Norgaard, K., Jensen, J.E., Nilas, L., Cortes, D., Michaelsen, K.F., and Pryds, O. (2015). The Association between Newborn Regional Body Composition and Cord Blood Concentrations of C-Peptide and Insulin-Like Growth Factor I. *PLoS One.* 10: e0121350.

Carlsen, E.M., Renault, K.M., Norgaard, K., Nilas, L., Jensen, J.E., Hyldstrup, L., Michaelsen, K.F., Cortes, D., and Pryds, O. (2014). Newborn regional body composition is influenced by maternal obesity, gestational weight gain and the birthweight standard score. *Acta Paediatr.* 103: 939-45.

- Carter, L.G., Lewis, K.N., Wilkerson, D.C., Tobia, C.M., Ngo Tenlep, S.Y., Shridas, P., Garcia-Cazarin, M.L., Wolff, G., Andrade, F.H., Charnigo, R.J., Esser, K.A., Egan, J.M., de Cabo, R., and Pearson, K.J. (2012). Perinatal exercise improves glucose homeostasis in adult offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 303: E1061-8.
- Carter, R.C., Jacobson, J.L., Sokol, R.J., Avison, M.J., and Jacobson, S.W. (2013a). Fetal alcohol-related growth restriction from birth through young adulthood and moderating effects of maternal prepregnancy weight. *Alcohol Clin Exp Res.* 37: 452-62.
- Carter, L.G., Qi, N.R., De Cabo, R., and Pearson, K.J. (2013b). Maternal exercise improves insulin sensitivity in mature rat offspring. *Med Sci Sports Exerc.* 45: 832-40.
- Catalano, P. and deMouzon, S.H. (2015). Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond).* 39: 642-9.
- Catalano, P.M., Drago, N.M., and Amini, S.B. (1995). Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol.* 172: 1459-63.
- Catalano, P.M., Farrell, K., Thomas, A., Huston-Presley, L., Mencin, P., de Mouzon, S.H., and Amini, S.B. (2009). Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr.* 90: 1303-13.
- Catalano, P.M., Thomas, A., Huston-Presley, L., and Amini, S.B. (2003). Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol.* 189: 1698-704.
- Catalano, P.M., Tyzbir, E.D., Wolfe, R.R., Calles, J., Roman, N.M., Amini, S.B., and Sims, E.A. (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol.* 264: E60-7.
- Chaddha, V., Simchen, M.J., Hornberger, L.K., Allen, V.M., Fallah, S., Coates, A.L., Roberts, A., Wilkes, D.L., Schneiderman-Walker, J., Jaeggi, E., and Kingdom, J.C. (2005). Fetal response to maternal exercise in pregnancies with uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 193: 995-9.
- Chandonnet, N., Saey, D., Almeras, N., and Marc, I. (2012). French Pregnancy Physical Activity Questionnaire compared with an accelerometer cut point to classify physical activity among pregnant obese women. *PLoS One.* 7: e38818.
- Chapman, A.B., Abraham, W.T., Zamudio, S., Coffin, C., Merouani, A., Young, D., Johnson, A., Osorio, F., Goldberg, C., Moore, L.G., Dahms, T., and Schrier, R.W. (1998). Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int.* 54: 2056-63.
- Chasan-Taber, L., Schmidt, M.D., Roberts, D.E., Hosmer, D., Markenson, G., and Freedson, P.S. (2004). Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc.* 36: 1750-60.
- Chase, N.L., Sui, X., Lee, D.C., and Blair, S.N. (2009). The association of cardiorespiratory fitness and physical activity with incidence of hypertension in men. *Am J Hypertens.* 22: 417-24.
- Chatzi, L., Mendez, M., Garcia, R., Roumeliotaki, T., Ibarluzea, J., Tardon, A., Amiano, P., Lertxundi, A., Iniguez, C., Vioque, J., Kogevinas, M., and Sunyer, J. (2012). Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *Br J Nutr.* 107: 135-45.

- Chiavaroli, V., Giannini, C., D'Adamo, E., de Giorgis, T., Chiarelli, F., and Mohn, A. (2009). Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics*. 124: 695-702.
- Chiolero, A., Bovet, P., and Paccaud, F. (2005). Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study. *Swiss Med Wkly*. 135: 525-30.
- Choi, J., Fukuoka, Y., and Lee, J.H. (2013). The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med*. 56: 351-64.
- Clapp, J.F., 3rd (2006). Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth. *Placenta*. 27: 527-34.
- Clapp, J.F., 3rd (1989). Oxygen consumption during treadmill exercise before, during, and after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 161: 1458-64.
- Clapp, J.F., 3rd (1996). Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *J Pediatr*. 129: 856-63.
- Clapp, J.F., 3rd (1998). Effect of dietary carbohydrate on the glucose and insulin response to mixed caloric intake and exercise in both nonpregnant and pregnant women. *Diabetes Care*. 21 Suppl 2: B107-12.
- Clapp, J.F., 3rd (2003). The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and feto-placental growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 110 Suppl 1: S80-5.
- Clapp, J.F., 3rd (2008). Long-term outcome after exercising throughout pregnancy: fitness and cardiovascular risk. *Am J Obstet Gynecol*. 199: 489 e1-6.
- Clapp, J.F., 3rd and Capeless, E.L. (1990). Neonatal morphometrics after endurance exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 163: 1805-11.
- Clapp, J.F., 3rd and Dickstein, S. (1984). Endurance exercise and pregnancy outcome. *Med Sci Sports Exerc*. 16: 556-62.
- Clapp, J.F., 3rd, Kim, H., Burciu, B., and Lopez, B. (2000). Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol*. 183: 1484-8.
- Clapp, J.F., 3rd, Kim, H., Burciu, B., Schmidt, S., Petry, K., and Lopez, B. (2002). Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol*. 186: 142-7.
- Clapp, J.F., 3rd, Seaward, B.L., Sleamaker, R.H., and Hiser, J. (1988). Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 159: 1456-60.
- Clapp, J.F., 3rd, Simonian, S., Lopez, B., Appleby-Wineberg, S., and Harcar-Sevcik, R. (1998). The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 178: 594-9.
- Clark, E.M., Ness, A.R., Bishop, N.J., and Tobias, J.H. (2006). Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 21: 1489-95.

- Cleal, J.K., Glazier, J.D., Ntani, G., Crozier, S.R., Day, P.E., Harvey, N.C., Robinson, S.M., Cooper, C., Godfrey, K.M., Hanson, M.A., and Lewis, R.M. (2011). Facilitated transporters mediate net efflux of amino acids to the fetus across the basal membrane of the placental syncytiotrophoblast. *J Physiol.* 589: 987-97.
- Colley, R.C., Garriguet, D., Janssen, I., Craig, C.L., Clarke, J., and Tremblay, M.S. (2011). Physical activity of Canadian adults: accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep.* 22: 7-14.
- Crume, T.L., Shapiro, A.L., Brinton, J.T., Glueck, D.H., Martinez, M., Kohn, M., Harrod, C., Friedman, J.E., and Dabelea, D. (2015). Maternal fuels and metabolic measures during pregnancy and neonatal body composition: the healthy start study. *J Clin Endocrinol Metab.* 100: 1672-80.
- Currie, S., Sinclair, M., Murphy, M.H., Madden, E., Dunwoody, L., and Liddle, D. (2013). Reducing the decline in physical activity during pregnancy: a systematic review of behaviour change interventions. *PLoS One.* 8: e66385.
- Davenport, M.H., Ruchat, S.M., Giroux, I., Sopper, M.M., and Mottola, M.F. (2013). Timing of excessive pregnancy-related weight gain and offspring adiposity at birth. *Obstet Gynecol.* 122: 255-61.
- Davies, G.A., Maxwell, C., McLeod, L., Gagnon, R., Basso, M., Bos, H., Delisle, M.F., Farine, D., Hudon, L., Menticoglou, S., Mundle, W., Murphy-Kaulbeck, L., Ouellet, A., Pressey, T., Roggensack, A., Leduc, D., Ballerman, C., Biringer, A., Duperron, L., Jones, D., Lee, L.S., Shepherd, D., and Wilson, K. (2010). Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 32: 165-73.
- Davies, G.A., Wolfe, L.A., Mottola, M.F., and MacKinnon, C. (2003). Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol.* 28: 330-41.
- Day, P.E., Ntani, G., Crozier, S.R., Mahon, P.A., Inskip, H.M., Cooper, C., Harvey, N.C., Godfrey, K.M., Hanson, M.A., Lewis, R.M., and Cleal, J.K. (2015). Maternal Factors Are Associated with the Expression of Placental Genes Involved in Amino Acid Metabolism and Transport. *PLoS One.* 10: e0143653.
- de Barros, M.C., Lopes, M.A., Francisco, R.P., Sapienza, A.D., and Zugaib, M. (2010). Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 203: 556 e1-6.
- de Oliveria Melo, A.S., Silva, J.L., Tavares, J.S., Barros, V.O., Leite, D.F., and Amorim, M.M. (2012). Effect of a physical exercise program during pregnancy on uteroplacental and fetal blood flow and fetal growth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 120: 302-10.
- Dean, S.V., Lassi, Z.S., Imam, A.M., and Bhutta, Z.A. (2014). Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health.* 11 Suppl 3: S3.
- Demerath, E. W. and Fields, D. A. (2014). Body composition assessment in the infant. *Am J Hum Biol.* 26(3): 291-304.
- Deputy, N.P., Sharma, A.J., Kim, S.Y., and Hinkle, S.N. (2015). Prevalence and characteristics associated with gestational weight gain adequacy. *Obstet Gynecol.* 125: 773-81.
- Desai, M., Jellyman, J.K., Han, G., Beall, M., Lane, R.H., and Ross, M.G. (2014). Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 211: 237 e1-237 e13.

- Dhaliwal, S.S., Welborn, T.A., and Howat, P.A. (2013). Recreational physical activity as an independent predictor of multivariable cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 8: e83435.
- Di Fabio, D.R., Blomme, C.K., Smith, K.M., Welk, G.J., and Campbell, C.G. (2015). Adherence to physical activity guidelines in mid-pregnancy does not reduce sedentary time: an observational study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 12: 27.
- DiPietro, L., Kohl, H.W., 3rd, Barlow, C.E., and Blair, S.N. (1998). Improvements in cardiorespiratory fitness attenuate age-related weight gain in healthy men and women: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 22: 55-62.
- Doctor, B.A., O'Riordan, M.A., Kirchner, H.L., Shah, D., and Hack, M. (2001). Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 185: 652-9.
- Dodd, J.M., Cramp, C., Sui, Z., Yelland, L.N., Deussen, A.R., Grivell, R.M., Moran, L.J., Crowther, C.A., Turnbull, D., McPhee, A.J., Wittert, G., Owens, J.A., and Robinson, J.S. (2014). The effects of antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight or obese on maternal diet and physical activity: the LIMIT randomised trial. *BMC Med*. 12: 161.
- Donahoo, W.T., Levine, J.A., and Melanson, E.L. (2004). Variability in energy expenditure and its components. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 7: 599-605.
- Duncan, G.E., Perri, M.G., Theriaque, D.W., Hutson, A.D., Eckel, R.H., and Stacpoole, P.W. (2003). Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*. 26: 557-62.
- Duncombe, D., Skouteris, H., Wertheim, E.H., Kelly, L., Fraser, V., and Paxton, S.J. (2006). Vigorous exercise and birth outcomes in a sample of recreational exercisers: a prospective study across pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 46: 288-92.
- Duncombe, D., Wertheim, E.H., Skouteris, H., Paxton, S.J., and Kelly, L. (2009). Factors related to exercise over the course of pregnancy including women's beliefs about the safety of exercise during pregnancy. *Midwifery*. 25: 430-8.
- Dzakpasu, S., Fahey, J., Kirby, R.S., Tough, S.C., Chalmers, B., Heaman, M.I., Bartholomew, S., Biringer, A., Darling, E.K., Lee, L.S., and McDonald, S.D. (2015). Contribution of prepregnancy body mass index and gestational weight gain to adverse neonatal outcomes: population attributable fractions for Canada. *BMC Pregnancy Childbirth*. 15: 21.
- Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Urlando A, Wong WW, Heird WC. (2007). Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr*. 85:90-5.
- Emmett, P.M., Jones, L.R., and Golding, J. (2015). Pregnancy diet and associated outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Nutr Rev*. 73 Suppl 3: 154-74.
- Eriksson, M., Tynelius, P., and Rasmussen, F. (2008). Associations of birthweight and infant growth with body composition at age 15--the COMPASS study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 22: 379-88.
- Erkkola, R.U., Pirhonen, J.P., and Kivijarvi, A.K. (1992). Flow velocity waveforms in uterine and umbilical arteries during submaximal bicycle exercise in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 79: 611-5.

Evenson, K.R., Barakat, R., Brown, W.J., Dargent-Molina, P., Haruna, M., Mikkelsen, E.M., Mottola, M.F., Owe, K.M., Rousham, E.K., and Yeo, S. (2014). Guidelines for Physical Activity during Pregnancy: Comparisons From Around the World. *Am J Lifestyle Med.* 8: 102-121.

Evenson, K.R. and Wen, F. (2010). National trends in self-reported physical activity and sedentary behaviors among pregnant women: NHANES 1999-2006. *Prev Med.* 50: 123-8.

Evenson, K.R. and Wen, F. (2011). Prevalence and correlates of objectively measured physical activity and sedentary behavior among US pregnant women. *Prev Med.* 53: 39-43.

Farrell, S.W., Kampert, J.B., Kohl, H.W., 3rd, Barlow, C.E., Macera, C.A., Paffenbarger, R.S., Jr., Gibbons, L.W., and Blair, S.N. (1998). Influences of cardiorespiratory fitness levels and other predictors on cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc.* 30: 899-905.

Farup, J., Kjolhede, T., Sorensen, H., Dalgas, U., Moller, A.B., Vestergaard, P.F., Ringgaard, S., Bojsen-Moller, J., and Vissing, K. (2012). Muscle morphological and strength adaptations to endurance vs. resistance training. *J Strength Cond Res.* 26: 398-407.

Ferraro, Z.M., Barrowman, N., Prud'homme, D., Walker, M., Wen, S.W., Rodger, M., and Adamo, K.B. (2012). Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 25: 538-542.

Fleten, C., Stigum, H., Magnus, P., and Nystad, W. (2010). Exercise during pregnancy, maternal prepregnancy body mass index, and birth weight. *Obstet Gynecol.* 115: 331-7.

Fowden, A.L., Forhead, A.J., Sferruzzi-Perri, A.N., Burton, G.J., and Vaughan, O.R. (2015). Review: Endocrine regulation of placental phenotype. *Placenta.* 36 Suppl 1: S50-9.

Freedson, P.S., Melanson, E., and Sirard, J. (1998). Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* 30: 777-81.

Friis, C.M., Qvigstad, E., Paasche Roland, M.C., Godang, K., Voldner, N., Bollerslev, J., and Henriksen, T. (2013). Newborn body fat: associations with maternal metabolic state and placental size. *PLoS One.* 8: e57467.

Frisk, V., Amsel, R., and Whyte, H.E. (2002). The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol.* 22: 565-93.

Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.M., Nieman, D.C., and Swain, D.P. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 43: 1334-59.

Gaston, A. and Vamos, C.A. (2013). Leisure-time physical activity patterns and correlates among pregnant women in ontario, Canada. *Matern Child Health J.* 17: 477-84.

Gill, J.M. and Cooper, A.R. (2008). Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sports Med.* 38: 807-24.

Glanemann, C., Loos, A., Gorret, N., Willis, L.B., O'Brien, X.M., Lessard, P.A., and Sinskey, A.J. (2003). Disparity between changes in mRNA abundance and enzyme activity in *Corynebacterium glutamicum*: implications for DNA microarray analysis. *Appl Microbiol Biotechnol.* 61: 61-8.

- Gluckman, P.D. and Pinal, C.S. (2003). Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J Nutr.* 133: 1741S-1746S.
- Godfrey, K., Walker-Bone, K., Robinson, S., Taylor, P., Shore, S., Wheeler, T., and Cooper, C. (2001). Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res.* 16: 1694-703.
- Goncalves, A.K., Dantas Florencio, G.L., Maisonnette de Atayde Silva, M.J., Cobucci, R.N., Giraldo, P.C., and Cote, N.M. (2014). Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *J Phys Act Health.* 11: 445-54.
- Goodpaster, B.H., Thaete, F.L., Simoneau, J.A., and Kelley, D.E. (1997). Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes.* 46: 1579-85.
- Gruenwald, P. (1966). Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. *Am J Obstet Gynecol.* 94: 1112-9.
- Guzman, C.A. and Caplan, R. (1970). Cardiorespiratory response to exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 108: 600-5.
- Hackett, G.A., Cohen-Overbeek, T., and Campbell, S. (1992). The effect of exercise on uteroplacental Doppler waveforms in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 79: 919-23.
- Hales, C.N. and Barker, D.J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 60: 5-20.
- Halse, R.E., Wallman, K.E., Dimmock, J.A., Newnham, J.P., and Guelfi, K.J. (2014a). Home-Based Exercise Improves Fitness and Exercise Attitude and Intention in GDM Women. *Med Sci Sports Exerc.*
- Halse, R.E., Wallman, K.E., Newnham, J.P., and Guelfi, K.J. (2014b). Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 46: 1702-9.
- HAPO Study Cooperative Research Group (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes.* 58: 453-9.
- Harrod, C.S., Chasan-Taber, L., Reynolds, R.M., Fingerlin, T.E., Glueck, D.H., Brinton, J.T., and Dabelea, D. (2014a). Physical activity in pregnancy and neonatal body composition: the Healthy Start study. *Obstet Gynecol.* 124: 257-64.
- Harrod, C.S., Reynolds, R.M., Chasan-Taber, L., Fingerlin, T.E., Glueck, D.H., Brinton, J.T., and Dabelea, D. (2014b). Quantity and timing of maternal prenatal smoking on neonatal body composition: the Healthy Start study. *J Pediatr.* 165: 707-12.
- Harvey, N.C., Javaid, M.K., Arden, N.K., Poole, J.R., Crozier, S.R., Robinson, S.M., Inskip, H.M., Godfrey, K.M., Dennison, E.M., and Cooper, C. (2010). Maternal predictors of neonatal bone size and geometry: the Southampton Women's Survey. *J Dev Orig Health Dis.* 1: 35-41.
- Haskell, W.L. (2012). Dose-Responses Issues in Physical Activity, Fitness, and Health, 2nd edition. In: C. Bouchard, S.N. Blair, and W.L. Haskell (Ed.), *Physical Activity and Health*, pp. 345-358. Champagne, IL: Human Kinetics, Inc.
- Hay, W.W., Jr. and Sparks, J.W. (1985). Placental, fetal, and neonatal carbohydrate metabolism. *Clin Obstet Gynecol.* 28: 473-85.

Hayes, L., Bell, R., Robson, S., and Poston, L. (2014). Association between physical activity in obese pregnant women and pregnancy outcomes: the UPBEAT pilot study. *Ann Nutr Metab.* 64: 239-46.

Hayes, L., McParlin, C., Kinnunen, T.I., Poston, L., Robson, S.C., and Bell, R. (2015). Change in level of physical activity during pregnancy in obese women: findings from the UPBEAT pilot trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 15: 52. doi: 10.1186/s12884-015-0479-2.

Hayward, C.E., Lean, S., Sibley, C.P., Jones, R.L., Wareing, M., Greenwood, S.L., and Dilworth, M.R. (2016). Placental Adaptation: What Can We Learn from Birthweight:Placental Weight Ratio? *Front Physiol.* 7: 28. doi: 10.3389/fphys.2016.00028.

Heenan, A.P., Wolfe, L.A., and Davies, G.A. (2001). Maximal exercise testing in late gestation: maternal responses. *Obstet Gynecol.* 97: 127-34.

Hegaard, H.K., Damm, P., Hedegaard, M., Henriksen, T.B., Ottesen, B., Dykes, A.K., and Kjaergaard, H. (2011). Sports and leisure time physical activity during pregnancy in nulliparous women. *Matern Child Health J.* 15: 806-13.

Hendelman, D., Miller, K., Baggett, C., Debold, E., and Freedson, P. (2000). Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field. *Med Sci Sports Exerc.* 32: S442-9.

Hillesund, E.R., Bere, E., Haugen, M., and Overby, N.C. (2014). Development of a New Nordic Diet score and its association with gestational weight gain and fetal growth - a study performed in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Public Health Nutr.* 17: 1909-18.

Hopkins, S.A., Baldi, J.C., Cutfield, W.S., McCowan, L., and Hofman, P.L. (2010). Exercise training in pregnancy reduces offspring size without changes in maternal insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 2080-8.

Hopkins, S.A., Baldi, J.C., Cutfield, W.S., McCowan, L., and Hofman, P.L. (2011). Effects of exercise training on maternal hormonal changes in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 74: 495-500.

Howe, L.D., Matijasevich, A., Tilling, K., Brion, M.J., Leary, S.D., Smith, G.D., and Lawlor, D.A. (2012). Maternal smoking during pregnancy and offspring trajectories of height and adiposity: comparing maternal and paternal associations. *Int J Epidemiol.* 41: 722-32.

Hui, A.L., Back, L., Ludwig, S., Gardiner, P., Sevenhuysen, G., Dean, H.J., Sellers, E., McGavock, J., Morris, M., Jiang, D., and Shen, G.X. (2014). Effects of lifestyle intervention on dietary intake, physical activity level, and gestational weight gain in pregnant women with different pre-pregnancy Body Mass Index in a randomized control trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14: 331.

Hull, H.R., Dinger, M.K., Knehans, A.W., Thompson, D.M., and Fields, D.A. (2008). Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol.* 198: 416 e1-6.

Ibanez, L., Lopez-Bermejo, A., Suarez, L., Marcos, M.V., Diaz, M., and de Zegher, F. (2008). Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 2079-83.

Inskip, H.M., Godfrey, K.M., Martin, H.J., Simmonds, S.J., Cooper, C., and Sayer, A.A. (2007). Size at birth and its relation to muscle strength in young adult women. *J Intern Med.* 262: 368-74.

Institute of Medicine (2009). *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines.* Washington, DC. National Academies Press.

IRNPQEO. Réseau intégré de recherche périnatale du Québec et de l'est de l'Ontario. Disponible en ligne : <http://www.irnpqeo.ca>. Consulté le 24 novembre 2014.

Jackson, M.R., Gott, P., Lye, S.J., Ritchie, J.W.K., and Clapp, J.F. (1995). The Effects of Maternal Aerobic Exercise on Human Placental Development - Placental Volumetric Composition and Surface-Areas. *Placenta*. 16: 179-191.

Jacobi, D., Charles, M.A., Tafflet, M., Lommez, A., Borys, J.M., and Oppert, J.M. (2009). Relationships of self-reported physical activity domains with accelerometry recordings in French adults. *Eur J Epidemiol*. 24: 171-9.

Jensen, D., Webb, K.A., and O'Donnell, D.E. (2010). The increased ventilatory response to exercise in pregnancy reflects alterations in the respiratory control systems ventilatory recruitment threshold for CO₂. *Respir Physiol Neurobiol*. 171: 75-82.

Jensen, G.M. and Moore, L.G. (1997). The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health*. 87: 1003-7.

Johns, D.J., Hartmann-Boyce, J., Jebb, S.A., and Aveyard, P. (2014). Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet*. 114: 1557-68.

Johnsen, S.L., Rasmussen, S., Wilsgaard, T., Sollien, R., and Kiserud, T. (2006). Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 85: 286-97.

Jukic, A.M., Evenson, K.R., Daniels, J.L., Herring, A.H., Wilcox, A.J., and Hartmann, K.E. (2012). A prospective study of the association between vigorous physical activity during pregnancy and length of gestation and birthweight. *Matern Child Health J*. 16: 1031-44.

Kadakia, R., Ma, M., and Josefson, J.L. (2016). Neonatal Adiposity Increases with Rising Cord Blood IGF-1 Levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*.

Kahn, S.E., Hull, R.L., and Utzschneider, K.M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 444: 840-6.

Karachaliou, M., Georgiou, V., Roumeliotaki, T., Chalkiadaki, G., Daraki, V., Koinaki, S., Dermitzaki, E., Sarri, K., Vassilaki, M., Kogevinas, M., Oken, E., and Chatzi, L. (2015). Association of trimester-specific gestational weight gain with fetal growth, offspring obesity, and cardiometabolic traits in early childhood. *Am J Obstet Gynecol*. 212: 502 e1-14.

Kardel, K.R. and Kase, T. (1998). Training in pregnant women: effects on fetal development and birth. *Am J Obstet Gynecol*. 178: 280-6.

Kasawara, K.T., Burgos, C.S., do Nascimento, S.L., Ferreira, N.O., Surita, F.G., and Pinto, E.S.J.L. (2013). Maternal and Perinatal Outcomes of Exercise in Pregnant Women with Chronic Hypertension and/or Previous Preeclampsia: A Randomized Controlled Trial. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013: 857047.

Keller, J.M. and Krohmer, J.S. (1968). Insulin transfer in the isolated human placenta. *Obstet Gynecol*. 32: 77-80.

- Khalil, A., Sodre, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., and Nicolaides, K.H. (2012). Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther.* 32: 231-8.
- Kong, K.L., Campbell, C.G., Foster, R.C., Peterson, A.D., and Lanningham-Foster, L. (2014). A pilot walking program promotes moderate-intensity physical activity during pregnancy. *Med Sci Sports Exerc.* 46: 462-71.
- Koontz, M.B., Gunzler, D.D., Presley, L., and Catalano, P.M. (2014). Longitudinal changes in infant body composition: association with childhood obesity. *Pediatr Obes.* 9: e141-4.
- Kramer, M.S. (1987). Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 65: 663-737.
- Kramer, M.S. and McDonald, S.W. (2006). Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD000180.
- Kramer, M.S., Platt, R.W., Wen, S.W., Joseph, K.S., Allen, A., Abrahamowicz, M., Blondel, B., and Breart, G. (2001). A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics.* 108: E35.
- Kulinski, J.P., Khera, A., Ayers, C.R., Das, S.R., de Lemos, J.A., Blair, S.N., and Berry, J.D. (2014). Association between cardiorespiratory fitness and accelerometer-derived physical activity and sedentary time in the general population. *Mayo Clin Proc.* 89: 1063-71.
- Kuzawa, C.W., Hallal, P.C., Adair, L., Bhargava, S.K., Fall, C.H., Lee, N., Norris, S.A., Osmond, C., Ramirez-Zea, M., Sachdev, H.S., Stein, A.D., and Victora, C.G. (2012). Birth weight, postnatal weight gain, and adult body composition in five low and middle income countries. *Am J Hum Biol.* 24: 5-13.
- Lackman, F., Capewell, V., Gagnon, R., and Richardson, B. (2001). Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 185: 674-82.
- Laitinen, J., Jaaskelainen, A., Hartikainen, A.L., Sovio, U., Vaarasmaki, M., Pouta, A., Kaakinen, M., and Jarvelin, M.R. (2012). Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: a prospective cohort study. *BJOG.* 119: 716-23.
- Laker, R.C., Lillard, T.S., Okutsu, M., Zhang, M., Hoehn, K.L., Connelly, J.J., and Yan, Z. (2014). Exercise prevents maternal high-fat diet-induced hypermethylation of the *pgc-1alpha* gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring. *Diabetes.* 63: 1605-11.
- Lassi, Z.S., Imam, A.M., Dean, S.V., and Bhutta, Z.A. (2014). Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health.* 11 Suppl 3: S6.
- Laughlin, M.H. and Roseguini, B. (2008). Mechanisms for exercise training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity: differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. *J Physiol Pharmacol.* 59 Suppl 7: 71-88.
- Lausman, A., Kingdom, J., Gagnon, R., Basso, M., Bos, H., Crane, J., Davies, G., Delisle, M.F., Hudon, L., Menticoglou, S., Mundle, W., Ouellet, A., Pressey, T., Pylypjuk, C., Roggensack, A., and Sanderson, F. (2013). Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 35: 741-57.

Lee, D.C., Sui, X., Church, T.S., Lavie, C.J., Jackson, A.S., and Blair, S.N. (2012). Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 59: 665-72.

Leiferman, J.A. and Evenson, K.R. (2003). The effect of regular leisure physical activity on birth outcomes. *Matern Child Health J.* 7: 59-64.

Leon-Garcia, S.M., Roeder, H.A., Nelson, K.K., Liao, X., Pizzo, D.P., Laurent, L.C., Parast, M.M., and LaCoursiere, D.Y. (2016). Maternal obesity and sex-specific differences in placental pathology. *Placenta.* 38: 33-40.

Lewis, R.M., Greenwood, S.L., Cleal, J.K., Crozier, S.R., Verrall, L., Inskip, H.M., Cameron, I.T., Cooper, C., Sibley, C.P., Hanson, M.A., and Godfrey, K.M. (2010). Maternal muscle mass may influence system A activity in human placenta. *Placenta.* 31: 418-22.

Liang, H. and Ward, W.F. (2006). PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ.* 30: 145-51.

Llewellyn, A., Simmonds, M., Owen, C.G., and Woolacott, N. (2016). Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 17: 56-67.

Lo, H.C., Tsao, L.Y., Hsu, W.Y., Chen, H.N., Yu, W.K., and Chi, C.Y. (2002). Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition.* 18: 604-8.

Lopez-Jaramillo, P., Gomez-Arbelaez, D., Lopez-Lopez, J., Lopez-Lopez, C., Martinez-Ortega, J., Gomez-Rodriguez, A., and Triana-Cubillos, S. (2014). The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 18: 37-45.

Lynch, K.E., Landsbaugh, J.R., Whitcomb, B.W., Pekow, P., Markenson, G., and Chasan-Taber, L. (2012). Physical activity of pregnant Hispanic women. *Am J Prev Med.* 43: 434-9.

Maier, T., Guell, M., and Serrano, L. (2009). Correlation of mRNA and protein in complex biological samples. *FEBS Lett.* 583: 3966-73.

Maloni, J.A. (2011). Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 6: 385-393.

Manders, M.A., Sonder, G.J., Mulder, E.J., and Visser, G.H. (1997). The effects of maternal exercise on fetal heart rate and movement patterns. *Early Hum Dev.* 48: 237-47.

Margerison-Zilko, C.E., Shrimali, B.P., Eskenazi, B., Lahiff, M., Lindquist, A.R., and Abrams, B.F. (2012). Trimester of maternal gestational weight gain and offspring body weight at birth and age five. *Matern Child Health J.* 16: 1215-23.

Matthew, C.E. (2005). Calibration of accelerometer output for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 37: S512-22.

Mattran, K., Mudd, L.M., Rudey, R.A., and Kelly, J.S. (2011). Leisure-time physical activity during pregnancy and offspring size at 18 to 24 months. *J Phys Act Health.* 8: 655-62.

Mayberry, L.J., Smith, M., and Gill, P. (1992). Effect of exercise on uterine activity in the patient in preterm labor. *J Perinatol.* 12: 354-8.

- McAuley, P.A. and Blair, S.N. (2011). Obesity paradoxes. *J Sports Sci.* 29: 773-82.
- McClure, C.K., Catov, J.M., Ness, R., and Bodnar, L.M. (2013). Associations between gestational weight gain and BMI, abdominal adiposity, and traditional measures of cardiometabolic risk in mothers 8 y postpartum. *Am J Clin Nutr.* 98: 1218-25.
- McCullough, L.E., Mendez, M.A., Miller, E.E., Murtha, A.P., Murphy, S.K., and Hoyo, C. (2015). Associations between prenatal physical activity, birth weight, and DNA methylation at genomically imprinted domains in a multiethnic newborn cohort. *Epigenetics.* 10: 597-606.
- McParlin, C., Robson, S.C., Tennant, P.W., Besson, H., Rankin, J., Adamson, A.J., Pearce, M.S., and Bell, R. (2010). Objectively measured physical activity during pregnancy: a study in obese and overweight women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 10: 76.
- McPherson, N.O., Owens, J.A., Fullston, T., and Lane, M. (2015). Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 308: E805-21.
- Meher, S. and Duley, L. (2006). Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* CD005942.
- Melamed, N., Meizner, I., Mashiach, R., Wiznitzer, A., Glezerman, M., and Yogev, Y. (2013). Fetal sex and intrauterine growth patterns. *J Ultrasound Med.* 32: 35-43.
- Mendola, P., Mumford, S.L., Mannisto, T.I., Holston, A., Reddy, U.M., and Laughon, S.K. (2015). Controlled direct effects of preeclampsia on neonatal health after accounting for mediation by preterm birth. *Epidemiology.* 26: 17-26.
- Metzger, B.E., Lowe, L.P., Dyer, A.R., Trimble, E.R., Chaovarindr, U., Coustan, D.R., Hadden, D.R., McCance, D.R., Hod, M., McIntyre, H.D., Oats, J.J., Persson, B., Rogers, M.S., and Sacks, D.A. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 358: 1991-2002.
- Meyer, M.B. (1978). How does maternal smoking affect birth weight and maternal weight gain? Evidence from the Ontario Perinatal Mortality Study. *Am J Obstet Gynecol.* 131: 888-93.
- Milanovic, Z., Sporis, G., and Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Med.* 45: 1469-81.
- Modi, N., Murgasova, D., Ruager-Martin, R., Thomas, E.L., Hyde, M.J., Gale, C., Santhakumaran, S., Dore, C.J., Alavi, A., and Bell, J.D. (2011). The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. *Pediatr Res.* 70: 287-91.
- Moses, R.G., Barker, M., Winter, M., Petocz, P., and Brand-Miller, J.C. (2009). Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care.* 32: 996-1000.
- Moses, R.G., Luebcke, M., Davis, W.S., Coleman, K.J., Tapsell, L.C., Petocz, P., and Brand-Miller, J.C. (2006). Effect of a low-glycemic-index diet during pregnancy on obstetric outcomes. *Am J Clin Nutr.* 84: 807-12.

- Mourtakos, S.P., Tambalis, K.D., Panagiotakos, D.B., Antonogeorgos, G., Arnaoutis, G., Karteroliotis, K., and Sidossis, L.S. (2015). Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC Pregnancy Childbirth*. 15: 66.
- Mudd, L.M., Holzman, C.B., and Evans, R.W. (2015). Maternal mid-pregnancy lipids and birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 94: 852-60.
- Muktabhant, B., Lawrie, T.A., Lumbiganon, P., and Laopaiboon, M. (2015). Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 6: CD007145.
- Murashov, A.K., Pak, E.S., Koury, M., Ajmera, A., Jeyakumar, M., Parker, M., Williams, O., Ding, J., Walters, D., and Neuffer, P.D. (2016). Paternal long-term exercise programs offspring for low energy expenditure and increased risk for obesity in mice. *FASEB J*. 30: 775-84.
- Murphy, V.E., Smith, R., Giles, W.B., and Clifton, V.L. (2006). Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*. 27: 141-69.
- Naître et grandir (2014). Grossesse. Fondation Lucie et André Chagnon. Disponible en ligne : <http://naitreetgrandir.com/fr/grossesse>. Consulté le 5 janvier 2016.
- Nascimento, S.L., Surita, F.G., Parpinelli, M.A., Siani, S., and Pinto e Silva, J.L. (2011). The effect of an antenatal physical exercise programme on maternal/perinatal outcomes and quality of life in overweight and obese pregnant women: a randomised clinical trial. *BJOG*. 118: 1455-63.
- Nesler, C.L., Hassett, S.L., Cary, S., and Brooke, J. (1988). Effects of supine exercise on fetal heart rate in the second and third trimesters. *Am J Perinatol*. 5: 159-63.
- Norris, T., Johnson, W., Farrar, D., Tuffnell, D., Wright, J., and Cameron, N. (2015). Small-for-gestational age and large-for-gestational age thresholds to predict infants at risk of adverse delivery and neonatal outcomes: are current charts adequate? An observational study from the Born in Bradford cohort. *BMJ Open*. 5: e006743.
- Norton, K., Norton, L., and Sadgrove, D. (2010). Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport*. 13: 496-502.
- O'Connor, P.J., Poudevigne, M.S., Cress, M.E., Motl, R.W., and Clapp, J.F., 3rd (2011). Safety and efficacy of supervised strength training adopted in pregnancy. *J Phys Act Health*. 8: 309-20.
- Oken, E., Levitan, E.B., and Gillman, M.W. (2008). Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 32: 201-10.
- Olhager, E. and Forsum, E. (2006). Assessment of total body fat using the skinfold technique in full-term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 95(1): 21-28.
- Ong, K.K. and Dunger, D.B. (2004). Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 151 Suppl 3: U131-9.
- Ong, M.J., Guelfi, K.J., Hunter, T., Wallman, K.E., Fournier, P.A., and Newnham, J.P. (2009). Supervised home-based exercise may attenuate the decline of glucose tolerance in obese pregnant women. *Diabetes Metab*. 35: 418-21.

Oostdam, N., van Poppel, M.N.M., Wouters, M., Eekhoff, E.M.W., Bekedam, D.J., Kuchenbecker, W.K.H., Quartero, H.W.P., Heres, M.H.B., and van Mechelen, W. (2012). No effect of the FitFor2 exercise programme on blood glucose, insulin sensitivity, and birthweight in pregnant women who were overweight and at risk for gestational diabetes: results of a randomised controlled trial. *BJOG*. 119: 1098-1107.

Ortega, F.B., Labayen, I., Ruiz, J.R., Martin-Matillas, M., Vicente-Rodriguez, G., Redondo, C., Warnberg, J., Gutierrez, A., Sjoström, M., Castillo, M.J., and Moreno, L.A. (2009). Are muscular and cardiovascular fitness partially programmed at birth? Role of body composition. *J Pediatr*. 154: 61-66 e1.

Osterdal, M.L., Strom, M., Klemmensen, A.K., Knudsen, V.K., Juhl, M., Halldorsson, T.I., Nybo Andersen, A.M., Magnus, P., and Olsen, S.F. (2009). Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against pre-eclampsia? Prospective cohort in Danish women. *BJOG*. 116: 98-107.

Oteng-Ntim, E. and Doyle, P. (2012a). Maternal outcomes in obese pregnancies. In: M.W. Gillman and L. Poston (Ed.), *Maternal Obesity*, pp. 35-44. Cambridge: Cambridge University Press.

Oteng-Ntim, E., Varma, R., Croker, H., Poston, L., and Doyle, P. (2012b). Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 10.

Owe, K.M., Nystad, W., and Bo, K. (2009). Correlates of regular exercise during pregnancy: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Scand J Med Sci Sports*. 19: 637-45.

Owen, P., Donnet, M.L., Ogston, S.A., Christie, A.D., Howie, P.W., and Patel, N.B. (1996). Standards for ultrasound fetal growth velocity. *Br J Obstet Gynaecol*. 103: 60-9.

Padilla, J., Simmons, G.H., Bender, S.B., Arce-Esquivel, A.A., Whyte, J.J., and Laughlin, M.H. (2011). Vascular effects of exercise: endothelial adaptations beyond active muscle beds. *Physiology (Bethesda)*. 26: 132-45.

Papageorghiou, A.T., Ohuma, E.O., Altman, D.G., Todros, T., Cheikh Ismail, L., Lambert, A., Jaffer, Y.A., Bertino, E., Gravett, M.G., Purwar, M., Noble, J.A., Pang, R., Victora, C.G., Barros, F.C., Carvalho, M., Salomon, L.J., Bhutta, Z.A., Kennedy, S.H., and Villar, J. (2014). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 384: 869-79.

Pedersen, J. (1952). Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Ugeskr Laeger*. 114: 685.

Penttinen, J. and Erkkola, R. (1997). Pregnancy in endurance athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 7: 226-8.

Picaud JC, Rigo J, Nyamugabo K, Milet J, Senterre J. (1996). Evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry for body-composition assessment in piglets and term human neonates. *Am J Clin Nutr*. 63:157-63.

Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D., Moorman, M.A., Simonetti, D.W., Craig, S., and Marshak, D.R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 284: 143-7.

Pivarnik, J.M., Mauer, M.B., Ayres, N.A., Kirshon, B., Dildy, G.A., and Cotton, D.B. (1994). Effects of chronic exercise on blood volume expansion and hematologic indices during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 83: 265-9.

- Pivarnik, J.M., Mudd, L.M., White, E.E., Schlaff, R.A., and Peyer, K.L. (2014). Physical activity during pregnancy and offspring characteristics at 8-10 years. *J Sports Med Phys Fitness*. 54: 672-9.
- Pomeroy, J., Renstrom, F., Gradmark, A.M., Mogren, I., Persson, M., Bluck, L., Wright, A., Kahn, S.E., Domellof, M., and Franks, P.W. (2013). Maternal physical activity and insulin action in pregnancy and their relationships with infant body composition. *Diabetes Care*. 36: 267-9.
- Poston, L., Bell, R., Croker, H., Flynn, A.C., Godfrey, K.M., Goff, L., Hayes, L., Khazaezadeh, N., Nelson, S.M., Oteng-Ntim, E., Pasupathy, D., Patel, N., Robson, S.C., Sandall, J., Sanders, T.A., Sattar, N., Seed, P.T., Wardle, J., Whitworth, M.K., and Briley, A.L. (2015). Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 3: 767-77.
- Poudevigne, M.S. and O'Connor, P.J. (2006). A review of physical activity patterns in pregnant women and their relationship to psychological health. *Sports Med*. 36: 19-38.
- Raipuria, M., Bahari, H., and Morris, M.J. (2015). Effects of maternal diet and exercise during pregnancy on glucose metabolism in skeletal muscle and fat of weanling rats. *PLoS One*. 10: e0120980.
- Rayne, J. and Crawford, G.N. (1975). Increase in fibre numbers of the rat pterygoid muscles during postnatal growth. *J Anat*. 119: 347-57.
- Redman, C.W., Sargent, I.L., and Staff, A.C. (2014). IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of pre-eclampsia? *Placenta*. 35 Suppl: S20-5.
- Renault, K., Norgaard, K., Andreasen, K.R., Secher, N.J., and Nilas, L. (2010). Physical activity during pregnancy in obese and normal-weight women as assessed by pedometer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 89: 956-61.
- Renault, K., Norgaard, K., Secher, N.J., Andreasen, K.R., Baldur-Felskov, B., and Nilas, L. (2012). Physical activity during pregnancy in normal-weight and obese women: compliance using pedometer assessment. *J Obstet Gynaecol*. 32: 430-3.
- Renault, K.M., Norgaard, K., Nilas, L., Carlsen, E.M., Cortes, D., Pryds, O., and Secher, N.J. (2014). The Treatment of Obese Pregnant Women (TOP) study: a randomized controlled trial of the effect of physical activity intervention assessed by pedometer with or without dietary intervention in obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 210: 134 e1-9.
- Rh eaume, C., Arsenault, B.J., Despr es, J.P., Faha, Boekholdt, S.M., Wareham, N.J., Khaw, K.T., and Chir, M. (2014). Impact of abdominal obesity and systemic hypertension on risk of coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk Population Study. *J Hypertens*. 32: 2224-30; discussion 2230.
- Richter, E.A. and Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 93: 993-1017.
- Ridgway, C.L., Ong, K.K., Tammelin, T., Sharp, S.J., Ekelund, U., and Jarvelin, M.R. (2009). Birth size, infant weight gain, and motor development influence adult physical performance. *Med Sci Sports Exerc*. 41: 1212-21.
- Rizzoli, R. (2014). Nutritional aspects of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 28: 795-808.

Robsahm, T.E., Aagnes, B., Hjartaker, A., Langseth, H., Bray, F.I., and Larsen, I.K. (2013). Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev.* 22: 492-505.

Roggero P, Gianni ML, Amato O, Agosti M, Fumagalli M, Mosca F. (2007). Measuring the body composition of preterm and term neonates: from research to clinical applications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 45 Suppl 3:S159-62.

Rong, K., Yu, K., Han, X., Szeto, I.M., Qin, X., Wang, J., Ning, Y., Wang, P., and Ma, D. (2015). Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr.* 18: 2172-82.

Ruchat, S.M., Davenport, M.H., Giroux, I., Hillier, M., Batada, A., Sopper, M.M., Hammond, J.A., and Mottola, M. (2012a). Walking program of low or vigorous intensity during pregnancy confers an aerobic benefit. *Int J Sports Med.* 33: 661-6.

Ruchat, S.M., Davenport, M.H., Giroux, I., Hillier, M., Batada, A., Sopper, M.M., McManus, R., Hammond, J.A., and Mottola, M.F. (2012b). Effect of exercise intensity and duration on capillary glucose responses in pregnant women at low and high risk for gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 28: 669-78.

Russo, L.M., Nobles, C., Ertel, K.A., Chasan-Taber, L., and Whitcomb, B.W. (2015). Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 125: 576-82.

Sady, M.A., Haydon, B.B., Sady, S.P., Carpenter, M.W., Thompson, P.D., and Coustan, D.R. (1990). Cardiovascular response to maximal cycle exercise during pregnancy and at two and seven months post partum. *Am J Obstet Gynecol.* 162: 1181-5.

Sagedal, L.R., Overby, N.C., Bere, E., Torstveit, M.K., Lohne-Seiler, H., Smastuen, M., Hillesund, E.R., Henriksen, T., and Vistad, I. (2016). Lifestyle intervention to limit gestational weight gain: the Norwegian Fit for Delivery randomised controlled trial. *BJOG.*

Salavati, N., Sovio, U., Mayo, R.P., Charnock-Jones, D.S., and Smith, G.C. (2016). The relationship between human placental morphometry and ultrasonic measurements of utero-placental blood flow and fetal growth. *Placenta.* 38: 41-8.

Salvesen, K.A., Hem, E., and Sundgot-Borgen, J. (2012). Fetal wellbeing may be compromised during strenuous exercise among pregnant elite athletes. *Br J Sports Med.* 46: 279-83.

Sanabria-Martinez, G., Garcia-Hermoso, A., Poyatos-Leon, R., Alvarez-Bueno, C., Sanchez-Lopez, M., and Martinez-Vizcaino, V. (2015a). Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG.* 122: 1167-74.

Sanabria-Martinez, G., Garcia-Hermoso, A., Poyatos-Leon, R., Gonzalez-Garcia, A., Sanchez-Lopez, M., and Martinez-Vizcaino, V. (2015b). Effects of Exercise-Based Interventions on Neonatal Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Health Promot.* 2015 May 14 DOI: 10.4278/ajhp.140718-LIT-351.

Schmid, D., Behrens, G., Keimling, M., Jochem, C., Ricci, C., and Leitzmann, M. (2015). A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol.* 30: 397-412.

Schneider, H. (2011). Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 178: 51-8.

Schou Andersen, C., Juhl, M., Gamborg, M., Sorensen, T.I., and Nohr, E.A. (2012). Maternal Recreational Exercise during Pregnancy in relation to Children's BMI at 7 Years of Age. *Int J Pediatr.* 2012: 920583.

Schwarzler, P., Bland, J.M., Holden, D., Campbell, S., and Ville, Y. (2004). Sex-specific antenatal reference growth charts for uncomplicated singleton pregnancies at 15-40 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 23: 23-9.

Sewell, M.F., Huston-Presley, L., Super, D.M., and Catalano, P. (2006). Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 195: 1100-3.

Shang, Y., Zhang, C., Wang, S., Xiong, F., Zhao, C., Peng, F., Feng, S., Yu, M., Li, M., and Zhang, Y. (2007). Activated beta-catenin induces myogenesis and inhibits adipogenesis in BM-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy.* 9: 667-81.

Shankar, K., Harrell, A., Liu, X., Gilchrist, J.M., Ronis, M.J., and Badger, T.M. (2008). Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 294: R528-38.

Shankar, K., Kang, P., Harrell, A., Zhong, Y., Marecki, J.C., Ronis, M.J., and Badger, T.M. (2010). Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. *Endocrinology.* 151: 2577-89.

Shi, Y., De Groh, M., and Morrison, H. (2013). Perinatal and early childhood factors for overweight and obesity in young canadian children. *Canadian Journal of Public Health.* 104: e69-74.

Shortreed, S.M., Peeters, A., and Forbes, A.B. (2013). Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart.* 99: 649-54.

Siega-Riz, A.M., Viswanathan, M., Moos, M.K., Deierlein, A., Mumford, S., Knaack, J., Thieda, P., Lux, L.J., and Lohr, K.N. (2009). A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol.* 201: 339 e1-14.

Simmonds, M., Llewellyn, A., Owen, C.G., and Woolacott, N. (2016). Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 17(2):95-107.

Singh, S., Edakkanambeth Varayil, J., Devanna, S., Murad, M.H., and Iyer, P.G. (2014). Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 7: 12-22.

Singhal, A., Wells, J., Cole, T.J., Fewtrell, M., and Lucas, A. (2003). Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr.* 77: 726-30.

Skilton, M.R., Siitonen, N., Wurtz, P., Viikari, J.S., Juonala, M., Seppala, I., Laitinen, T., Lehtimaki, T., Taittonen, L., Kahonen, M., Celermajer, D.S., and Raitakari, O.T. (2014). High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34: 1064-8.

Skilton, M.R., Viikari, J.S., Juonala, M., Laitinen, T., Lehtimaki, T., Taittonen, L., Kahonen, M., Celermajer, D.S., and Raitakari, O.T. (2011). Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31: 2975-81.

Smith, K.M. and Campbell, C.G. (2013). Physical activity during pregnancy: impact of applying different physical activity guidelines. *J Pregnancy*. 2013: 165617.

Société canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE) (2015). X-AAP pour les femmes enceintes: Évaluation médicale de l'aptitude à l'activité physique. Disponible en ligne : <http://www.csep.ca/CMFiles/publications/parq/x-aapenceintes.pdf>. Consulté le 20 décembre 2015.

Soto, E. and Bahado-Singh, R. (2013). Fetal abnormal growth associated with substance abuse. *Clin Obstet Gynecol*. 56: 142-53.

Soultanakis, H.N., Artal, R., and Wiswell, R.A. (1996). Prolonged exercise in pregnancy: glucose homeostasis, ventilatory and cardiovascular responses. *Semin Perinatol*. 20: 315-27.

Sparano, S., Ahrens, W., De Henauw, S., Marild, S., Molnar, D., Moreno, L.A., Suling, M., Tornaritis, M., Veidebaum, T., Siani, A., and Russo, P. (2013). Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study. *Matern Child Health J*. 17: 1373-81.

Sparks, J.W. (1984). Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol*. 8: 74-93.

Specker, B., Thiex, N.W., and Sudhagoni, R.G. (2015). Does Exercise Influence Pediatric Bone? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res*. 473: 3658-72.

Srikanthan, P. and Karlamangla, A.S. (2011). Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 96: 2898-903.

Starling, A.P., Brinton, J.T., Glueck, D.H., Shapiro, A.L., Harrod, C.S., Lynch, A.M., Siega-Riz, A.M., and Dabelea, D. (2015). Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr*. 101: 302-9.

Statistique Canada (2005). Tableau 105-2002 - Indice de masse corporelle (IMC) mesuré chez les enfants, selon le groupe d'âge et le sexe, population à domicile de 2 à 17 ans excluant les femmes enceintes, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes cycle 2.2.

Statistique Canada (2010). Tableau 102-4304 - Indicateurs reliés à la naissance (faible poids et poids élevé à la naissance, petit et gros pour l'âge gestationnel, naissances prématurées), Canada, 2005-2007, CANSIM.

Sterne, J.A., White, I.R., Carlin, J.B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M.G., Wood, A.M., and Carpenter, J.R. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 338: b2393.

Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., and Judek, S. (2012). Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 117: 100-11.

Stiegler, P. and Cunliffe, A. (2006). The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med*. 36: 239-62.

Stuart, A., Amer-Wahlin, I., Persson, J., and Kallen, K. (2013). Long-term cardiovascular risk in relation to birth weight and exposure to maternal diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*. 168: 2653-7.

Swartz, A.M., Strath, S.J., Bassett, D.R., Jr., O'Brien, W.L., King, G.A., and Ainsworth, B.E. (2000). Estimation of energy expenditure using CSA accelerometers at hip and wrist sites. *Med Sci Sports Exerc*. 32: S450-6.

- Sweet, S.N. and Fortier, M.S. (2010). Improving physical activity and dietary behaviours with single or multiple health behaviour interventions? A synthesis of meta-analyses and reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 7: 1720-43.
- Szymanski, L.M. and Satin, A.J. (2012a). Exercise During Pregnancy Fetal Responses to Current Public Health Guidelines. *Obstetrics and Gynecology*. 119: 603-610.
- Szymanski, L.M. and Satin, A.J. (2012b). Strenuous exercise during pregnancy: is there a limit? *Am J Obstet Gynecol*. 207: 179 e1-6.
- Tafari, N., Naeye, R.L., and Gobezie, A. (1980). Effects of maternal undernutrition and heavy physical work during pregnancy on birth weight. *Br J Obstet Gynaecol*. 87: 222-6.
- Tanvig, M., Vinter, C.A., Jorgensen, J.S., Wehberg, S., Ovesen, P.G., Lamont, R.F., Beck-Nielsen, H., Christesen, H.T., and Jensen, D.M. (2014). Anthropometrics and body composition by dual energy X-ray in children of obese women: a follow-up of a randomized controlled trial (the Lifestyle in Pregnancy and Offspring [LiPO] study). *PLoS One*. 9: e89590.
- Teychenne, M., Ball, K., and Salmon, J. (2008). Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. *Prev Med*. 46: 397-411.
- Thaler, I., Manor, D., Itskovitz, J., Rottem, S., Levit, N., Timor-Tritsch, I., and Brandes, J.M. (1990). Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 162: 121-5.
- Thangaratinam, S., Rogozinska, E., Jolly, K., Glinkowski, S., Roseboom, T., Tomlinson, J.W., Kunz, R., Mol, B.W., Coomarasamy, A., and Khan, K.S. (2012). Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 344: e2088.
- Thompson FE, Kirkpatrick SI, Subar AF, et al. (2015). The National Cancer Institute's Dietary Assessment Primer: A Resource for Diet Research. *J Acad Nutr Diet*. 115:1986-95.
- To, W.W. and Wong, M.W. (2012). Bone mineral density changes during pregnancy in actively exercising women as measured by quantitative ultrasound. *Arch Gynecol Obstet*. 286: 357-63.
- Tobias, J.H., Steer, C.D., Emmett, P.M., Tonkin, R.J., Cooper, C., and Ness, A.R. (2005). Bone mass in childhood is related to maternal diet in pregnancy. *Osteoporos Int*. 16: 1731-41.
- Tomiyama, A.J., Hunger, J.M., Nguyen-Cuu, J., and Wells, C. (2016). Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005-2012. *Int J Obes (Lond)*.
- Tong, J.F., Yan, X., Zhu, M.J., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W., and Du, M. (2009). Maternal obesity downregulates myogenesis and beta-catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 296: E917-24.
- Toro-Ramos T, Paley C, Pi-Sunyer FX, Gallagher D. (2015). Body composition during fetal development and infancy through the age of 5 years. *Eur J Clin Nutr*. 69:1279-89.
- Touwslager, R.N., Gielen, M., Tan, F.E., Mulder, A.L., Gerver, W.J., Zimmermann, L.J., Houben, A.J., Zeegers, M.P., Derom, C., Vlietinck, R., Maes, H.H., Stehouwer, C.D., and Thomis, M. (2013). Genetic, maternal and placental factors in the association between birth weight and physical fitness: a longitudinal twin study. *PLoS One*. 8: e76423.

Troiano, R.P., Berrigan, D., Dodd, K.W., Masse, L.C., Tilert, T., and McDowell, M. (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* 40: 181-8.

Tsoi, E., Shaikh, H., Robinson, S., and Teoh, T.G. (2010). Obesity in pregnancy: a major healthcare issue. *Postgrad Med J.* 86: 617-23.

Ueno, H., Yamaguchi, H., Mizuta, M., and Nakazato, M. (2008). The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 145: 12-6.

U.S. Department of Health and Human Services (2008). *Physical Activity Guidelines for Americans.* Washington, DC. 76 pages.

U.S. Department of Health and Human Services (2010). Stages of pregnancy. Office of Women's Health, U.S. Disponible en ligne: <http://www.womenshealth.gov/pregnancy/you-are-pregnant/stages-of-pregnancy.html>. Consulté le 5 janvier 2016.

U.S. National Library of Medicine. (2013). Fetal development. MedlinePlus. Disponible en ligne : <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002398.htm>. Consulté le 5 janvier 2016.

van der Wijden, C.L., Delemarre-van de Waal, H.A., van Mechelen, W., and van Poppel, M.N. (2014). The relationship between moderate-to-vigorous intensity physical activity and insulin resistance, insulin-like growth factor (IGF-1)-system 1, leptin and weight change in healthy women during pregnancy and after delivery. *Clin Endocrinol (Oxf).*

van Poppel, M.N., Oostdam, N., Eekhoff, M.E., Wouters, M.G., van Mechelen, W., and Catalano, P.M. (2013). Longitudinal relationship of physical activity with insulin sensitivity in overweight and obese pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 2929-35.

Vatten, L.J., Nilsen, S.T., Odegard, R.A., Romundstad, P.R., and Austgulen, R. (2002). Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics.* 109: 1131-5.

Verkauskiene, R., Beltrand, J., Claris, O., Chevenne, D., Deghmoun, S., Dorgeret, S., Alison, M., Gaucherand, P., Sibony, O., and Levy-Marchal, C. (2007). Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 157: 605-12.

Villar, J. and Belizan, J.M. (1982). The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 37: 499-506.

Villar, J., Papageorgiou, A.T., Pang, R., Ohuma, E.O., Cheikh Ismail, L., Barros, F.C., Lambert, A., Carvalho, M., Jaffer, Y.A., Bertino, E., Gravett, M.G., Altman, D.G., Purwar, M., Frederick, I.O., Noble, J.A., Victora, C.G., Bhutta, Z.A., and Kennedy, S.H. (2014). The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2: 781-92.

Vinter, C.A., Jensen, D.M., Ovesen, P., Beck-Nielsen, H., and Jorgensen, J.S. (2011). The LiP (Lifestyle in Pregnancy) Study A randomized controlled trial of lifestyle intervention in 360 obese pregnant women. *Diabetes Care.* 34: 2502-2507.

Vinturache, A., Moledina, N., McDonald, S., Slater, D., and Tough, S. (2014). Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14: 422.

Ward LC, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B. (2013). Assessing early growth and adiposity: report from an EarlyNutrition Academy workshop. *Ann Nutr Metab.* 63:120-30.

Wasinski, F., Bacurau, R.F., Estrela, G.R., Klempin, F., Arakaki, A.M., Batista, R.O., Mafra, F.F., do Nascimento, L.F., Hiyane, M.I., Velloso, L.A., Camara, N.O., and Araujo, R.C. (2015). Exercise during pregnancy protects adult mouse offspring from diet-induced obesity. *Nutr Metab (Lond).* 12: 56.

Watson, W.J., Katz, V.L., Hackney, A.C., Gall, M.M., and McMurray, R.G. (1991). Fetal responses to maximal swimming and cycling exercise during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 77: 382-6.

Weissmann-Brenner, A., Simchen, M.J., Zilberberg, E., Kalter, A., Weisz, B., Achiron, R., and Dulitzky, M. (2012). Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 91: 844-9.

Wendland, E.M., Torloni, M.R., Falavigna, M., Trujillo, J., Dode, M.A., Campos, M.A., Duncan, B.B., and Schmidt, M.I. (2012). Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 12: 23.

Wenger, H.A. and Bell, G.J. (1986). The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. *Sports Med.* 3: 346-56.

World Health Organisation (WHO) (1992). International Classification of Diseases (ICD-10) Version 2016. Geneva: World Health Organization. Disponible en ligne: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. Consulté le 22 février 2016.

WHO (2014). Facts and figures on childhood obesity. Disponible en ligne: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>. Consulté le 22 janvier 2016.

WHO (2016). Report of the commission on ending childhood obesity: World Health Organization. Disponible en ligne: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf?ua=1. Consulté le 22 février 2016.

Widen, E.M., Whyatt, R.M., Hoepner, L.A., Ramirez-Carvey, J., Oberfield, S.E., Hassoun, A., Perera, F.P., Gallagher, D., and Rundle, A.G. (2015). Excessive gestational weight gain is associated with long-term body fat and weight retention at 7 y postpartum in African American and Dominican mothers with underweight, normal, and overweight prepregnancy BMI. *Am J Clin Nutr.* 102: 1460-7.

Wiebe, H.W., Boule, N.G., Chari, R., and Davenport, M.H. (2015). The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 125: 1185-94.

Williams, D. (2003). Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 15: 465-71.

Withers, R.T., Laforgia, J., and Heymsfield, S.B. (1999). Critical appraisal of the estimation of body composition via two-, three-, and four-compartment models. *Am J Hum Biol.* 11: 175-185.

Wolf, H.T., Owe, K.M., Juhl, M., and Hegaard, H.K. (2014). Leisure time physical activity and the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Matern Child Health J.* 18: 899-910.

Wolfe, L.A., Preston, R.J., Burggraf, G.W., and McGrath, M.J. (1999). Effects of pregnancy and chronic exercise on maternal cardiac structure and function. *Can J Physiol Pharmacol.* 77: 909-17.

- Woo Baidal, J.A., Locks, L.M., Cheng, E.R., Blake-Lamb, T.L., Perkins, M.E., and Taveras, E.M. (2016). Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012
- Xie, C., Wang, Y., Li, X., and Wen, X. (2016). Childhood Growth Trajectories of Etiological Subgroups of Large for Gestational Age Newborns. *J Pediatr*. 170:60-66.e5.
- Yan, X., Huang, Y., Zhao, J.X., Long, N.M., Uthlaut, A.B., Zhu, M.J., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W., and Du, M. (2011). Maternal obesity-impaired insulin signaling in sheep and induced lipid accumulation and fibrosis in skeletal muscle of offspring. *Biol Reprod*. 85: 172-8.
- Yan, X., Zhu, M.J., Xu, W., Tong, J.F., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W., and Du, M. (2010). Up-regulation of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation. *Endocrinology*. 151: 380-7.
- Ye, C., Ruan, Y., Zou, L., Li, G., Li, C., Chen, Y., Jia, C., Megson, I.L., Wei, J., and Zhang, W. (2014). The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes. *PLoS One*. 9: e100180.
- Yu, C.K., Teoh, T.G., and Robinson, S. (2006). Obesity in pregnancy. *BJOG*. 113: 1117-25.
- Zhu, M.J., Han, B., Tong, J., Ma, C., Kimzey, J.M., Underwood, K.R., Xiao, Y., Hess, B.W., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W., and Du, M. (2008). AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *J Physiol*. 586: 2651-64.
- Zhu, Y. and Zhang, C. (2016). Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 16: 7.

Annexes

Tableau A1. Recommandations de l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists de 1985

Conseils pour les femmes enceintes sans complication de grossesse
Éviter les activités compétitives
Éviter la pratique d'exercice vigoureux dans un environnement chaud et humide ou en période d'infection, et maintenir la température corporelle maternelle sous 38°C
Limiter la pratique d'exercice vigoureux à un maximum de 15 minutes consécutives
Limiter la fréquence cardiaque à 140 battements/minute (bpm)
Éviter les mouvements balistiques et pratiquer l'exercice sur un plancher stable réduisant le risque de chute et les impacts
Éviter les mouvements d'hyperflexion et d'hyperextension des articulations
Éviter les activités impliquant des sauts ou des changements de direction rapides
Débuter l'exercice par un échauffement d'au moins 5 minutes
Terminer l'exercice avec une diminution progressive de l'intensité et des étirements doux
Éviter les changements de position rapides, pour éviter l'hypotension orthostatique
Éviter les exercices en décubitus dorsal après le 4 ^e mois de grossesse
Éviter la manœuvre de Valsalva
Maintenir un niveau d'hydratation adéquat avant, pendant et après l'effort
Adapter l'apport calorique afin de subvenir aux besoins générés par la grossesse et l'exercice
Pour les femmes sédentaires, débiter avec des activités de très faible intensité et augmenter l'intensité progressivement
Cesser l'activité physique en cas de symptômes inhabituels et consulter son médecin

Traduction libre de (ACOG 1985)

Tableau A2. Méthodes d'estimation de l'intensité d'une activité physique cardiorespiratoire

Intensité	Équivalents métaboliques (METs)	% FCR ou % VO₂R	% FC max	% VO₂max	Perception de l'effort (échelle de Borg modifiée)
Légère	1.6-2.9	30-39	57-63	37-45	1-2
Modérée	3.0-5.9	40-59	64-76	46-63	3-4
Vigoureuse	≥6.0	60-89	77-95	64-90	5-6

FCR : fréquence cardiaque de réserve (fréquence cardiaque maximale – fréquence cardiaque de repos); VO₂R : consommation d'oxygène de réserve (VO₂ max - VO₂ repos); FC max : fréquence cardiaque maximale; VO₂max : consommation d'oxygène maximale. Adapté de (Norton et al. 2010) et (Garber et al. 2011).

Tableau A3. Variabilité de quelques critères servant à déterminer l'intensité d'une activité physique mesurée par accélérométrie chez les adultes

Intensité	Freedson	Hendelman	Swartz	Matthews	Troiano
	Nombre de comptes («counts») par minute				
Sédentaire	0-99	N/A	1-573	1-250	0-99
Légère	100-759	1-190	574-4944	251-760	100-2019
«Lifestyle»	760-1951	N/A	N/A	N/A	N/A
Modérée	1952-5724	191-7525	4945-9316	≥ 761	2020-5998
Vigoureuse	≥ 5725	> 7525	> 9316	≥ 5725	≥ 5999

Références : (Freedson et al. 1998; Hendelman et al. 2000; Swartz et al. 2000; Matthew 2005; Troiano et al. 2008)

Annexe 4. QUESTIONNAIRE SUR L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DURANT LA GROSSESSE
(Version française du Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ))

Tiré de Chandonnet N, Saey D, Alméras N, Marc I. French Pregnancy Physical Activity Questionnaire Compared with an Accelerometer Cut Point to Classify Physical Activity among Pregnant Obese Women. PLoS ONE 2012;7(6):e38818. Version originale anglaise parue dans Chasan-Taber L *et al.* Med Sci Sports Exerc. 2004 Oct;36(10):1750-60.

Il est très important que vous répondiez honnêtement aux questions. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Nous voulons seulement connaître les choses que vous avez faites dans le dernier mois.

1. Date d'aujourd'hui: ___/___/___ / ___/___ / ___/___
Année Mois Jour

2. Quelle est la date du premier jour de vos dernières menstruations?
___/___/___ / ___/___ / ___/___ Je ne sais pas
Année Mois Jour

3. Quelle est la date prévue d'accouchement?
___/___/___ / ___/___ / ___/___ Je ne sais pas
Année Mois Jour

Dans le dernier mois, quand vous N'ÉTIEZ PAS au travail, combien de temps passiez-vous généralement à :

- | | | |
|--|--|---|
| <p>4. Préparer les repas (cuisiner, mettre la table, laver la vaisselle)</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 1/2h /jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour</p> | <p>5. Habiller, laver et nourrir les enfants en étant <u>assise</u></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour</p> | <p>6. Habiller, laver et nourrir les enfants en étant <u>debout</u></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour</p> |
| <p>7. Jouer avec les enfants en étant <u>assise ou debout</u></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour</p> | <p>8. Jouer avec les enfants en <u>marchant ou courant</u></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour</p> | <p>9. Porter des enfants (dans les bras, porte-bébé, sur le dos, etc.)</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour</p> <p><input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour</p> |

Dans le dernier mois, quand vous N'ÉTIEZ PAS au travail, combien de temps passiez-vous généralement à :

10. Prendre soin d'une personne âgée
- Jamais
 - Moins de 1/2h / jour
 - 1/2h à presque 1h / jour
 - 1h à presque 2h / jour
 - 2h à presque 3h / jour
 - 3h ou plus / jour
11. Vous asseoir pour utiliser un ordinateur ou écrire, lorsque vous n'êtes pas au travail
- Jamais
 - Moins de 1/2h / jour
 - 1/2h à presque 1h / jour
 - 1h à presque 2h / jour
 - 2h à presque 3h / jour
 - 3h ou plus / jour
12. Regarder la télévision ou une vidéo
- Jamais
 - Moins de 1/2h / jour
 - 1/2h à presque 2h / jour
 - 2h à presque 4h / jour
 - 4h à presque 6h / jour
 - 6h ou plus / jour
13. Vous asseoir pour lire, parler, ou téléphoner, lorsque vous n'êtes pas au travail
- Jamais
 - Moins de 1/2h / jour
 - 1/2h à presque 2h / jour
 - 2h à presque 4h / jour
 - 4h à presque 6h / jour
 - 6h ou plus / jour
14. Jouer avec des animaux domestiques
- Jamais
 - Moins de 1/2h / jour
 - 1/2h à presque 1h / jour
 - 1h à presque 2h / jour
 - 2h à presque 3h / jour
 - 3h ou plus / jour
15. Faire les tâches ménagères habituelles (faire les lits, faire la lessive, repasser, ranger les choses)
- Jamais
 - Moins de 1/2h / jour
 - 1/2h à presque 1h / jour
 - 1h à presque 2h / jour
 - 2h à presque 3h / jour
 - 3h ou plus / jour
16. Magasiner (nourriture, vêtements, autres items)
- Jamais
 - Moins de 1/2h / jour
 - 1/2h à presque 1h / jour
 - 1h à presque 2h / jour
 - 2h à presque 3h / jour
 - 3h ou plus / jour
17. Faire le ménage (passer l'aspirateur, passer la vadrouille, balayer, laver les fenêtres)
- Jamais
 - Moins de 1/2h /semaine
 - 1/2h à presque 1h /semaine
 - 1h à presque 2h / semaine
 - 2h à presque 3h / semaine
 - 3h ou plus / semaine
18. Tondre la pelouse à l'aide d'un tracteur à pelouse (position assise), déblayer la neige sans la soulever
- Jamais
 - Moins de 1/2h /semaine
 - 1/2h à presque 1h /semaine
 - 1h à presque 2h / semaine
 - 2h à presque 3h / semaine
 - 3h ou plus / semaine
19. Tondre la pelouse à l'aide d'une tondeuse à gazon (debout), râteler les feuilles, jardiner, pelleter la neige
- Jamais
 - Moins de 1/2h /semaine
 - 1/2h à presque 1h /semaine
 - 1h à presque 2h / semaine
 - 2h à presque 3h / semaine
 - 3h ou plus / semaine

Se déplacer d'un endroit à l'autre...

Dans le dernier mois, combien de temps passiez-vous généralement à :

- | | | |
|---|--|--|
| <p>20. Marcher lentement pour vous déplacer à un endroit (par exemple : pour prendre l'autobus, aller au travail, rendre visite) Pas pour le plaisir ou l'exercice</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour<input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour | <p>21. Marcher rapidement pour vous déplacer à un endroit (par exemple : pour prendre l'autobus, aller au travail ou à l'école) Pas pour le plaisir ou l'exercice</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour<input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour | <p>22. Conduire ou prendre place dans une voiture ou un autobus</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / jour<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / jour<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / jour<input type="checkbox"/> 3h ou plus / jour |
|---|--|--|

Pour le plaisir ou comme exercice...

Dans le dernier mois, combien de temps passiez-vous généralement à :

- | | | |
|--|---|---|
| <p>23. Marcher <u>lentement</u> pour le plaisir ou comme exercice</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h /semaine<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / semaine<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / semaine<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / semaine<input type="checkbox"/> 3h ou plus / semaine | <p>24. Marcher <u>rapidement</u> pour le plaisir ou comme exercice</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h /semaine<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / semaine<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / semaine<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / semaine<input type="checkbox"/> 3h ou plus / semaine | <p>25. Marcher <u>rapidement en montée</u> pour le plaisir ou comme exercice</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h /semaine<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / semaine<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / semaine<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / semaine<input type="checkbox"/> 3h ou plus / semaine |
| <p>26. Jogger</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h /semaine<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / semaine<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / semaine<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / semaine<input type="checkbox"/> 3h ou plus / semaine | <p>27. Suivre des cours d'exercices prénataux</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h /semaine<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / semaine<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / semaine<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / semaine<input type="checkbox"/> 3h ou plus / semaine | <p>28. Nager</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Jamais<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h /semaine<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 1h / semaine<input type="checkbox"/> 1h à presque 2h / semaine<input type="checkbox"/> 2h à presque 3h / semaine<input type="checkbox"/> 3h ou plus / semaine |

Avez-vous fait autre(s) chose(s) pour le plaisir ou comme exercice? S'il-vous-plaît, nommez-les.

29. Danser

- Jamais
- Moins de 1/2h /semaine
- 1/2h à presque 1h / semaine
- 1h à presque 2h / semaine
- 2h à presque 3h / semaine
- 3h ou plus / semaine

30. _____
Nom de l'activité

- Jamais
- Moins de 1/2h /semaine
- 1/2h à presque 1h / semaine
- 1h à presque 2h / semaine
- 2h à presque 3h / semaine
- 3h ou plus / semaine

31. _____
Nom de l'activité

- Jamais
- Moins de 1/2h /semaine
- 1/2h à presque 1h / semaine
- 1h à presque 2h / semaine
- 2h à presque 3h / semaine
- 3h ou plus / semaine

Au travail...

S'il vous plaît, complétez la prochaine section si vous travailliez avec rémunération, comme bénévole ou si vous étiez une étudiante. Si vous étiez au foyer, en retrait préventif à la maison, sans emploi ou inapte au travail, vous n'avez pas besoin de remplir cette dernière section.

Dans le dernier mois, combien de temps passiez-vous généralement à :

- | | | |
|--|--|--|
| <p>32. Être assise pendant le travail ou en classe</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais
<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour
<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 2h / jour
<input type="checkbox"/> 2h à presque 4h / jour
<input type="checkbox"/> 4h à presque 6h / jour
<input type="checkbox"/> 6h ou plus / jour</p> | <p>33. Être debout ou marcher <u>lentement</u> pendant le travail tout en transportant des choses plus lourdes qu'un gallon [4 litres] de lait</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais
<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour
<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 2h / jour
<input type="checkbox"/> 2h à presque 4h / jour
<input type="checkbox"/> 4h à presque 6h / jour
<input type="checkbox"/> 6h ou plus / jour</p> | <p>34. Être debout ou marcher <u>lentement</u> pendant le travail <u>sans</u> transporter quoi que ce soit</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais
<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour
<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 2h / jour
<input type="checkbox"/> 2h à presque 4h / jour
<input type="checkbox"/> 4h à presque 6h / jour
<input type="checkbox"/> 6h ou plus / jour</p> |
| <p>35. Marcher <u>rapidement</u> pendant le travail tout en transportant des choses plus lourdes qu'un gallon [4 litres] de lait</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais
<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour
<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 2h / jour
<input type="checkbox"/> 2h à presque 4h / jour
<input type="checkbox"/> 4h à presque 6h / jour
<input type="checkbox"/> 6h ou plus / jour</p> | <p>36. Marcher <u>rapidement</u> pendant le travail <u>sans</u> transporter quoi que ce soit</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais
<input type="checkbox"/> Moins de 1/2h / jour
<input type="checkbox"/> 1/2h à presque 2h / jour
<input type="checkbox"/> 2h à presque 4h / jour
<input type="checkbox"/> 4h à presque 6h / jour
<input type="checkbox"/> 6h ou plus / jour</p> | |

MERCI