

**LE DIABÈTE GESTATIONNEL EST-IL UN FACTEUR DE  
RISQUE INDÉPENDANT DE MALADIES  
CARDIOMÉTABOLIQUES CHEZ LES ENFANTS À NAÎTRE ?**

Par

**Ana Maymone**

Programme de physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé  
en vue de l'obtention du grade de

**Maître ès sciences (M.Sc.) en physiologie (endocrinologie)**

Sherbrooke, Québec, Canada

Juillet, 2012

Membres du jury d'évaluation :

Jean-Luc Ardilouze, M.D., Ph.D., Département de médecine, service d'endocrinologie

Marie-France Hivert, M.D., MMSc, Département de médecine, service d'endocrinologie

Pedro Geraldès, B.Sc., Ph.D., Département de médecine, service d'endocrinologie

Jean-Charles Pasquier, M.D., Ph.D., Département d'obstétrique et gynécologie



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file Votre référence*

*ISBN: 978-0-494-93326-8*

*Our file Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-93326-8*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

## RÉSUMÉ

### LE DIABÈTE GESTATIONNEL EST-IL UN FACTEUR DE RISQUE INDÉPENDANT DE MALADIES CARDIOMÉTABOLIQUES CHEZ LES ENFANTS À NAÎTRE ?

par

Ana Maymone

Programme de physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en physiologie (endocrinologie), Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Le diabète gestationnel (DG) engendre des conséquences graves à long terme pour la mère et l'enfant à naître : la mère est à très haut risque de développer un diabète de type 2 (DT2) tandis que les enfants sont porteurs de facteurs de risque de maladies cardiométaboliques dès l'âge de 7-10 ans. Ces observations chez les enfants du DG soutiennent deux paradoxes. D'une part ces études étaient faites sur des cohortes d'enfants et ne pouvaient donc pas contrôler pour le bagage génétique familial et l'obésité de la mère. D'autre part, seuls les facteurs de risque classiques étaient pris en compte, les marqueurs de l'inflammation et de la coagulation n'ont jamais été évalués dans une population pédiatrique. Trois causes majeures sont retenues pour expliquer la précocité de l'apparition de ces facteurs de risque : les antécédents familiaux de diabète, l'obésité de la mère et le DG lui-même. Nos objectifs sont doubles : évaluer si le DG est un facteur de risque indépendant du syndrome métabolique (SM) et évaluer si les marqueurs biochimiques reconnus des maladies cardiométaboliques sont présents dès l'âge de 4 à 12 ans (avant la puberté) chez les enfants du DG. Nous voulons aussi vérifier si la présence en postpartum d'une intolérance aux hydrates de carbone ou d'un diabète chez la mère influence les résultats chez les enfants. Pour limiter l'effet des facteurs confondants (obésité et antécédents familiaux de DT2 de la mère), nous avons choisi de comparer dans la même fratrie les enfants nés d'une grossesse avec et sans DG. Au moment d'écrire ce mémoire, 13 enfants (garçons ou filles, dont 2 jumelles) caucasiens, impubères, âgés de 4 à 12 ans, nés d'une grossesse avec DG ont été comparés à leurs 12 frères ou sœurs né(e) d'une grossesse sans DG. Chez ces enfants, on a pris les mesures du tour de taille, le poids corporel, l'IMC, l'âge et la tension artérielle. Pour évaluer les facteurs de risque de maladies cardiométaboliques, nous avons mesuré, à jeun, la glycémie, l'insulinémie, le bilan lipidique, la pro-insuline, le peptide-C et aussi les marqueurs plus spécifiques de l'inflammation et de la coagulation, tels que : adiponectine (totale et de haut poids moléculaire), leptine, MCP-1, activité du PAI-1, RBP4, CRP et TNF- $\alpha$ . Une hyperglycémie orale provoquée (HGOP) a été faite après les prélèvements à jeun. Pour l'instant, les résultats de cette étude ne montrent pas que les enfants nés suite à une grossesse avec DG sont plus à risque que leurs frères ou sœurs nés d'une grossesse sans DG. Une étude plus large, pour laquelle nos résultats vaudront pour des résultats préliminaires de faisabilité, permettra de déterminer si l'exposition in utero au DG peut déclencher les anomalies métaboliques qui sont des prédicteurs du SM et du DT2.

**Mots clés :** diabète gestationnel, syndrome métabolique, maladies cardiométaboliques, biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation.

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	III
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	IV
LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES .....	V
RÉSUMÉ .....	1
1 INTRODUCTION .....	2
1.1 Le métabolisme glucidique et la grossesse.....	2
1.2 Le diabète gestationnel.....	4
1.2.1 Complications à court terme.....	5
1.2.2 Complications à long terme.....	6
1.3 Syndrome métabolique.....	12
1.3.1 L'obésité et le diabète de type 2 .....	16
1.4 Physiologie du tissu adipeux .....	18
1.4.1 Le tissu adipeux en tant qu'organe endocrinien .....	18
1.4.2 Le tissu adipeux et l'inflammation.....	19
1.5 Biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation.....	24
1.5.1 Adiponectine.....	24
1.5.2 Leptine.....	26
1.5.3 Protéine chimiotactique-1 des monocytes.....	27
1.5.4 Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 .....	27
1.5.5 Protéine 4 de liaison au rétinol .....	28
1.5.6 Protéine C réactive .....	29
1.5.7 Facteur de nécrose tumorale alpha.....	29
2 MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	32
2.1 Conception de l'étude .....	32
2.2 Population à l'étude .....	33
2.3 Variables à l'étude .....	34
2.3.1 Chez les enfants .....	34
2.3.1.1 Variable principale : Le syndrome métabolique.....	34
2.3.1.2 Données cliniques .....	35
2.3.1.3 Données biochimiques.....	35
2.3.1.4 Variables intermédiaires.....	37
2.3.2 Chez les mères .....	37
2.4 Analyses statistiques .....	38
2.5 Consideration éthique : Quantité de sang prelevée chez les enfants .....	39
3 RÉSULTATS.....	41
4 DISCUSSION .....	50
5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	60
6 REMERCIEMENTS .....	63
7 RÉFÉRENCES.....	65
ANNEXES .....	81

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

FIGURE 1 : Le cercle vicieux qui serait impliqué dans l'épidémie d'obésité et du diabète de type 2.....	10
TABLEAU 1 : Critères du syndrome métabolique selon les différents groupes d'âge....	14
FIGURE 2 : Processus physiologiques où les cytokines sont impliquées.....	20
FIGURE 3 : Relation entre le dysfonctionnement du tissu adipeux dans l'obésité, l'inflammation, l'hypoxie et les complications associées à l'obésité.....	23
FIGURE 4 : Nombre de familles retrouvées via les bases administratives informatiques (CIRESS et Med-Écho) du CHUS et motifs de refus de participer .....	42
TABLEAU 2 : Caractéristiques des mères .....	42
TABLEAU 3 : Caractéristiques des mères par rapport leurs grossesses.....	43
TABLEAU 4 : Caractéristiques des enfants .....	44
TABLEAU 5 : Variables du syndrome métabolique.....	45
TABLEAU 6 : L'aire sous la courbe de biomarqueurs classiques.....	46
TABLEAU 7 : Indice insulino-génique entre les enfants avec et sans DG .....	46
FIGURE 5 : L'aire sous la courbe parmi les différentes biomarqueurs classiques.....	47
TABLEAU 8 : Biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation .....	48
TABLEAU 9 : Effet d'une anomalie de la glycémie chez la mère sur les résultats des variables du syndrome métabolique chez les enfants.....	49

## **LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES**

AGA	Appropriate for Gestational Age
AGLs	Acides gras libres
ATP III	Adult Treatment Panel III
CRP	Protéine-C réactive
DG	Diabète gestationnel
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
HDL-C	Cholestérol de lipoprotéines de haute densité
HOMA-IR	Modèle d'évaluation homéostatique de la résistance à l'insuline
hPL	Hormone lactogène placentaire humaine
IADSPG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IDF	Fédération internationale du diabète
IG	Intolérance au glucose
IMC	Indice de masse corporelle
IL-6	Interleukine-6
IL-18	Interleukine-18
LDL-C	Cholestérol de lipoprotéines de basse densité
LGA	Large for gestational Age
MCP-1	Protéine chimiotactique-1 des monocytes
MCVs	Maladies cardiovasculaires
NIH	National Institutes of Health
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
RBP4	Protéine 4 de liaison au rétinol
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SM	Syndrome métabolique
TA	Tension artérielle
TNF- $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale-alpha
VEGF	Vascular endothelial growth factor

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE ET LA GROSSESSE

La croissance de l'unité foeto-placentaire augmente les concentrations de cortisol, de l'hormone de croissance, de l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL), d'oestrogènes, de progestérone et de prolactine, ce qui entraîne relativement à l'état pré-grossesse, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, tendance hypoglycémique à jeun et hyperglycémie post-prandiale (Pridjian et Benjamin, 2010). Donc, au cours d'une grossesse normale, une augmentation de la résistance à l'insuline est attendue à partir de la moitié de la grossesse jusqu'au troisième trimestre. Lorsque mesurée par des méthodes standardisées, les niveaux absolus de résistance à l'insuline en fin de grossesse approchent ceux mesurés chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués (Buchanan et Xiang, 2005). La grossesse est donc caractérisée par une augmentation adaptative de la fonction des cellules- $\beta$  du pancréas pour répondre à l'augmentation de la résistance à l'insuline (Pridjian et Benjamin, 2010). En règle générale, pour compenser l'insulino-résistance au cours de la grossesse, les cellules- $\beta$  du pancréas augmentent leur sécrétion d'insuline par hypertrophie et hyperplasie (Buchanan et Xiang, 2005). Cette situation est liée aux adaptations métaboliques réalisées par l'organisme maternel pour assurer l'approvisionnement alimentaire optimal du fœtus (Plagemann, 2011; Pridjian et Benjamin, 2010).

La production hépatique de glucose basale augmente à mesure que la grossesse progresse, bien que la sécrétion basale de l'insuline augmente, ce qui démontre bien la résistance à l'insuline des cellules hépatiques. Cependant, les concentrations plasmatiques à jeun de glucose diminuent légèrement, phénomène associé à l'augmentation de l'utilisation de glucose par le fœtus et le placenta. Bien que le

stockage de lipides soit accentué en début de grossesse, la lipolyse est renforcée par le hPL plus tard au cours de la gestation. Et plus, du glycérol et des acides gras libres (AGLs) sont libérés à jeun. L'accroissement des AGLs contribue à l'utilisation diminuée de glucose par le muscle squelettique au fur et à mesure que la grossesse avance. La céto-genèse est également accentuée pendant la grossesse, secondaire aux effets hormonaux sur les cellules hépatiques de la mère et l'augmentation de la fourniture de substrat d'AGLs(Masharani et al., 2004).

La balance des carburants métaboliques est également différente en postprandial. Malgré l'augmentation de la sécrétion d'insuline suite une charge de hydrate de carbone ou d'acides aminés (ou les deux) dans une grossesse normale, on observe pourtant au troisième trimestre une réduction de la capacité de sécrétion d'insuline, qui contrôle la disposition du glucose dans les tissus périphériques (muscles) (Masharani et al., 2004; Pridjian et Benjamin, 2010). Cette adaptation résulte en une glycémie post-prandiale légèrement plus élevée pendant la grossesse qu'en période pré-grossesse pour la majorité des femmes. Mais lorsque la capacité compensatrice de sécrétion d'insuline est insuffisante, ceci mène à une hyperglycémie postprandiale beaucoup plus élevée chez un certain nombre de femmes enceintes, celles qui développent un diabète gestationnel.

Le glucagon est bien supprimé par le glucose pendant la grossesse et les réponses de sécrétion de glucagon aux acides aminés ne sont pas augmentées au-dessus des niveaux de femmes non enceintes. Après le repas, la conversion du glucose en triglycérides est augmentée chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes, ce qui tendrait à conserver plus de calories et augmenter le dépôt de graisse (Masharani et al., 2004).



## 1.2 LE DIABETE GESTATIONNEL

La grossesse est une situation diabétogène en soi (Plagemann, 2011; Pridjian et Benjamin, 2010). On a vu qu'une grossesse normale est caractérisée par un état d'insulino-résistance et que le résultat physiologique est donc une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules- $\beta$  du pancréas. Les femmes qui ne parviennent pas à faire cette compensation développent progressivement un diabète gestationnel (DG) (Battista et al., 2011). Le terme "diabète gestationnel" a été initialement utilisé pour qualifier une condition transitoire qui affectait négativement les issues de grossesse (Buchanan et Xiang, 2005). Aujourd'hui, le DG est défini comme toute anomalie de la tolérance au glucose diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse. Le DG est reconnu comme ayant des implications majeures pour la santé de la mère et du fœtus (Schneiderman, 2010; Horvath et al., 2010).

L'intolérance au glucose se développe chez 2 à 8% des femmes enceintes, généralement au cours de la seconde moitié de la gestation. La fréquence dépend du groupe ethnique; elle est plus élevée chez les femmes d'origine asiatique, surtout si elles habitent en Amérique, chez les femmes d'origine hispanique, chez les autochtones amérindiennes, et chez les femmes d'origine Polynésienne. Le DG est aussi plus fréquent chez les femmes avec une obésité centrale ou qui ont un historique d'antécédents familiaux de diabète. Chez les femmes en surpoids atteintes d'un DG, la résistance à l'insuline augmente plus que chez les femmes en surpoids, malgré l'augmentation des niveaux d'insuline circulante, de sorte que la sécrétion d'insuline est insuffisante faire face à la demande engendrée par l'augmentation surajoutée de résistance à l'insuline (Masharani et al., 2004).

Selon l'*American Diabetes Association* (ADA) environ 7% de toutes les grossesses (allant de 1 à 14%, en fonction de la population étudiée et le test diagnostic employé) sont compliquées par un DG, entraînant plus de 200 000 cas par année aux États-Unis (American Diabetes Association, 2012). Au Canada, la prévalence du DG est évaluée à 3,7% dans la population non autochtone (mais probablement multiethnique) et entre 8 et 18% chez les autochtones (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2008). Les prévalences réelles sont sûrement à la hausse étant données les recommandations diagnostiques plus inclusives de l'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADSPG), et l'augmentation générale du surpoids dans la population canadienne au cours des dernières années.

Les femmes atteintes d'un DG, sont classées comme des grossesses à risque et les enfants à naître ont une morbidité périnatale augmentée (Plagemann, 2011). L'exposition à une hyperglycémie in utero a des conséquences à court terme, mais semble aussi impliquée dans la genèse de séquelles à long terme telles que les maladies métaboliques et cardiovasculaires (Agoudemos et al., 2011; Miehle et al., 2012).

### 1.2.1 Complications à court terme

Les enfants nés de mères diabétiques sont à risque de complications dès les premières heures et les premiers jours de leur vie. Les complications les plus fréquentes incluent hypoglycémie néonatale, hyperbilirubinémie, macrosomie (Schneiderman, 2010), polycythémie, détresse respiratoire et hypocalcémie (Cheung, 2009). Des facteurs anthropométriques des parents, comme le poids pendant la grossesse de la mère ou la prise de poids pendant la grossesse, sont considérés comme des prédicteurs du poids à la naissance (Catalano et al., 2003). La macrosomie reliée à l'hyperglycémie

maternelle entraîne aussi un risque augmenté de traumatisme périnatal tel que la dystocie des épaules et fractures (Cheung, 2009).

Le taux de césariennes est augmenté chez les femmes souffrant de DG, en partie pour éviter des traumatismes à la naissance et à l'asphyxie du nouveau-né, deux conditions associées chez les nouveau-nés macrosomiques (Harlev et Wiznitzer, 2010). Les nouveau-nés de femmes ayant un DG ont une composition corporelle altérée : adiposité augmentée et réduction de la masse non-grasse, même chez les enfants non-macrosomiques (Metzger et al., 2007).

De plus, la mort fœtale intra-utérine atteint des taux élevés. Vingt-cinq à 60% de toutes les morts intra-utérines ont une étiologie inconnue, mais les causes maternelles telles que le diabète pré-grossesse mal contrôlé, l'hypertension et la pré-éclampsie/éclampsie sont parmi les causes associées (Schneiderman, 2010). Le DG est aussi associé à une morbidité et mortalité maternelle et néonatale importantes (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-, 2001). Certains ont attribué au DG un taux élevé de malformations fœtales (Cheung, 2009). Ceci est réfuté aujourd'hui. On sait en effet que les malformations congénitales sont liées à l'hyperglycémie au moment de la conception. Les malformations constatées chez les enfants du DG sont en fait celles survenues chez les fœtus des femmes qui avaient un DT2 préexistant à la grossesse. En effet le DG ne peut commencer à se manifester que vers la fin du premier trimestre, donc à une période où l'organogénèse est terminée.

### 1.2.2 Complications à long terme

Elles sont multiples; elles surviennent chez la mère et l'enfant. Chez la mère, la progression vers le diabète de type 2 (DT2) plus tard dans la vie aura lieu chez plus de

50% des femmes atteintes d'un DG. L'incidence est influencée par l'indice de masse corporel (IMC) pré-grossesse, la prise de poids pendant la grossesse, le retour au poids pré-grossesse, les antécédents familiaux et les niveaux d'hyperglycémie atteints en cours de grossesse. D'autres facteurs suspectés sont le choix de la contraception et le mode de vie après la grossesse (Masharani et al., 2004).

À long terme, les conséquences reconnues du DG sur la santé des enfants nés de mères atteintes concernent surtout les altérations de la tolérance au glucose et l'obésité (Crowther et al., 2005). Cependant, deux études rétrospectives (Hillier et al., 2007; Whitaker et al., 1998) tendent à montrer que le traitement du DG résulte en un taux d'obésité infantile proche de ceux des enfants de mères qui avaient une tolérance au glucose normale. Il n'y avait pas d'association significative entre le DG et les taux de surpoids ou d'obésité infantiles chez les enfants des femmes traitées pour le DG. Ces résultats suggèrent que le DG bien contrôlé peut réduire le taux d'obésité infantile.

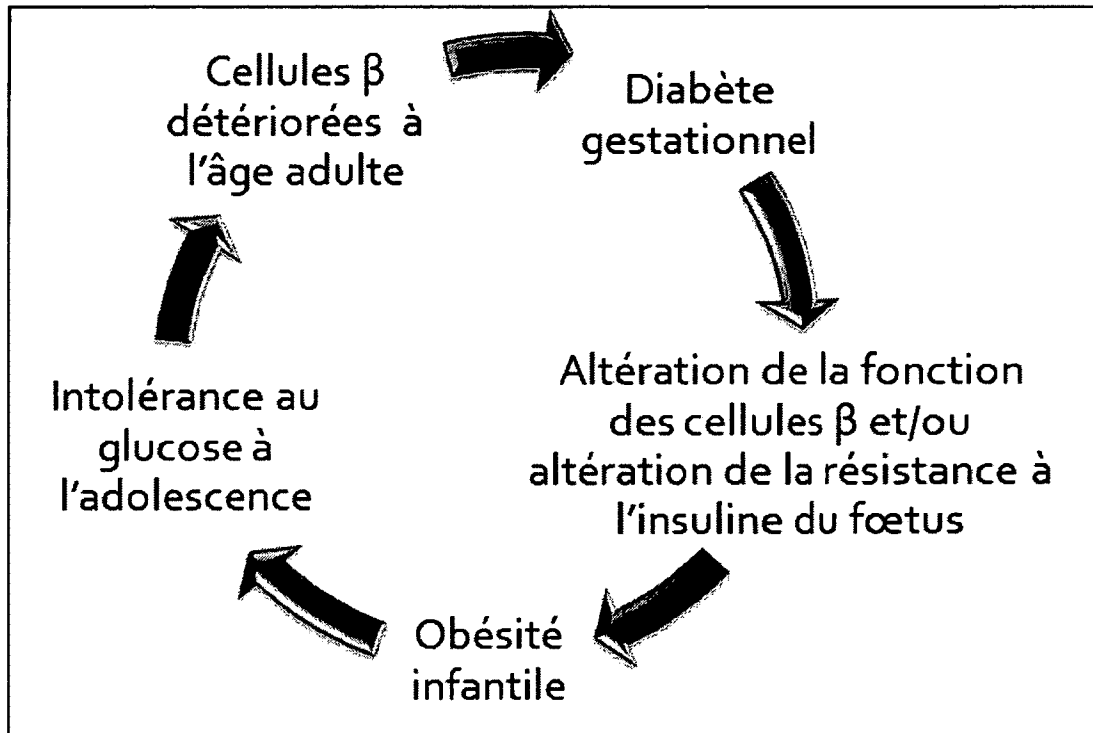
La programmation intra-utérine serait un facteur étiologique qui soulève de plus en plus d'intérêt (Hughes et Rowan, 2006). De plus, les phénomènes d'altération du métabolisme semblent être maintenus de façon trans-générationnelle. On voit donc l'amorce d'un cercle vicieux qui contribuerait à la croissance de l'épidémie actuelle d'obésité et de DT2 (Fetita et al., 2006). Un possible mécanisme par lequel l'obésité et les troubles métaboliques peuvent être induits chez les enfants est lié aux modifications épigénétiques qui peuvent être induites par l'environnement de l'utérus et résultent en une expression génique altérée sans qu'il y ait altération des séquences de l'ADN. Ces changements épigénétiques permettent donc la modulation de l'expression de gènes impliqués dans la régulation énergétique ou glycémique, sans modifier la séquence nucléotidique. Plusieurs études suggèrent que l'obésité maternelle, la résistance à l'insuline ou d'autres facteurs hormonaux, mais aussi l'hypertension artérielle,

entraînent à une programmation épigénétique du fœtus (Huda et al., 2010; Jarvie et al., 2010), ce qui prédispose au développement de l'obésité et du DT2 ou de l'HTA plus tôt que la normale au cours de la vie, mettant en place et perpétuant ainsi le cercle vicieux signalé plus haut (Battista et al., 2011). Des études animales montrent bien le phénomène : la progéniture femelle des rates atteintes de diabète pendant la grossesse devient plus obèse et les petites rates sont plus susceptibles de développer un diabète au moment où elles s'atteindront l'âge de procréer (figure 1) (Metzger et al., 1990; Pettitt et al., 1988).

Chez l'humain, plusieurs études suggèrent que les enfants nés d'une grossesse avec un DG ont des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires et métaboliques dès l'âge de 7 à 10 ans (Ben Haroush et al., 2004; Berger et al., 2002). Chez les enfants nés d'une femme ayant eu un DG, un certain degré de freination (« *catch down* ») de croissance se produit au cours de la première ou deuxième année, suivi par un regain de poids, résultant en un surpoids dès l'âge de 5 ans (Metzger et al., 2007). Dans une étude chinoise les enfants (n = 164) dont les mères avaient été dépistées pour le DG (63 femmes avaient un DG et 101 une tolérance au glucose normale), ont été suivis jusqu'à l'âge moyen de 8 ans (7–10 ans). Un haut niveau d'insuline dans le sang du cordon ombilical a été associé à la tolérance anormale au glucose plus tard dans l'enfance. Les auteurs ont conclu que l'exposition in utero à l'hyperglycémie maternelle entraîne l'hyperinsulinémie néonatale et que cette hyperglycémie est un prédicteur de l'intolérance au glucose dans l'enfance (Tam et al., 2008). Par contre les auteurs n'ont pas discuté de l'importance de l'IMC des mères. Autre faiblesse de cette étude, les enfants nés d'une grossesse avec DG mais avec ou sans intolérance au glucose n'étaient pas issus de la même mère. Le bagage génétique, important facteur confondant, n'a pas été contrôlé.

Cependant, Beyerlein et al. a étudié la composition corporelle (grandeur, poids et la proportion de graisse corporelle), la tension artérielle et les valeurs de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et cholestérol total chez les enfants âgés de 3 à 17 ans nés d'une grossesse avec un DG (Beyerlein et al., 2012). L'effet du DG était faible sur la composition corporelle et aucun effet n'était objectivé sur la tension artérielle et les niveaux de cholestérol. Crume et al. a examiné l'association entre l'exposition au DG et la trajectoire de la croissance de l'IMC de l'enfance jusqu'à l'âge de 13 ans. Les enfants exposés au DG avaient une trajectoire de croissance de l'IMC plus élevée. L'IMC avait augmenté surtout entre 10 et 13 ans; avant cet âge il n'y avait pas de différence significative entre les trajectoires de croissance des enfants exposés et non-exposés au DG (Crume et al., 2011). Ces résultats rappellent ceux de Gillman et al. qui a examiné les associations du poids à la naissance et du DG sur l'IMC chez les adolescents. Ils n'ont pas trouvé une association statistiquement significative entre l'exposition des enfants au DG et le surpoids à l'âge de 9 à 14 ans [OR = 1.3; 95% CI 0.9, 1.9] (Gillman et al., 2003).

Il semble que l'exposition du fœtus à l'hyperglycémie peut le prédisposer à un DT2 plus tard dans sa vie (Cheung, 2009). Des données indiquent une augmentation rapide, dans toutes les ethnies, de l'incidence du DT2 chez les enfants et les adolescents (Tam et al., 2008). Dans une étude de fratrie chez les indiens Pima (une population avec une disposition particulièrement élevée au diabète et à l'obésité), on a montré que les enfants de mères qui étaient déjà diabétiques au moment de la grossesse (donc des fœtus exposés à une hyperglycémie in utéro), avaient 45% de probabilité de développer un DT2 à l'âge de 20–24 ans, alors que la probabilité est seulement de 8,6% chez ceux dont les mères ont développé un diabète après la grossesse index (donc exposition hyperglycémique in utéro moins probable). Ces études chez les indiens Pima suggèrent



**FIGURE 1 : Le cercle vicieux qui serait impliqué dans l'épidémie d'obésité et de diabète de type 2**

Le DG cause une altération de la fonction des cellules- $\beta$  du pancréas du fœtus et/ou une altération de la résistance à l'insuline du fœtus. Ceci va provoquer une obésité infantile qui va entraîner une intolérance au glucose à l'adolescence, une détérioration des cellules- $\beta$  du pancréas à l'âge adulte, et enfin un DT2. Dans le cas de filles, elles sont à leur tour plus à risque de développer un DG.

que les facteurs génétiques ne sont pas les principaux responsables de la différence de l'incidence du diabète (Cheung, 2009). Dans l'étude de Cheung, le rôle de la prédisposition génétique, donc l'association entre les antécédents familiaux du DT2, l'exposition à une hyperglycémie in utero et l'environnement dans l'enfance, a été bien pris en compte. Par contre, ils n'ont pas étudié plusieurs autres facteurs, anthropométriques ou biochimiques, qui peuvent affecter le développement de maladies cardiovasculaires et métaboliques. En plus, ils n'ont étudié que l'effet de l'exposition au DT2 in utero. On peut penser que le DT2 a un impact dès le début de la grossesse, et donc l'effet du DG reste à tester chez les enfants nés suite à un DG en prenant en compte les facteurs familiaux.

Une étude longitudinale de cohortes, chez les caucasiens (Boney et al., 2005), montre qu'à l'âge de 9 ans, 60% des enfants nés d'une grossesse avec DG, sont porteurs des marqueurs de maladies cardiovasculaires et métaboliques. Les auteurs ont aussi précisé que les enfants exposés à l'obésité maternelle ont eu un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire, ce qui suggère que les mères obèses qui ne remplissent pas les critères cliniques de DG ont des facteurs métaboliques qui affectent aussi la croissance fœtale et les résultats postnataux. L'étude a bien évalué l'association entre le poids à la naissance, l'obésité maternelle et l'exposition à une hyperglycémie in utero. Par contre, les auteurs n'ont pas étudié des autres facteurs qui peuvent avoir un impact important pour le développement de maladies cardiovasculaires et métaboliques, par exemple l'environnement pendant l'enfance, et surtout ils ont étudié des cohortes de familles différentes.

Pour conclure ce chapitre, on peut dire que les antécédents familiaux de diabète, l'obésité de la mère et le DG lui-même sont certainement les principales causes pour expliquer la précocité de l'apparition de ces facteurs de risque chez les enfants



(Bhattacharyya et al., 2009; Catalano et al., 1993). Mais il est toujours très difficile de séparer l'impact et l'importance chacun des ces facteurs dans les études menées jusqu'à présent.

### 1.3 SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le concept de syndrome métabolique (SM), aussi connu comme syndrome X, a été introduit pour la première fois par Reaven, en 1988 (Reaven, 1988). Reaven avait remarqué, à partir d'études expérimentales, cliniques et épidémiologiques, l'apparition simultanée de l'hyperinsulinémie et de plusieurs autres facteurs de risque cardiovasculaires chez les mêmes patients et que cet ensemble de facteurs résultait en une morbidité cardiovasculaire beaucoup plus élevée (Korner et al., 2007). Ainsi, le SM est défini comme une combinaison morbide associant obésité centrale, insulino-résistance, intolérance au glucose, hypertension et dyslipidémie (Hansen, 1999). Le SM réfère donc à un ensemble de facteurs de risque métaboliques qui précède l'apparition du DT2 et des maladies cardiovasculaires (MCVs) (Motte et al., 2010; Blondeau et al., 2011). Le SM est maintenant un facteur de risque établi de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (Blondeau et al., 2011).

La définition du SM varie quelque peu entre les pays ou organismes de santé. Les critères proposés par le « *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III [ATP III])* » et ceux de l'Organisation mondiale de la santé sont les plus couramment utilisés chez les adultes (Steinberger et al., 2009). Ainsi, le SM est défini comme une combinaison de trois ou plus des cinq facteurs suivants : tour de taille élevé, taux de triglycérides élevé, réduction du taux de

HDL-C, hypertension artérielle et augmentation de la glycémie à jeun (Blondeau et al., 2011).

Dans la population pédiatrique, plusieurs définitions ont été proposées pour caractériser le SM (Steinberger et al., 2009). Récemment, la Fédération Internationale du Diabète (IDF, *International Diabetes Federation*) a publié une définition consensuelle du SM pour les enfants et les adolescents (Zimmet et al., 2007b), basée sur la présence d'obésité abdominale (tour de taille  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile de l'échantillon représentatif local), condition indispensable, ainsi que la présence d'au moins deux autres caractéristiques parmi les suivantes : hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, faible taux de HDL-C et taux élevé de glucose à jeun.

En raison des défis posés par les différences d'âge entre les enfants et les adolescents, l'IDF a publié une définition du SM adaptée aux groupes d'âge : 1. entre 6 et 9 ans, le critère principal est l'obésité abdominale, suivie par de nouvelles mesures, comme les antécédents familiaux; 2. entre 10 et 15 ans, toujours l'obésité, suivie par des taux adultes de triglycérides, HDL-C, tension artérielle et la glycémie; pour le groupe 16 ans et plus, l'IDF ne se prononce pas mais l'ATP III recommande d'utiliser les critères de l'IDF pour les adultes (tableau1) (Steinberger et al., 2009). Comme l'on peut observer, l'obésité abdominale est une condition essentielle dans les trois groupes pour le diagnostic du SM.

**TABLEAU 1 : Critères du syndrome métabolique selon les différents groupes d'âge**

Âge des enfants	Obésité abdominale	Triglycérides	HDL-cholestérol	Tension artérielle	Glucose à jeun
6 à 9 ans	tour de taille ≥ 90 <sup>e</sup> percentile	≥ 90 <sup>e</sup> percentile	< 10 <sup>e</sup> percentile	≥ 90 <sup>e</sup> percentile	≥ 5,6 mmol/L ou DT2 connu
10 à 15 ans	tour de taille ≥ 90 <sup>e</sup> percentile	≥ 1,7 mmol/L	<1,03 mmol/L	≥ 130 mm Hg/ systolique ou ≥ 85 mm Hg diastolique	≥ 5,6 mmol/L ou DT2 connu
16 ans et plus	Tour de taille > 80 cm (femme) > 94 cm (homme)	≥ 1,7 mmol/L	< 1,29 mmol/L (femme) < 1,03mmol/L (homme)	≥ 130 mm Hg/85 mm Hg	≥ 5,6 mmol/L

Source : Fédération internationale du diabète, 2007

On voit donc qu'il y a des évidences que le SM commence tôt dans la vie. Tous les facteurs de risque ou constituants du SM semblent augmenter le risque de MCVs et de l'apparition du diabète. Cependant, les études prospectives sont limitées chez les enfants (Agirbasli et al., 2011). Des études épidémiologiques ont identifié la santé maternelle comme un facteur de risque pour le développement du SM chez les enfants à naître. Il apparaît donc que les facteurs liés au développement du SM chez les enfants comprennent le diabète maternel (DT2 ou DG), l'obésité maternelle, la macrosomie néonatale et l'obésité infantile (Harder et al., 2001; Dorner et Mohnike, 1976; Fetita et al., 2006).

Le SM chez les enfants est beaucoup plus fréquent que précédemment rapporté. Sa prévalence est plus élevée chez les enfants obèses, allant de 40% à 50% (Tam et al., 2008). Une étude des enfants et adolescents âgés de 4 à 20 ans a montré que la prévalence du SM augmente avec la sévérité de l'obésité et atteint 50% chez les jeunes souffrant d'obésité sévère (Conway et al., 2004). Dans une autre étude, l'IMC était aussi proportionnellement associé à l'augmentation du risque de SM, tout comme l'était le niveau de résistance à l'insuline évalué par le modèle d'évaluation homéostatique de la résistance à l'insuline (HOMA-IR).

Une rare étude longitudinale disponible à ce jour a évalué le développement du SM chez des enfants de 6, 7, 9 et 11 ans, comparés selon qu'ils étaient nés d'une grossesse avec et sans DG et selon leur poids de naissance, soit ceux qui étaient au-dessus du poids pour l'âge gestationnel (LGA, *large for gestational age*) (n = 84) et ceux de poids approprié pour l'âge gestationnel (AGA, *appropriate for gestational age*) (n = 95). À l'âge de 11 ans, l'obésité infantile associée à la combinaison de LGA et d'exposition au DG a été corrélée à une insulino-résistance plus élevée. La prévalence, de  $\geq 2$  composants du SM (défini comme obésité, hypertension, dyslipidémie ou une

intolérance au glucose), était de 50% pour le groupe LGA/DG, ce qui était significativement plus élevé que les valeurs des groupes LGA/contrôle (29%), AGA/DG (21%) et AGA/contrôle (18%). Cette étude a montré que les enfants LGA de mères diabétiques couraient un risque important de développer le SM dès l'enfance. De plus, les enfants exposés à l'obésité maternelle ont un risque accru de développer le SM, ce qui suggère que les mères obèses qui ne remplissent pas les critères cliniques du DG peuvent avoir des facteurs métaboliques qui affectent la croissance fœtale et qui peuvent avoir des conséquences métaboliques postnatales (Boney et al., 2005).

### 1.3.1. L'obésité et le diabète de type 2

Malgré la difficulté inhérente à la définition des éléments clés d'une pathologie modulée par de nombreux facteurs génétiques et environnementaux, des preuves solides soutiennent l'obésité comme le prédominant corrélat de risque cardiométabolique, surtout quand l'adiposité est distribuée préférentiellement au niveau abdominal (parfois appelée de type central) (Espinola-Klein et al., 2011; Steinberger et al., 2009). Il est admis que plusieurs facteurs gestationnels et périnataux influencent le poids de naissance et, à plus longue échelle, l'évolution du poids pendant l'enfance (Boerschmann et al., 2010). L'obésité infantile est déjà une épidémie, avec 17,6 millions d'enfants estimés en surpoids au monde (Moore, 2010). En 2004, les taux d'obésité et de surpoids rapportés dans la troisième édition du *National Health and Examination Survey (NHANES III)* étaient de 65,1% pour la population adulte et de 16% pour les enfants (Vincent et Taylor, 2006).

Les enfants de mères diabétiques ont donc un risque accru d'obésité/adiposité, d'intolérance au glucose et de tension artérielle élevée, même pendant l'enfance. Ces risques sont plus élevés par rapport aux enfants de pères diabétiques, autre élément

suggérant la possibilité de programmation intra-utérine – par l’hyperglycémie maternelle (Krishnaveni et al., 2010). Plusieurs études ont indiqué que l’exposition intra-utérine au diabète maternel transmet un risque élevé d’obésité et de DT2 chez les enfants de mères atteintes de diabète, indépendamment du type de diabète maternel (Silverman et al., 1991; Pettitt et al., 1993; Clausen et al., 2008). Une étude prospective a montré une prévalence accrue du surpoids (IMC  $\geq$  90<sup>e</sup> percentile) à 2, 8 et 11 ans chez les enfants de mères ayant un DG par rapport aux enfants de mères diabétiques de type 1 et ceux de mères non-diabétiques. Les enfants de mères atteintes d’un DG sont également plus insulino-résistants selon l’indice HOMA-IR que ceux de mères non-diabétiques. L’obésité maternelle (définie par un IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>) est un prédicteur important du risque de surpoids chez les enfants. Ceci suggère que la prédisposition familiale contribue aussi à la croissance des enfants nés d’une grossesse avec un DG (Boerschmann et al., 2010). Cependant, encore une fois, le bagage génétique n’a pas été pris en considération dans cette étude, puisque ces cohortes d’enfants avaient des mères différentes. De plus, le diabète de type 1 (DT1) de la mère a des effets particuliers chez les enfants, le contrôle glycémique étant plus difficile à atteindre, l’effet sur la programmation fœtale par l’hyperglycémie maternelle pourrait être accentué.

La prévalence d’obésité et de DT2 est en augmentation dans le monde entier et dans les groupes d’âge de plus en plus jeunes, ce qui laisse présager une morbidité cardiovasculaire prématurée pour les générations futures (Warnberg et Marcos, 2008). Il semble aussi que les marqueurs ou précurseurs de l’athérosclérose, une complication majeure de l’obésité, sont présents chez les jeunes, tels que la dysfonction endothéliale. Des études autopsiques ont montré que l’étendue de l’athérosclérose précoce au niveau de l’aorte et des artères coronariennes est directement associée à des niveaux de lipides, l’hypertension artérielle et l’obésité et ce dès l’enfance et l’adolescence (Steinberger et

al., 2009). On voit donc que les complications du DG s'inscrivent dans un contexte plus large et plus grave qui touche la santé publique (Warnberg et Marcos, 2008).

#### 1.4 PHYSIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX

Le tissu adipeux est le principal réservoir d'énergie de l'organisme (Fonseca-Alaniz et al., 2006); il joue aussi un rôle important dans la protection aux chocs et l'isolation thermique (Oliveira et Bressan, 2010). Il est composé d'adipocytes incorporés dans un maillage de tissu conjonctif lâche contenant des précurseurs des adipocytes, des fibroblastes, des cellules endothéliales, des leucocytes, monocytes, macrophages résidents et plusieurs d'autres types de cellules (Rabe et al., 2008; Oliveira et Bressan, 2010). Les adipocytes sont les seules cellules spécialisées pour entreposer des lipides sous forme de triacylglycérols dans leur cytoplasme, sans affecter leur intégrité fonctionnelle. Ces cellules possèdent toutes les enzymes et les protéines régulatrices nécessaires pour synthétiser et libérer des acides gras (lipogenèse et lipolyse) lorsqu'il y a déficit calorique ou nécessité de mobiliser de l'énergie vers d'autres tissus, ou, en d'autres temps, pour entreposer le triacylglycérol pendant les périodes où l'offre d'énergie est abondante. La régulation de ces processus s'effectue à partir de la disponibilité des éléments nutritifs et est influencée par les signaux afférents des systèmes neuraux et hormonaux d'un individu (Fonseca-Alaniz et al., 2006).

##### 1.4.1 Le tissu adipeux en tant qu'organe endocrinien

La vision traditionnelle du tissu adipeux comme un simple réservoir passif d'entreposage d'énergie n'est plus valide (Juge-Aubry et al., 2005). Depuis la découverte des nombreuses substances sécrétées par les adipocytes, comme les

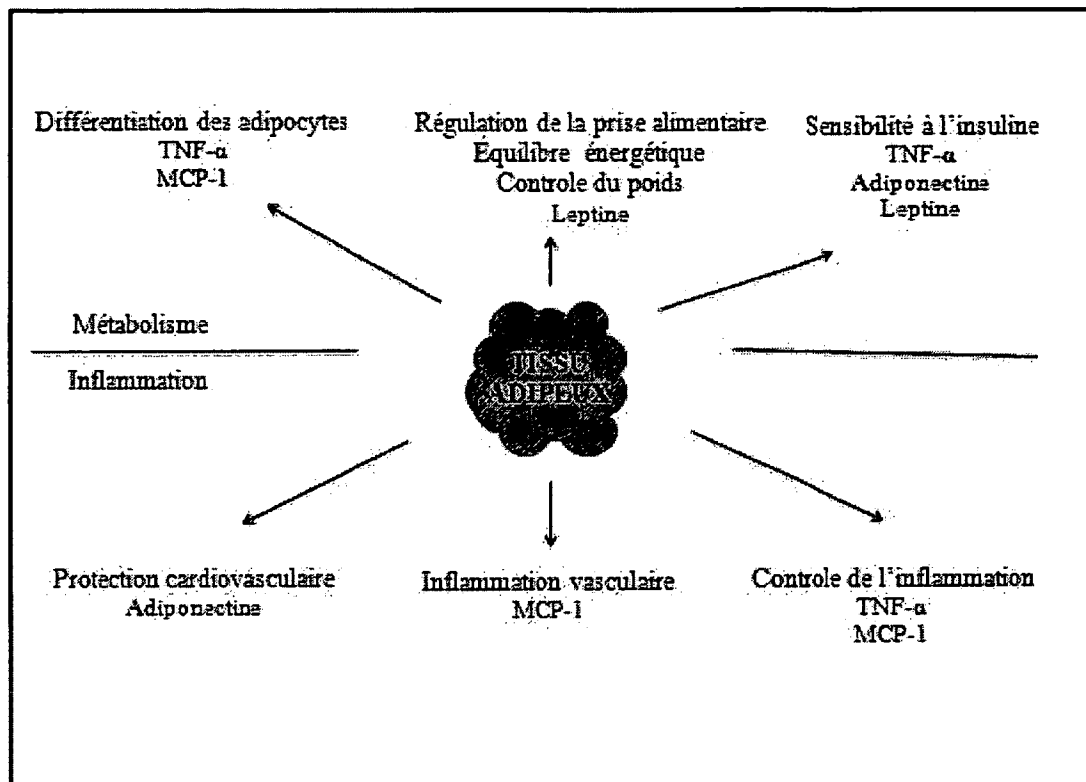
hormones et les cytokines, le tissu adipeux est reconnu comme ayant des fonctions endocrines (Warnberg et Marcos, 2008; Oliveira et Bressan, 2010; Kershaw et Flier, 2004).

Les adipokines, ou adipocytokines, sont des protéines sécrétées par le tissu adipeux qui fournissent un vaste réseau de communication à l'intérieur même du tissu adipeux mais aussi vers d'autres tissus et organes (Miehle et al., 2012). Actuellement, plus de cent différentes cytokines sont connues. Elles sont classées comme des interleukines, des interférons, des chimiokines, des facteurs hématopoïétiques et des facteurs de croissances (Juge-Aubry et al., 2005). Les cytokines sont impliquées dans un large éventail de processus physiologiques, y compris l'homéostasie, le métabolisme des lipides, la régulation de la tension artérielle, la sensibilité à l'insuline (Miehle et al., 2012), l'inflammation, l'immunité, la division cellulaire et l'apoptose (figure 2) (Juge-Aubry et al., 2005).

#### 1.4.2 Le tissu adipeux et l'inflammation

L'inflammation est fondamentalement une réponse protectrice, dont le but ultime est de défendre le corps de dommages aux cellules initiés par les microorganismes, les toxines, les allergènes, etc. Cette condition et les processus de réparation peuvent devenir nocifs et préjudiciables s'ils acquièrent un caractère chronique (Zulet et al., 2007; Calder et al., 2011; Oliveira et Bressan, 2010). Il convient de noter que le foie et les organes lymphoïdes sont généralement les principaux sites de production des médiateurs de l'inflammation, mais dans l'obésité, le tissu adipeux devient un producteur important; il en résulte un milieu inflammatoire chronique tant au niveau local que systémique (Calder et al., 2011). L'état d'inflammation a été proposé





**FIGURE 2 : Processus physiologiques où les cytokines sont impliquées.**

Le tissu adipeux est un organe de sécrétion très actif. Le tissu adipeux blanc (WAT, white adipose tissue) produit une grande variété de protéines qui régulent le métabolisme et l'inflammation, ce qui contribue au maintien de l'homéostasie énergétique et, probablement, la pathogenèse de l'obésité et des complications métaboliques et vasculaires.

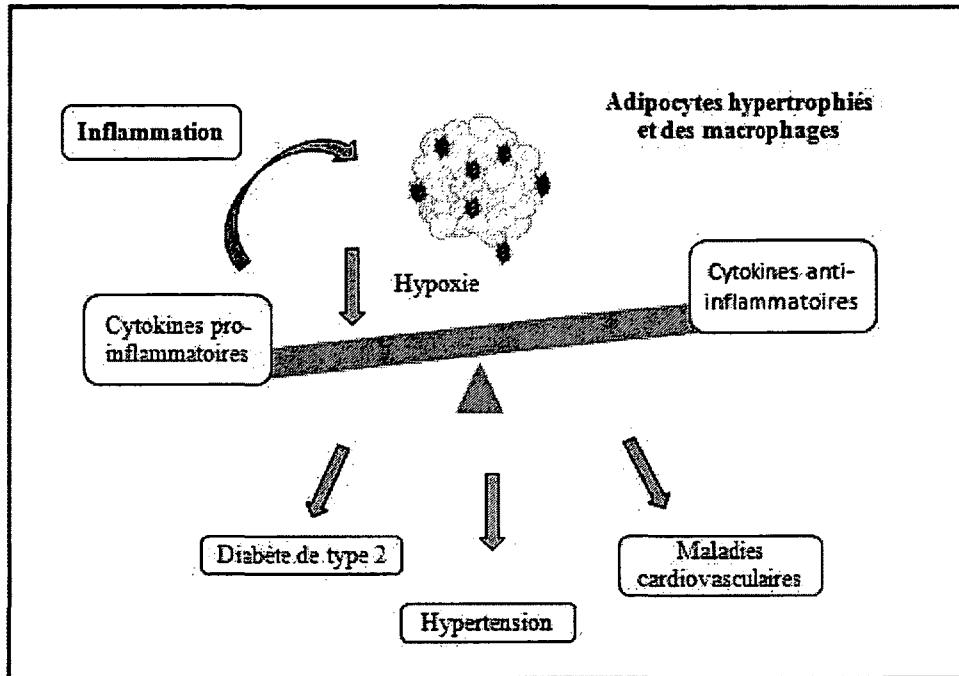
Adapté de Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism  
2005;19(4):547-66

comme le lien entre l'obésité, le SM et les troubles cardiovasculaires. À cet égard, il est supposé que l'inflammation est la conséquence de l'obésité (surtout centrale). À l'inverse, des travaux récents ont suggéré que l'inflammation pourrait aussi être une possible cause d'obésité (Zulet et al., 2007). En fait, l'obésité est caractérisée par un état d'inflammation chronique de faible intensité. L'inflammation semble augmenter de façon proportionnelle à l'augmentation du poids de la graisse corporelle (Oliveira et Bressan, 2010). L'augmentation de la taille des adipocytes est associée à la présence de macrophages activés au sein du tissu adipeux; ils peuvent augmenter la production de cytokines pro-inflammatoires et de protéines de phase aiguë, étant donné que, soit les adipocytes hypertrophiés soit les macrophages, sont capables de sécréter ces cytokines et, ainsi, peuvent contribuer aux désordres physiopathologiques de l'obésité (figure 3) (Miehle et al., 2012; Oliveira et Bressan, 2010).

Des études prospectives chez l'adulte ont montré que l'inflammation de faible intensité peut contribuer à la pathophysiologie de plusieurs conditions médicales, comme l'athérosclérose (Libby, 2006; Hansson, 2005), le DT1 et le DT2 (Hotamisligil, 2006; Kahn et al., 2006), les cancers (de Visser et al., 2006), plusieurs types de troubles neurodégénératifs (Britschgi et Wyss-Coray, 2007) ainsi que des maladies auto-immunes (Vogt et al., 2007). Par ailleurs, le stress oxydatif, défini comme un déséquilibre entre les oxydants (radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène [ROS]) et les antioxydants (Vincent et Taylor, 2006), a été proposé comme un inducteur potentiel de l'état inflammatoire et de la susceptibilité à l'obésité et à ses comorbidités associées (Zulet et al., 2007), MCVs et diabète (Vincent et Taylor, 2006).

La recherche sur les mécanismes et les médiateurs de l'obésité s'est intensifiée considérablement au cours des dernières années et, à cet égard, les substances libérées à partir du tissu adipeux, ont pris leur importance. Ces substances, telles que les

composantes inflammatoires, les cytokines, les acides gras et, bien sûr, les adipocytokines, exercent des actions biologiques au-delà du tissu adipeux et influencent directement plusieurs processus métaboliques, vasculaires et endocriniens (Korner et al., 2007). Par contre, les mécanismes précis qui lient l'inflammation à l'obésité et aux complications associées restent non complètement résolus (Zulet et al., 2007). Des études (Trayhurn et Wood, 2004; Ye et al., 2007) suggèrent que l'inflammation commence par l'hypoxie du tissu adipeux, c'est-à-dire, une diminution de l'apport d'oxygène, ce qui ferait grossir les adipocytes. Effectivement, chez les sujets obèses, les adipocytes sont hypertrophiés; cette hypertrophie comprimerait la vascularisation du tissu en réduisant son oxygénation. En conséquence de l'hypoxie du tissu, il aura une stimulation de production de cytokines pro-inflammatoires, comme le VEGF, le PAI-1 et la leptin, dans le but d'augmenter l'angiogénèse (figure 3). Cependant, l'hypothèse qu'une inflammation de faible degré est associée à l'obésité et aux dysfonctions métaboliques reliées suggère que l'importance des marqueurs de l'inflammation au cours de la phase préclinique de MCVs et du DT2 devraient être explorées de façon intensive (Warnberg et Marcos, 2008).



**FIGURE 3 : Relations entre le dysfonctionnement du tissu adipeux dans l'obésité, l'inflammation, l'hypoxie et les complications associées à l'obésité.**

Le tissu adipeux augmente au cours de l'obésité, ce qui conduit à un état d'hypoxie. Il y a une dérégulation de la synthèse des adipokines pro-inflammatoires. Cela pourrait conduire à des complications associées à l'obésité résultant d'une inflammation locale du tissu adipeux. Donc, l'hypoxie peut être l'origine de cette réponse inflammatoire, en stimulant la production des adipokines pro-inflammatoires.

Adapté de BMC Medicine 2011, 16;9:25

## 1.5 Biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation

La physiopathologie du SM prête toujours à controverses, chez l'adulte comme chez l'enfant. Certaines études ont constaté que des adipokines sont associées au développement du SM (Yoshinaga et al., 2008). Bien qu'il soit de plus en plus évident que l'inflammation de faible intensité est associée à l'obésité et au SM, les marqueurs de l'inflammation ne sont pas pris en compte dans le diagnostic pratique du SM ni chez les adultes ni chez les enfants ou les adolescents (Warnberg et Marcos, 2008). Les effets de quelques-uns des plus intéressants marqueurs de l'inflammation et de la coagulation en ce qui concerne le SM sont décrits ci-dessous, principalement chez l'adulte étant donné la rareté des données pédiatriques.

### 1.5.1 Adiponectine

L'adiponectine est une protéine qui est sécrétée exclusivement par les adipocytes (Miehle et al., 2012). Dans les modèles animaux, l'adiponectine stimule l'absorption du glucose dans le muscle squelettique et réduit la production hépatique de glucose à travers de la protéine kinase activée par l'AMP (Miehle et al., 2012; Oliveira et Bressan, 2010). Ainsi, les adipocytes expriment et sécrètent des adipokines proinflammatoires, mais ils sont aussi capables d'induire un processus anti-inflammatoire via la sécrétion d'adiponectine (Oliveira et Bressan, 2010).

Contrairement à la plupart des autres cytokines, l'adiponectine est associée aux profils antiathérogénique et anti-inflammatoire. La diminution de la sécrétion et de l'expression d'adiponectine est associée à un IMC (ou un tour de taille) plus élevé, une diminution de la sensibilité à l'insuline et une dyslipidémie (Espinola-Klein et al., 2011). Les taux d'adiponectine sont inversement corrélés avec les niveaux plasmatiques

de triglycérides (Miehle et al., 2012; Zulet et al., 2007), de glucose, d'insuline et des biomarqueurs inflammatoires, comme la protéine C réactive (CRP) et l'interleukine-6 (IL-6) (Zulet et al., 2007). Par contre, les niveaux d'adiponectine sont corrélés positivement avec la concentration du HDL-C (Miehle et al., 2012). Des études longitudinales prospectives ont indiqué que les niveaux faibles d'adiponectine sont associés à une incidence plus élevée de DT2 (Rabe et al., 2008; Rasouli et Kern, 2008), de résistance à l'insuline, d'obésité, d'hypertension et d'hypertrophie ventriculaire gauche (Rasouli et Kern, 2008).

En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, une étude a montré qu'un niveau abaissé d'adiponectine est un marqueur du SM; des niveaux bas d'adiponectine ont été corrélés avec une concentration élevée des cytokines pro-inflammatoires IL-6, TNF- $\alpha$  et CRP (Volp et al., 2008). Une étude (Gilardini et al., 2006) a montré que, parmi les biomarqueurs de risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires, l'adiponectine est le seul facteur qui, en plus d'établir une corrélation avec toutes les composantes du SM, a également été significativement corrélé avec la majorité de marqueurs inflammatoires. L'adiponectine est donc un facteur de risque indépendant pour le développement du SM. Une autre étude (Winer et al., 2006), a suggéré que l'adiponectine pourrait être un signal moléculaire qui relierait l'inflammation à l'obésité et au SM dans l'obésité infantile. Une étude transversale a comparé plusieurs biomarqueurs (adiponectine, acide urique, PAI-1, IL-18, CRP et fibrinogène) afin de déterminer si l'adiponectine prédit effectivement l'occurrence du SM chez les enfants. Un taux d'adiponectine bas était le plus puissant prédicteur du SM dans cette analyse de régression logistique univariée avec le SM comme variable dépendante, et avec un odd ratio de 10 (Gilardini et al., 2006). Ces résultats suggèrent qu'un taux bas

d'adiponectine est un bon prédicteur du SM chez les enfants et les adolescents obèses (Korner et al., 2007; Zulet et al., 2007).

### 1.5.2 Leptine

La leptine est produite principalement par les adipocytes (Ahima et Flier, 2000). Elle joue un rôle important dans la régulation de la composition corporelle, le comportement alimentaire et l'homéostasie énergétique (Ng et al., 2000). La leptine joue en effet un rôle très important dans la régulation de l'apport et la dépense énergétique (Ng et al., 2000; Miehle et al., 2012), dans le contrôle le volume du tissu adipeux et le poids corporel (Oliveira et Bressan, 2010). Elle est aussi impliquée dans plusieurs processus physiologiques, y compris la régulation de la fonction gonadotrope (Oliveira et Bressan, 2010), de l'inflammation, de la réponse immunitaire et de l'angiogénèse (Miehle et al., 2012).

Les taux sériques de leptine sont proportionnels à la masse adipeuse d'un individu (Miehle et al., 2012). Une étude a évalué l'effet de l'hyperinsulinémie prolongée sur les taux sériques de leptine : l'hyperinsulinémie chronique exogène (Boden et al., 1997) provoque une augmentation des niveaux de leptine chez les sujets minces ou obèses. Dans une autre étude, il a été démontré que la leptine pourrait être un des marqueurs les plus sensibles pour prédire l'accumulation des facteurs de risque cardiovasculaires et la présence du SM chez les enfants entre poids normal et obèses (Yoshinaga et al., 2008).

### 1.5.3 Protéine chimiotactique-1 des monocytes

La protéine chimiotactique-1 des monocytes (MCP-1) est l'une des chimiokines qui régulent la migration et l'infiltration des monocytes (Volp et al., 2008; Deshmane et al., 2009; Juge-Aubry et al., 2005). Elle active les monocytes, stimule leur déplacement vers la paroi du vaisseau et favorise leur conversion en macrophages (Espinola-Klein et al., 2011). Une fois activés, les macrophages sécrètent des facteurs inflammatoires, ce qui entraîne : 1. réponse inflammatoire et 2. résistance à l'insuline et réduction de l'absorption du glucose (Gustafson, 2010). La MCP-1 est produite par une variété de types cellulaires, y compris les cellules musculaires lisses, les leucocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes, en réponse à l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des cytokines pro-inflammatoires. La MCP-1 est donc aussi un produit de la réaction inflammatoire (Volp et al., 2008).

Comme la MCP-1 est impliquée dans les mécanismes de l'inflammation dans la paroi artérielle, elle endommage la vasodilatation endothélium-dépendante, les taux circulants de cette cytokine sont vus comme des facteurs de risque de l'athérogénèse et du SM (Volp et al., 2008). La MCP-1 circulante est augmentée dans l'obésité (Sartipy et Loskutoff, 2003); elle diminue après perte de poids chez les patients obèses, ce qui suggère une implication de ce facteur pro-athérosclérotique dans la relation obésité/inflammation (Juge-Aubry et al., 2005).

### 1.5.4 Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) est une protéine de phase aiguë qui favorise la formation de thrombus par l'inhibition de la formation de plasmine et, donc, l'inhibition de la fibrinolyse et la rupture de plaques d'athérome instables



(Oliveira et Bressan, 2010). Le PAI-1 est un facteur prothrombotique sécrété principalement par des adipocytes matures chez l'homme (Garg et al., 2012).

Chez les modèles animaux obèses, les niveaux de PAI-1 sont élevés; il semble que l'hyperinsulinémie reliée au surpoids et à la résistance à l'insuline stimulent la production de PAI-1 dans le tissu adipeux (Hsueh et Law, 2003). Chez l'humain obèse, il existe une forte corrélation entre des taux élevés de PAI-1 et la résistance à l'insuline (Hermsdorff et Monteiro, 2004), l'obésité, le DT2 et les états pro-inflammatoires (Zulet et al., 2007). Une étude suggère que le taux de PAI-1 pourrait être un prédicteur utile de DT2, indépendamment du SM, en permettant d'identifier les personnes à risque de diabète (Kanaya et al., 2006).

#### 1.5.5 Protéine 4 de liaison au rétinol

La protéine 4 de liaison au rétinol (RBP4) est une protéine synthétisée dans les hépatocytes et les adipocytes, qui sert de support pour la vitamine A dans le sang (Miehle et al., 2012). Elle a été décrite comme une adipokine qui réduit la sensibilité périphérique et hépatique à l'insuline et augmente la gluconéogenèse hépatique. Elle a donc été proposée comme un nouveau lien entre l'obésité et l'insulino-résistance, présentant des niveaux sériques élevés chez les sujets obèses insulino-résistants atteints de DT2 (Zulet et al., 2007). Les concentrations sériques de RBP4 sont élevées chez les sujets humains insulino-résistants avec obésité, intolérance au glucose et DT2, et même chez les sujets minces normoglycémiques avec des antécédents familiaux de DT2. Un grand nombre d'études subséquentes a confirmé une association entre l'augmentation des niveaux de RBP4 circulants avec divers aspects de l'adiposité et de l'insulino-résistance, avec le DT2 et le SM (Rabe et al., 2008).

### 1.5.6 Protéine C réactive

La protéine C réactive (CRP) est une protéine produite principalement dans le foie; son expression est régulée par de nombreuses cytokines, en particulier l'IL-6 et TNF- $\alpha$  (Oliveira et Bressan, 2010; Steinberger et al., 2009). Elle est associée au risque cardiovasculaire au-delà des facteurs de risque « traditionnels » tels le cholestérol de lipoprotéines de basse densité (LDL-C). Beaucoup d'études utilisent la CRP comme le seul marqueur de l'inflammation (Warnberg et Marcos, 2008). De fait, l'inclusion de la CRP parmi les critères de diagnostic du SM a été proposée pour stigmatiser que l'inflammation fait partie de la physiopathologie de cette condition (Steinberger et al., 2009).

La plupart des études qui investiguent le rôle de l'inflammation dans la pathogénèse des MCVs utilisent la CRP comme un marqueur global de l'inflammation sub-chronique (Calder et al., 2011). Plusieurs études soutiennent que l'augmentation de la concentration de la CRP est liée au développement du DT2 et des MCVs chez des adultes (Lambert et al., 2004; Retnakaran et al., 2003). La CRP stimule l'expression et l'activité du PAI-1 dans les cellules endothéliales, et cet effet est accru dans les situations d'hyperglycémie. Ainsi, le PAI-1 est augmenté en présence de diabète et de SM sous l'effet de la stimulation de la CRP qui stimule de façon significative les monocytes et les cellules endothéliales (Volp et al., 2008).

### 1.5.7 Facteur de nécrose tumorale alpha

Le TNF- $\alpha$  est une importante cytokine médiatrice de la réponse inflammatoire et immunitaire (Warnberg et Marcos, 2008; Zulet et al., 2007). Le TNF- $\alpha$  est sécrété par les adipocytes et les macrophages infiltrant le tissu adipeux des personnes obèses

(Espinola-Klein et al., 2011). Il agit au niveau des adipocytes en jouant un rôle régulateur inhibiteur sur l'accumulation de la graisse corporelle par l'inhibition de la lipogénèse (Volp et al., 2008; Oliveira et Bressan, 2010), par la diminution de l'expression de la lipase lipoprotéique et du GLT-4, et par l'augmentation de la lipolyse (Volp et al., 2008). Il a été récemment suggéré comme modulateur de l'insulino-résistance (Rabe et al., 2008; Espinola-Klein et al., 2011).

En raison de son activité biologique pléiotrope, cette cytokine est impliquée dans le processus d'inflammation. Elle joue un rôle important dans la cascade et la synthèse d'autres cytokines. Comme l'IL-6, le TNF- $\alpha$  est le médiateur central de la réponse de phase aiguë, car il détermine également la production et l'élévation des concentrations plasmatiques de fibrinogène, de PAI-1 et, en particulier, de la CRP (Volp et al., 2008). Une étude (Xydakis et al., 2004) a analysé le rôle de l'inflammation, de l'adiposité et de la résistance à l'insuline chez les sujets obèses avec le SM (n = 40) et sans le SM (n = 40). Cette étude a montré une association positive de TNF- $\alpha$  de l'IMC, une corrélation positive entre le TNF- $\alpha$  et des mesures d'adiposité (tour de taille), les taux de triglycérides et la résistance à l'insuline mesurée par l'indice HOMA-IR. Par ailleurs, la corrélation était négative avec le taux de HDL-C (Zulet et al., 2007). Autrement dit, le taux de TNF- $\alpha$  s'élève avec le nombre de composants du SM (Zulet et al., 2007; Warnberg et Marcos, 2008). Certaines études ont suggéré que le TNF- $\alpha$  pourrait être une des molécules responsables de l'apparition de la résistance à l'insuline (Miehle et al., 2012).

*Les marqueurs spécifiques de l'inflammation et de la coagulation qui viennent d'être décrits n'ont jamais été évalués dans une population pédiatrique exposée in utero au DG. Nous faisons l'hypothèse que chez les enfants du DG les taux de ces marqueurs vont être significativement différents de ceux des enfants nés des suites d'une grossesse non compliquée de DG.*

*Mais surtout, l'originalité de cette étude tient au fait que nous allons comparer les enfants de la même mère et du même père, conçus soit dans un environnement DG soit dans un environnement gestationnel sans DG. Ces enfants auront donc le même « risque familiale » et un bagage génétique très semblable. Comme nous allons aussi contrôler nos données pour ce qui est du BMI de la mère, nous allons pouvoir établir le rôle du DG comme facteur de risque de SM indépendamment du risque familiale et surpoids maternel. Le but de ce travail de maîtrise est de comparer les marqueurs anthropométriques et biochimiques du SM parmi deux enfants d'une même mère et d'un même père, l'un ayant été exposé in utero au DG, l'autre ne l'ayant pas été, et d'évaluer si le SM est plus fréquent chez les enfants d'une grossesse avec un DG.*

## 2 MATERIEL ET METHODES

### 2.1 CONCEPTION DE L'ÉTUDE

Cette étude est de type transversal cas-témoin; le groupe des cas est composé d'enfants nés d'une grossesse avec DG et le groupe des témoins est composé de leur frère ou sœur né(e) d'une grossesse sans DG. L'étude a été menée au Centre de Recherche Clinique Étienne-LeBel du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). Nous avons circonscrit notre étude aux enfants prépubères dans le but d'éviter l'influence des facteurs hormonaux de la puberté qui pourraient affecter les facteurs étudiés.

Nous avons obtenu la liste des femmes ayant eu au moins 2 grossesses (entre 1999 et 2007), l'une sans DG et l'autre avec DG, grâce aux banques de données CIRESS et Med-Écho du CHUS. Les critères diagnostiques étaient : soit une glycémie 1h post-50g  $\geq 10.3$  mmol/L (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2008) ou une HGOP avec une des trois valeurs suivantes : glycémie à jeun  $\geq 5.1$  mmol/L, glycémie 1h  $\geq 10.0$  mmol/L ou glycémie 2h  $\geq 8.5$  mmol/L (Weinert, 2010).

Ces femmes ont reçu une lettre leur expliquant sommairement le projet et mentionnant qu'elles seraient contactées dans les jours suivants par une assistante de recherche qui leur donnera plus d'explications sur le projet. Les femmes et les enfants qui répondent aux critères d'admissibilité et qui ont désiré participer à ce projet sont venus deux fois au Centre de recherche clinique.

Lors de la première visite, l'assistante de recherche/moi-même expliquait le projet à la mère et aux enfants et, si la mère consentait à participer elle-même et consentait aussi à ce que ses enfants participent, elle signait les 3 formulaires de consentement. Lors de la deuxième visite, les enfants et leur mère arrivaient à jeun depuis 12 heures. Le poids, la

tension artérielle, la taille, le tour de taille et la composition corporelle étaient mesurés. Ensuite, un cathéter intraveineux était installé, les prélèvements à jeun étaient aliquotés et une hyperglycémie orale provoquée (HGOP) était effectuée.

Un questionnaire précis permettait par ailleurs d'évaluer l'allaitement, l'exposition à la fumée secondaire, la consommation de tabac, les infections, allergies ou chirurgies, l'activité physique et le temps d'écran des enfants.

## 2.2 POPULATION À L'ÉTUDE

Pour ce mémoire, étude pilote, seulement 25 enfants ont été évalués. Treize enfants, garçons ou filles, incluant 2 jumelles, caucasiens, prépubères, âgés de 5 à 9 ans lors de la signature du formulaire de consentement, nés d'une grossesse avec DG, ont été comparés à leurs 12 frères ou sœurs né(e) d'une grossesse sans DG.

Critères d'exclusion :

- ✓ prématurité (enfants nés avant la 34<sup>e</sup> semaine ; avant cette période, on peut avoir des complications chez le fœtus) (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008),
- ✓ les enfants qui avaient un DT1,
- ✓ poids inférieur à 10 kg,
- ✓ grossesse compliquée d'une anomalie du placenta,
- ✓ maladie affectant la croissance et le métabolisme (pathologies cardiologique ou autre, médicaments),
- ✓ stade de Tanner était  $\geq 2$  (Tanner, 1962) pour la puberté. Le stade de Tanner a été évalué par questionnement de la mère et l'enfant :
  - pour les garçons : testicules plus gros que 2,5 cm, présence de poils sur le scrotum.

- pour les filles : tissu mammaire palpable, présence de poils fins le long des grandes lèvres.

## 2.3 VARIABLES À L'ÉTUDE

### 2.3.1 Chez les enfants

#### 2.3.1.1 Variable principale : le syndrome métabolique

La définition du SM retenue pour cette étude est basée sur la définition suggérée par l'IDF/FID (Zimmet et al., 2007a).

- Pour les enfants de 10 ans et plus :

- Obésité :  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile tel qu'évalué par le tour de taille;

à laquelle s'ajoutent au moins deux des critères suivants :

- Triglycérides :  $\geq 1,7$  mmol/L;
- HDL-cholestérol :  $< 1,03$  mmol/L;
- Tension artérielle :  $\geq 130$  mm Hg systolique ou  $\geq 85$  mm Hg diastolique;
- Glucose à jeun :  $\geq 5,6$  mmol/L (test HGOP recommandé) ou DT2 connu.

- Pour les enfants de moins de 10 ans :

- Obésité :  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile tel qu'évalué par le tour de taille;

à laquelle s'ajoutent au moins deux des critères suivants :

- Triglycérides :  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile;
- HDL-cholestérol :  $< 10^{\text{e}}$  percentile;
- Tension artérielle :  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile;
- Glucose à jeun :  $\geq 5,6$  mmol/L (test HGOP recommandé) ou DT2 connu.

Il n'y a pas de recommandation très claire pour le diagnostic par l'IDF pour les *moins de 10 ans*. L'IDF parle juste du tour de taille (> 90<sup>e</sup> percentile). Cependant, dans le cadre de notre projet, comme on voulait évaluer les autres variables du SM, on a décidé d'utiliser le 90<sup>e</sup> percentile, un paramètre souvent utilisé dans d'autres études pédiatriques. Nous avons choisi la définition suggérée par l'IDF pour les 10 ans et plus et avons basé nos points limites sur deux articles de revue canadiens bien reconnus dans le milieu pédiatrique canadien (Cruz et Goran, 2004; Cruz et al., 2004). Les tableaux de percentiles pour la population canadienne sont fournis en annexe.

#### *2.3.1.2 Données cliniques :*

- Tour de taille : mesuré à l'aide d'un ruban à mesurer souple juste au-dessus des crêtes iliaques lorsque le sujet était debout après une expiration modérée.

- Âge des enfants : calculé avec la date de naissance par questionnaire de la mère et vérification dans les données administratives du CHUS.

- Poids corporel, IMC et composition corporelle : mesuré par la balance Tanita (Tanita Corporation, model TBF-300A, Tokyo, Japan), sujets légèrement vêtus et sans chaussure.

- Taille : mesurée à l'aide d'une toise chez le sujet sans chaussure.

- Tension artérielle : mesurée trois fois à l'aide d'un sphygmomanomètre chez le sujet en position assise après cinq minutes de repos. Un brassard adapté pour les enfants a été utilisé.

#### *2.3.1.3 Données biochimiques :*

Trente minutes après l'application d'une crème topique anesthésiante contenant 2.5% de lidocaïne et 2.5% de prilocaïne (Emla), un cathéter intraveineux était installé



dans la veine du pli du coude pour les prélèvements sanguins. Le cathéter restait maintenu ouvert avec une infusion lente de salin.

Les variables suivantes ont été mesurées : glucose, pro-insuline, insuline, peptide-C, bilan lipidique, adiponectine totale et de haut poids moléculaire, leptine, MCP-1, activité du PAI-1, RBP4, CRP et TNF- $\alpha$ . Ensuite, une HGOP a été faite. La quantité de glucose ingéré était de 1.75 g de glucose/kg de poids avec une charge maximale de 75 g de glucose. Les sujets sont restés couchés pendant les deux heures d'attente, pour cela, il leur était proposé des vidéos adaptées à leur âge. Un prélèvement sanguin veineux a été fait à partir du cathéter toutes les 30 minutes (0, 30, 60, 90, 120) pendant les deux heures de l'HGOP.

Les variables glycémie, insulinémie, peptide-C et bilan lipidique ont été analysées au laboratoire de biochimie du CHUS. Ces analyses sont des tests standards couramment effectués dans ce laboratoire (Cobas 6000, Roche Diagnostics, QC). Les marqueurs de l'inflammation et de la coagulation ont été analysés dans le laboratoire des Drs Carpentier, Baillargeon, Ardilouze et Hivert. Ces biomarqueurs plasmatiques (adiponectine totale et de haut poids moléculaire, leptine, MCP-1, activité du PAI-1, RBP4, CRP et TNF- $\alpha$ ) ont été mesurés par des techniques immunochimiques quantitatives conventionnelles telles que l'ELISA (cv < 10%), fournis par ALPCO, Salem, NH, ou le RIA, fournis par Millipore, Billerica, MA. Ces compagnies sont reconnues pour la qualité de leurs produits et de leur service après-vente. La méthode d'ELISA combine la spécificité des anticorps avec la sensibilité de dosages enzymatiques simples, en utilisant des anticorps ou d'antigènes couplés à une enzyme facilement dosée qui possède un certain nombre de rotation élevé. Cette méthode, généralement très sensible, peut fournir une mesure utile de la concentration en antigène ou d'anticorps. Aussi, elle est utilisée pour déterminer la concentration de molécules

spécifiques dans un échantillon. Le RIA est une technique de dosage immunologique pour analyser des concentrations à nano et pico molaires des hormones dans les fluides biologiques. Cette méthode est basée sur la réaction antigène-anticorps dont le traceur s'élève de l'antigène radio-marqué en compétition avec l'antigène endogène pour limiter des sites de liaison d'anticorps spécifique contre l'antigène identique. En principe, le radio-antigène marqué devrait être similaire à la bio-activité et / ou immunoréactivité de l'antigène natif.

#### 2.3.1.4 Variables intermédiaires :

- Infections, allergies : informations recueillies par questionnaire de la mère. Ces items peuvent influencer les variables de l'inflammation.

- Médicaments, durée de l'allaitement maternel exclusif : informations recueillies par questionnaire de la mère.

- Questionnaire sur l'activité physique : il s'agit d'un questionnaire adapté du *Children's Physical Activity Questionnaire* (MRC Epidemiology Unit, 2010) qui a été complété par la mère.

- Questionnaire sur le temps d'écran : Il s'agit d'un questionnaire adapté de l'Enquête longitudinale sur les enfants et le jeunes (Statistique Canada, 2010) qui a été complété par la mère.

#### 2.3.2 Chez les mères :

- Poids corporel, IMC et composition corporelle : mesuré par la balance Tanita (Tanita Corporation, model TBF-300A, Tokyo, Japan).

- Taille : mesurée à l'aide d'une toise chez le sujet sans chaussure.

- Tension artérielle : mesurée trois fois à l'aide d'un sphygmomanomètre Microlife [model : BP3BTO-A(2)] chez les mères en position assise après cinq minutes de repos, brassard adapté à la circonférence du bras.

- Tolérance au glucose : mesurée par une HGOP. Ce test consiste pour le sujet à boire un liquide contenant 75 g de glucose après 12 heures de jeûne. Un échantillon sanguin veineux est prélevé à jeun et deux heures après l'ingestion du liquide pour mesurer la glycémie. Ce test a permis d'évaluer la tolérance au glucose des mères. Il est recommandé de le pratiquer tous les ans chez les femmes ayant eu un DG.

- Poids avant les grossesses, gain de poids durant les grossesses et traitement reçu pour contrôler la glycémie lors de la grossesse avec DG (diète, exercice physique, prise d'hypoglycémifiants oraux ou d'insuline [sorte, dose, moment de la journée]) : informations recueillies par questionnaire de la maman par moi-même.

- Questionnaires sur l'activité physique : les questions sont posées à la mère. Le questionnaire choisi est celui utilisé par Statistiques Canada lors des enquêtes sur la santé des collectivités canadiennes (Weller et Corey, 1998) puisque le questionnaire est disponible en français et validé dans la population adulte canadienne.

## 2.4 ANALYSES STATISTIQUES

Non avons fait des analyses par paires pour comparer la proportion de SM et les variables de l'étude [poids, grandeur, tour de taille, tension artérielle, composition corporelle, glycémie à jeun, insulinémie, pro-insuline, peptide-C, bilan lipidique, adiponectine totale et de haut poids moléculaire, leptine, MCP-1, activité du PAI-1, RBP4, CRP et TNF- $\alpha$ ] chez les enfants nés ou non d'une grossesse compliquée d'un DG. Pour comparer la prévalence du SM, nous avons utilisé le test de McNemar. Les

variables de l'étude ont été comparées en utilisant le test des rangs signés de Wilcoxon, étant donné que les données étaient anormalement distribuées. Pour savoir si la présence d'une intolérance aux hydrates de carbones chez la mère a un effet sur les résultats des variables du SM chez les enfants, nous avons utilisé le test de Fisher, étant donné que nous comparons deux groupes indépendants. La signification statistique a été fixée à  $p < 0,05$ . Les analyses ont été faites avec le logiciel SPSS version 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Aussi nous avons fait un test ANOVA à mesure répétées, étant donné qu'on a considéré les groupes pairés comme mesures répétées, pour faire des ajustements selon l'âge et le sexe. Lorsque les données étaient anormalement distribuées, les valeurs étaient transformées à logarithme (log), logarithme naturel (ln) et racine carrée. Ces analyses ont été faites avec le logiciel SAS 9.1 (SAS Inc., Cary, Caroline du Nord).

Nous avons aussi calculé l'indice insulino-génique de chaque enfant. Il a été calculé comme étant la différence entre les valeurs de l'insuline plasmatique dans l'HGOP dans le temps 30' et 0', divisé par la différence des valeurs de glucose plasmatique correspondantes ( $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ ) (Kadowaki et al., 1984). En plus, nous avons calculé l'aire sous la courbe (AUC) pour le glucose, l'insuline, la proinsuline et le peptide-C. L'AUC a été déterminé à partir d'échantillons de sang prélevés à chaque temps (0, 30, 60, 90 et 120 minutes) par la méthode trapezoïdale.

## 2.5 CONSIDERATIONS ETHIQUES : QUANTITE DE SANG PRELEVEE CHEZ LES ENFANTS

En accord avec la réglementation fédérale américaine (45 CFR 46), le *National Institutes of Health* (NIH) a publié une directive (M95-9) concernant les prélèvements effectués chez des enfants dans le cadre de projets de recherche clinique. Cette politique

limite la quantité de sang qui peut être prélevée chez un enfant à 3 ml par kg de poids en une prise unique, ou à un maximum de 7 ml/kg au total sur des prises de sang s'échelonnant sur une période de 6 semaines.

Dans notre étude, en tenant compte du plus petit poids envisagé pour un enfant, selon les courbes de croissance utilisées par la Société canadienne de pédiatrie (référant aux courbes de croissances du *Center for Disease Control* américain), au 5<sup>e</sup> percentile, un enfant de l'âge de 4 ans pèse environ 13 kg. En conséquence, la quantité maximale de sang pouvant être recueillie dans un seul prélèvement sanguin serait de  $13 \text{ kg} \times 3 \text{ ml/kg} = 39 \text{ ml}$ . Il nous faut 30 ml de sang pour effectuer toutes nos analyses. Ces 30 ml de sang se situent bien en deçà de la limite maximale accordée par la politique du NIH. Cette quantité de sang n'affecte donc pas la santé des enfants. Le comité d'éthique de la recherche chez l'humain a d'ailleurs accepté notre protocole.

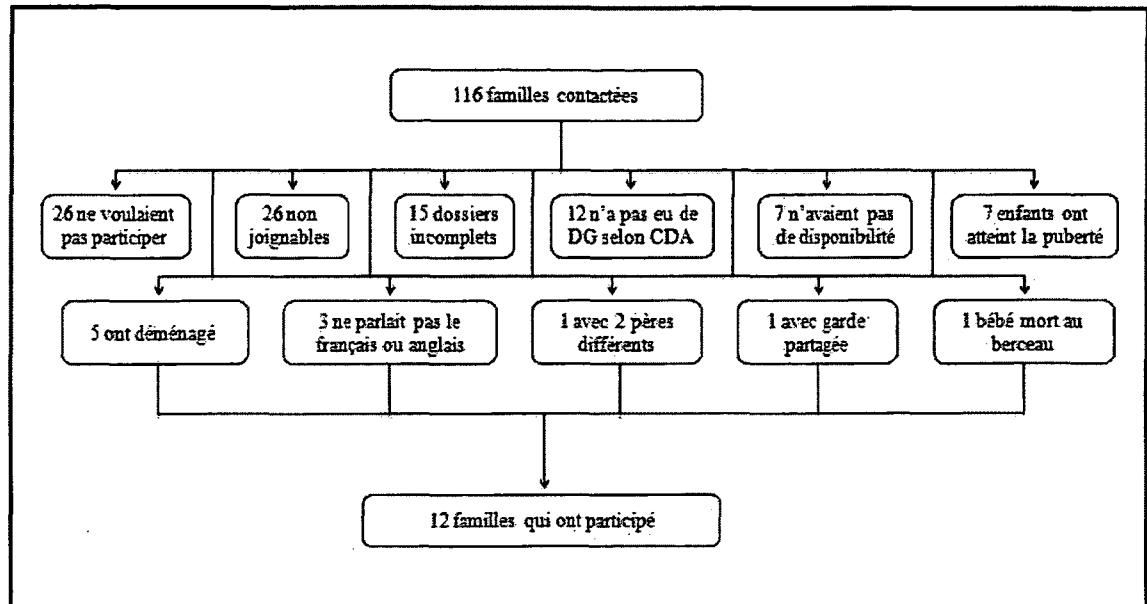
### 3 RESULTATS

Nous avons obtenu une liste avec 198 femmes ayant eu au moins 2 grossesses entre 1999 et 2007, l'une sans DG et l'autre avec DG, via les bases administratives et informatiques (CIRESS et Med-Écho) du CHUS. Depuis le début du recrutement jusqu'à l'écriture de ce mémoire, 116 familles ont été contactées. Seulement 12 (10,3%) ont accepté de participer (figure 4).

Les caractéristiques des mères sont montrées dans les tableaux 2 et 3. Douze familles ont été recrutées pour l'instant. Dans une famille, la mère a eu un DG au cours d'une grossesse gémellaire. Cinquante-huit pour cent des mères étaient en surpoids ou obèses au moment de la collecte des données. Par contre, toutes avaient un poids normal au moment des deux grossesses. Les résultats du test d'HGPO, pour le dépistage du diabète, étaient normaux chez 58% mères (7/12). Deux étaient déjà diabétiques de type 2 au moment des visites, une autre a été diagnostiquée par l'HGPO (résultat à 120 min), et deux autres mères ont été diagnostiquées intolérantes au glucose par l'HGPO (résultat  $\geq 7.8$  mmol/L à 120 min).

Le tableau 4 montre les caractéristiques des enfants qui sont nés à partir d'une grossesse avec et sans DG. Nous n'avons pas trouvé de différence significative parmi les variables de l'étude entre les deux groupes. Nous nous attendions à voir des enfants plus pesants parmi ceux nés d'une grossesse avec DG. Par contre, bien que les enfants nés d'une grossesse sans DG soient un peu plus vieux, ce que peut expliquer la différence du poids, les enfants nés d'une grossesse avec DG semblent avoir un IMC un peu plus élevé. Nous avons calculé le *score Z* pour l'IMC (The Children's Hospital of Philadelphia - Research Institute, 2012), une mesure plus fiable chez les enfants. Nous

n'ayons pas trouvé de différence significative entre les percentiles, mais les enfants nés avec DG avaient un percentile plus haut que ceux nés d'une grossesse sans DG.



**FIGURE 4 : Nombre de familles retrouvées via les bases administratives informatiques (CIRESS et Med-Écho) du CHUS et motifs de refus de participer**

**TABLEAU 2**

Caractéristiques des mères

Variable	Mères
<i>N</i>	12
Âge (ans)	40 (36,5-42,5)
Poids (kg)	64,9 (55,4-81,4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 (21,9-32,5)
Glucose 0 min (mmol/L)	5,1 (4,9-5,4)
Glucose 120 min (mmol/L)	6,2 (5,2-8,2)

Les données sont la médiane et les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles.

TABLEAU 3

Caractéristiques des mères par rapport leurs grossesses

Variable	Mères		Valeur p
	Grossesse avec DG	Grossesse sans DG	
Âge (ans)	34 (30,3-35)	32 (29-34,3)	0,04
Poids avant grossesse (kg)	60 (50,5-69,6)	59 (49,9-71,7)	0,29
Gain de poids (kg)	9,9 (5,2-16)	9,5 (6,5-12,4)	0,92
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,1 (20,8-28,8)	22,4 (20,2-28,9)	0,29
Poids du bébé à la naissance (g)	3235 (2697,5-3480)	3430 (2930-3735)	0,48
Allaitement exclusif (sem)	12 (4,5-16)	12 (3,5-16)	0,69

Le poids avant grossesse a été pris à partir du dossier médical des femmes. Les données sont la médiane et les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles. La valeur p a été calculée par le test des rangs signés de Wilcoxon.

Aucun enfant n'a présenté un SM. Il n'y a eu aucune différence significative parmi les variables du SM, même après ajustement pour l'âge et le sexe (tableau 5). Un enfant né d'une grossesse avec DG était au-dessus du 90<sup>e</sup> percentile pour le tour de taille, comme trois autres enfants nés d'une grossesse sans DG. La tension artérielle, systolique et diastolique, était semblable entre les fratries. Dans 76,9% et 92,3% des cas, respectivement, la tension était en dessous du 90<sup>e</sup> percentile.



TABLEAU 4

## Caractéristiques des enfants

Variables	Avec DG	Sans DG	Valeur p*	Valeur p**
<i>n</i> (garçons/filles)	13 (7/6)	12 (4/8)		
Âge (ans)	6 (5,5-7)	8 (6-9)	0,06	-
Poids à la naissance (g)	3235 (2697,5-3480)	3430 (2930-3735)	0,48	-
Poids (kg)	23,2 (19,4-29,1)	27,2 (21,4-34,9)	0,13	-
Taille (m)	1,2 (1,1-1,3)	1,3 (1,2-1,3)	0,05	-
Impédance ( $\Omega$ )	670,5 (600,5-695,5)	660 (598,8-760,5)	0,31	0,06
Gras (%)	16 (14,1-17,4)	14 (11,4-26)	0,75	0,08
Masse grasse (kg)	3,8 (2,5-4,7)	3,6 (2,1-9,1)	0,31	-
Masse grasse libre (kg)	18,9 (17-21,6)	22,1 (19-25,4)	0,08	0,34
Eau corporelle totale (kg)	13,8 (12,4-15,8)	16,2 (13,9-18,6)	0,08	0,34
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,1 (14,9-17,1)	15,2 (14,4-20,1)	0,89	-
BMI <i>score Z</i>	0,2 (-0,5-1,2)	0 (-0,9-1,4)	0,51	0,31
Activité physique				
(heure/semaine)	15 (7,8-25,8)	16 (10,3-20,3)	0,61	0,79
Temps d'écran				
(heure/jour)	1,5 (1,5-2)	1,5 (1,3-2,3)	0,60	0,42

Les données sont la médiane et les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles. La valeur p a été calculée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Une ANOVA à mesure répétée a ensuite permis de faire les ajustements selon l'âge et le sexe. Il a été impossible de faire les ajustement pour le poids à la naissance, le poids, la taille, la masse grasse et l'IMC car les données étaient anormalement distribuées même après les avoir transformé à log, ln ou racine carrée.

\*Valeur p avant les ajustements selon l'âge et le sexe ; \*\*valeur p après les ajustements selon l'âge et le sexe.

TABLEAU 5

Variables du syndrome métabolique

Variable	Avec DG	Sans DG	Valeur p*	Valeur p**
Tour de taille (cm)	54,5 (51,8-61)	59 (53-71,8)	0,20	0,89
Triglycérides (mmol/L)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,70	0,77
HDL-C (mmol/L)	1,5 (1,3-1,6)	1,5 (1,4-1,7)	0,59	0,58
TA systolique (mmHg)	99 (89-106,5)	102 (98,5-109)	0,25	0,45
TA diastolique (mmHg)	54 (48,5-62)	56 (50,5-66,5)	0,36	0,72
Glucose à jeun (mmol/L)	4,7 (4,4-4,9)	4,8 (4,5-5,1)	0,93	0,92

Les données sont la médiane et les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles. La valeur p a été calculée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Une ANOVA à mesure répétée a ensuite permis de faire les ajustement selon l'âge et le sexe.

\*Valeur p avant les ajustements selon l'âge et le sexe ; \*\*valeur p après les ajustements selon l'âge et le sexe.

Pour les variables des biomarqueurs classiques, étant donné que nous les avons mesurés à chaque prélèvement (c'est à dire à 0, 30, 60, 90 et 120 min), nous avons calculé l'aire sous la courbe par méthode trapézoïdale (tableau 6) et la figure 5 montre la courbe pour chacune de ces variables. Nous n'avons pas trouvé une différence statistiquement significative, mais les courbes montrent que les enfants nés d'une grossesse avec DG ont plus de difficulté à sécréter de l'insuline. Aussi, il n'y a pas eu de différence significative de l'indice insulino-génique entre les paires d'enfants (tableau 7). En plus, il n'y a pas de différence significative parmi les marqueurs de l'inflammation et de la coagulation même après ajustement pour l'âge et le sexe (tableau 8). Après ajustement pour l'âge et le sexe, nous ne nous apercevons pas que l'âge et le sexe ont été des facteurs confondants pour toutes les variables étudiées.

TABLEAU 6

L'aire sous la courbe de biomarqueurs classiques

Variable	Avec DG	Sans DG	Valeur p*	Valeu p**
Glucose	822 (722,3-915)	796,5 (663,8-837)	0,14	0,21
Insuline	31632,9 (27713,2-46149,7)	45168 (35573,3-56655,5)	0,31	0,59
Proinsuline	2410,4 (1885,7-4180,7)	2974,5 (2486,9-4780,3)	0,42	0,67
Peptide-C	415,4 (344,5-647,8)	609 (453,1-724,5)	0,25	0,73

Les données sont la médiane et les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles. La valeur p a été calculée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Une ANOVA à mesure répétée a ensuite permis de faire les ajustements selon l'âge et le sexe.

\*Valeur p avant les ajustements selon l'âge et le sexe ; \*\*Valeur p après les ajustements selon l'âge et le sexe.

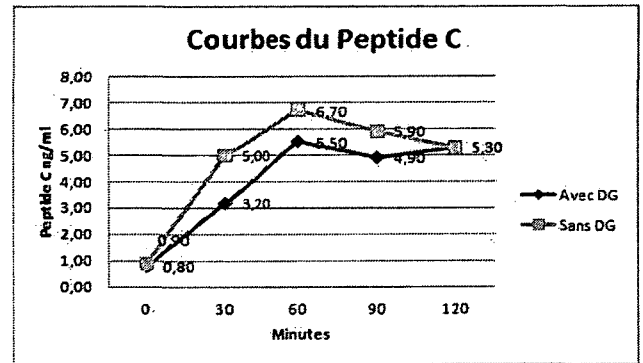
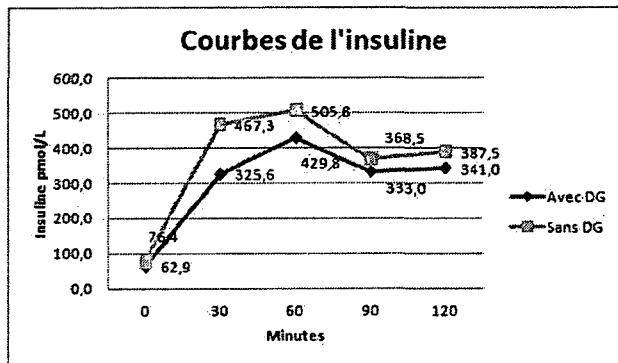
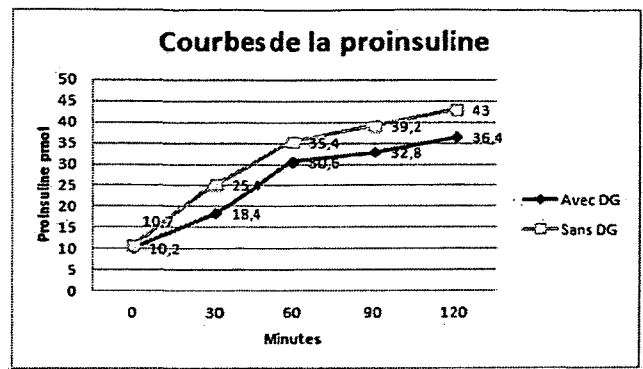
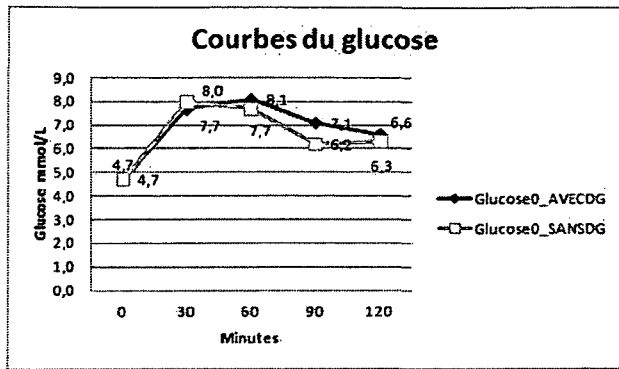
TABLEAU 7

Indice insulino-génique entre les enfants avec et sans DG

Enfants avec DG	Enfants sans DG	Valeur p*	Valeur p**
90,7 (51,1-119,7)	105,3 (66,7-161,6)	0,09	-

Les données sont la médiane et les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles. La valeur p a été calculée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Une ANOVA à mesure répétée a ensuite permis de faire les ajustement selon l'âge et le sexe. Il a été impossible de faire les ajustement car les données étaient anormalement distribuées même après les avoir transformé à log, ln ou racine carrée.

\*Valeur p avant les ajustements selon l'âge et le sexe ; \*\*valeur p après les ajustements selon l'âge et le sexe.



**FIGURE 5 : L'aire sous la courbe parmi les différents biomarqueurs classiques**

TABLEAU 8

## Biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation

Variable		Avec DG	Sans DG	Valeur p*	Valeur p**
Adiponectine	Totale	12,9 (9,4-16,6)	13,2 (10,7-14,9)	0,92	0,86
	HMW	7,2 (4,6-9,1)	6,5 (5,6-10,8)	0,22	0,48
Leptine		1064 (737-2356)	2290 (1045-4288)	0,55	0,48
MCP-1		150 (136-189,5)	160 (139-183,5)	0,55	0,42
PAI-1		29,4 (14,1-45,1)	20,9 (16-31,1)	0,17	-
RBP4		11,3 (9,1-16,1)	10,4 (9,5-12,0)	0,97	0,87
CRP		0,9 (0,6-2,5)	0,9 (0,7-2,6)	0,46	0,47
TNF- $\alpha$		8,9 (7,5-10,6)	8,7 (7,8-11,2)	0,60	-

Les données sont la médiane et les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles. La valeur p a été calculée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Une ANOVA à mesure répétée a ensuite permis de faire les ajustements selon l'âge et le sexe. Il a été impossible de faire les ajustement pour la PAI-1 et le TNF car les données étaient anormalement distribuées même après les avoir transformé à log, ln ou racine carrée.

\*Valeur p avant les ajustements selon l'âge et le sexe ; \*\*valeur p après les ajustements selon l'âge et le sexe.

La présence postpartum d'une intolérance aux hydrates de carbone ou d'un DT2 chez la mère ne semble avoir aucun effet sur les résultats des variables du SM chez les enfants (tableau 9).

TABLEAU 9

Effet d'une anomalie de la glycémie chez la mère sur les résultats des variables du syndrome métabolique chez les enfants

Variable	Mère		Valeur p
	HGOP normale N=7	HGOP avec IG ou DT2 N=5	
Enfants ( <i>n</i> )	15	10	
Tour de taille (≥ 90 <sup>e</sup> percentile)	2/13*	2/8	0,53
Triglycérides (≥ 90 <sup>e</sup> percentile)	1/14	0/10	0,60
HDL-C (< 10 <sup>e</sup> percentile)	0/15	0/10	-
TA systolique (≥ 90 <sup>e</sup> percentile)	1/14	0/9	0,65
TA diastolique (≥ 90 <sup>e</sup> percentile)	0/15	0/10	-
Glycémie à jeun (≥ 5,6 mmol/L ou DT2)	0/15	0/10	-

\*Ces données montrent les enfants qui présentaient une variable anormale/ceux avec variable normale. La valeur p a été calculée par le test de McNemar.

## 4 DISCUSSION

Comparée aux connaissances actuelles, ces résultats très préliminaires montrent pour l'instant, contrairement à notre hypothèse, que le DG n'est pas un facteur de risque indépendant de maladies cardiométaboliques chez les enfants à naître. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour les valeurs des variables du SM et de l'étude, telles que : poids, grandeur, tour de taille, tension artérielle, composition corporelle, glycémie à jeun, insulïnémie, proinsuline, peptide-C, bilan lipidique et les marqueurs de l'inflammation et de la coagulation. Si nous prenions ces résultats comme définitifs, ils seraient en contradiction avec ce que l'on sait aujourd'hui. Il faut cependant dire d'emblée que la littérature réfère habituellement à des enfants nés de mères dont les DG a été peu ou pas traité. En revanche, les femmes de cette étude ont été dépistées et traitées au CHU de Sherbrooke par des médecins spécialistes et/ou des médecins dotés des moyens nécessaires pour prendre en charge un DG. Nos résultats ne montrent pas de différence significative mais ils indiquent peut-être que le traitement des femmes atteintes de DG est efficace et permet de prévenir l'apparition des facteurs de risque chez les enfants du DG.

La littérature montre donc que l'exposition in utero à l'hyperglycémie augmente le risque des enfants à naître de devenir diabétiques et/ou obèses tôt dans leur vie, pendant l'enfance et l'adolescence (Metzger et al., 1990; Silverman et al., 1995; Silverman et al., 1998; Fetita et al., 2006; Tam et al., 2008). Une étude chez les indiens Pima a clairement montré que l'exposition intra-utérine au DT2 établi de la mère entraîne à un risque élevé de développer un DT2 et l'obésité chez les enfants (Dabelea et al., 2000). Le DT2 et le DG ont des impacts différents chez les enfants. Les enfants de mères diabétiques de type 2 sont exposés à des concentrations glycémiques plus

élevées que les enfants de mères atteintes d'un DG, étant donné qu'ils sont exposés de façon plus intense et ce depuis le premier trimestre. En plus, la population étudiée dans cette publication est une population ethnique très spéciale : il y a chez les Pimas une grande incidence de DT2, jusqu'à 60% de cette population devient diabétique à 45 ans. Le même type d'évidence a été trouvé dans un modèle animal. Des études chez des rats ont démontré que l'hyperglycémie chez la mère pendant la grossesse entraîne des troubles de la tolérance au glucose, de la sécrétion d'insuline et qu'elle augmente la résistance à l'insuline chez les rats devenus adultes (Aerts et Van Assche, 1981; Aerts et al., 1988; Grill et al., 1991).

Un autre élément pourrait être explicatif de nos résultats. Chez les indiens Pimas, les risques n'apparaissent qu'à partir de l'âge de 12 ans. Pour éviter l'influence des facteurs hormonaux qui pourraient affecter les variables de notre étude, nous avons choisi d'étudier des enfants prépubères ; ils sont donc plus jeunes, soit 6 ans (5,5-7) pour ceux nés avec DG et 8 ans (6-9) pour ceux nés sans DG. Ainsi, la différence dans les résultats peut être expliquée par l'âge, on pourrait penser que les enfants de notre étude sont recrutés à un trop jeune âge. Concomitamment, d'autres facteurs environnementaux peuvent avoir influencé les résultats des enfants étudiés plus âgés, tels que le mode de vie et l'alimentation.

Le poids de naissance est un autre facteur important. Boney et al. ont montré que les enfants issus d'une grossesse avec DG et macrosomes à la naissance avaient un risque de 50% de développer un SM entre 6 et 11 ans (Boney et al., 2005), donc aussi tôt que 6 ans. L'âge des enfants de cette étude est plus proche de ceux de la nôtre, mais aucun enfant de notre étude n'était né macrosome, ce qui peut contribuer à expliquer la différence des résultats.



Néanmoins, nos résultats provisoires corroborent avec l'étude de Gillman et al. Ils ont inclus le poids à la naissance dans leur modèle multivarié d'analyses et n'ont pas trouvé une association statistiquement significative entre l'exposition des enfants au DG et le surpoids à l'âge de 9 à 14 ans [OR = 1.3; 95% CI 0.9, 1.9]. Après avoir ajouté l'IMC de la mère dans le modèle, cette association était atténuée [OR = 1.2 ; 95% CI 0.8,1.7] (Gillman et al., 2003). Nos résultats pourraient aussi être expliqués par une étude qui a examiné l'association entre l'exposition au DG et la trajectoire de la croissance de l'IMC depuis l'enfance jusqu'à l'âge de 13 ans. Les jeunes exposés au DG avaient leur trajectoire de la croissance de l'IMC plus élevée dans cet intervalle d'âge et la vitesse de croissance de l'IMC s'était accrue surtout à partir de l'âge de 10 à 13 ans. Cependant, il est difficile à dire s'il y a eu des effets de facteurs hormonaux. Aussi, il n'y avait pas de différence significative entre la trajectoire de croissance des enfants exposés et non-exposés au DG entre l'enfance et 10 ans. Ces résultats, comme les nôtres pour l'instant, suggèrent que les effets à long terme de l'exposition au DG ne sont pas toujours exprimés dans l'enfance, mais apparaîtraient plutôt pendant et après la puberté, une autre période sensible pour le développement de l'obésité (Crume et al., 2011). D'autres études ont trouvé des résultats semblables en ce qui concerne l'association entre l'exposition intra-utérine à l'hyperglycémie intra-utérine (soit par un DG, DT2 ou DT1) et l'IMC de l'enfant (Lawlor et al., 2011; Silverman et al., 1998).

La littérature n'est pas claire sur le niveau d'obésité chez les enfants de mères atteintes d'un DG. Dans une population multiethnique de près de 10 000 paires mère-enfant, le DG a été associé à une obésité accrue chez les enfants examinés à l'âge de 5-7 ans (Hillier et al., 2007). Cependant, si les analyses avaient pu contrôler pour le gain de poids de la mère pendant la grossesse, elles n'étaient pas ajustées pour l'IMC de la mère avant la grossesse. Dans notre étude, il n'y a pas eu une différence statistiquement

significative ni du gain de poids entre les deux grossesses ni du poids avant les grossesses. Cependant, le poids que nous avons utilisé pour nos analyses était le poids noté dans les dossiers médicaux. Il nous faut dire que ceci est peut-être une source d'erreur car on ne peut savoir si le poids noté était bien un poids obtenu après pesée de la patiente ou s'il s'agissait d'un chiffre rapporté par la patiente. Ce biais est inhérent à toute étude rétrospective. Notons aussi que les mères n'étaient pas en surpoids ou obèses avant leurs deux grossesses. Donc, cela peut avoir eu un impact dans nos résultats, principalement chez les enfants nés d'une grossesse avec DG, dont les enfants présentaient un poids normal. En revanche le poids normal à la naissance corrobore avec un poids normal avant grossesse et une prise de poids normale pendant la grossesse. Le poids noté dans les dossiers médicaux est peut-être exact.

Un autre facteur qui pourrait avoir un impact sur le poids des enfants est le traitement du DG, démarré ou non, efficace ou non. Dans la littérature, il est difficile de savoir si le traitement du DG peut réduire le risque futur de l'enfant de devenir obèse (Hillier et al., 2007). Cette étude rétrospective non-randomisée d'une population multiethnique aux États-Unis a montré que le traitement du DG résulte en un taux d'obésité infantile proche de celle des enfants de mère qui avaient une tolérance au glucose normale. En plus, il n'y avait pas d'association significative entre le DG et les taux de surpoids ou d'obésité infantiles chez les enfants des femmes traitées pour le DG (Hillier et al., 2007). Whitaker et al. avaient déjà observé le même résultats dans une étude antérieure : ils n'avaient pas trouvé d'association entre l'exposition intra-utérine à l'hyperglycémie et le surpoids dans l'enfance à l'âge de 8 à 10 ans d'enfants issus d'un DG traité par la diète, même ils n'avaient pas ajusté pour le poids de naissance (Whitaker et al., 1998). Gillman et al. a évalué l'effet du traitement du DG sur l'IMC des enfants de 4 à 5 ans. À la naissance, la prévalence de la macrosomie était de 5,3% chez

les enfants dont les mères étaient dans le groupe d'intervention, et 21,9% parmi les enfants du groupe témoin. Le *score Z* moyenne (écart-type) de l'IMC était de 0,49 (1,20) chez les enfants du groupe d'intervention et de 0,41 (1,40) chez les témoins. La différence entre les groupes de traitement était de 0,08 (IC à 95% - 0,29 à 0,44) (Gillman et al., 2010). Ces résultats suggèrent qu'à 4-5 ans, il est trop tôt pour dire si le traitement du DG a un impact sur l'IMC. Les mères qui ont participé à notre étude ont été traitées efficacement pour leurs DG (les glycémies et les taux d'HbA1c étaient dans la limite de la normale). Le traitement était soit la diète seule (et possiblement un certain niveau d'activité physique, ceci n'a pas pu être évalué, ce qui nous montre qu'il faudra le faire à l'avenir), soit la diète associée à des injections d'insuline. Cela a sûrement contribué à réduire l'effet de l'exposition au DG sur le profil métabolique des enfants. L'absence d'enfants macrosomes à la naissance semble aussi démontrer que le traitement du DG était efficace.

Peu d'études chez l'homme ont examiné l'effet d'un environnement intra-utérin diabétique sur les facteurs de risque cardiovasculaires chez les enfants à naître, tel que la tension artérielle (Silverman et al., 1991) alors qu'on a de bonnes preuves de l'effet du DG à l'égard de la résistance à l'insuline chez l'enfant qui a été exposé (Boerschmann et al., 2010). Le DT2 est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie et une altération du métabolisme de lipides par les cellules- $\beta$ , qui deviennent incapables de sécréter suffisamment de l'insuline en réponse à l'inactivité, surpoids ou obésité et résistance à l'insuline (Nolan et al., 2011). En début de grossesse, les estrogènes et la progestérone maternels entraînent une hyperplasie des cellules- $\beta$  et augmentent la sécrétion de l'insuline. Au cours de la grossesse, l'augmentation de la concentration de cortisol, prolactine, progestérone et estrogènes conduit à une résistance

à l'insuline dans les tissus périphériques. L'action de ces molécules fait monter le taux du sucre pour répondre au besoin du fœtus (Carr et Gabbe, 1998).

Les effets indésirables du DG sur les autres facteurs de risque cardiovasculaires tels que des valeurs élevées de cholestérol ou de la tension artérielle sont sujettes à controverse (Beyerlein et al., 2012). Dans une étude, les enfants entre 10 et 14 ans nés d'une grossesse diabétique avaient une tension artérielle plus élevée comparée à celle des enfants nés d'une grossesse normale (Silverman et al., 1991), ce qui est compatible avec notre hypothèse. De la même manière, une autre étude, qui a examiné l'association entre l'exposition au DG et l'évolution de l'IMC depuis l'enfance jusqu'à 13 ans, a trouvé une augmentation significative de la tension artérielle systolique (Crume et al., 2011). Outre l'HTA, ces données suggèrent que l'exposition au DG confère des risques de développement d'autres MCVs plus tard dans la vie. Ces études sont en ligne avec notre hypothèse mais pour l'instant nous n'avons pas de différence de tension artérielle entre nos deux groupes.

Il faut aussi signaler que nos résultats provisoires concordent avec une étude transversale récente portant sur 12 542 enfants âgés de 3 à 17 ans (Beyerlein et al., 2012). Les auteurs ont calculé les modèles de régression linéaire et logistique pour les mesures de la composition corporelle (grandeur, poids et la proportion de graisse corporelle), la tension artérielle et les valeurs de HDL-C et cholestérol total chez les enfants nés d'une grossesse avec un DG. Les analyses de régression non ajustées à l'IMC maternel ont suggéré un effet faible du DG sur les mesures de la composition corporelle. Après l'ajustement, les associations observées ont presque disparu. En ce qui concerne la tension artérielle et le cholestérol, il n'y a pas d'effets du DG, ni avant ni après l'ajustement à l'IMC de la mère. Cette étude pourrait corroborer avec la nôtre en suggérant que le DG n'a pas d'effet significatif sur des facteurs de MCVs comme la

tension artérielle ou le taux de cholestérol chez les enfants. L'effet potentiel du DG sur la composition corporelle semble être explicable par l'IMC de la mère dans cette étude.

Des études épidémiologiques prospectives se sont intéressées aux valeurs de la tension artérielle (Boney et al., 2005; Clausen et al., 2009; Vaarasmaki et al., 2009; Tam et al., 2010; Krishnaveni et al., 2010) dans la descendance des mères atteintes de DG. On observe une élévation de quelques mmHg des valeurs de tensions systoliques. L'impact à long terme d'une telle différence observée dans l'enfance est difficilement appréciable, mais ne saurait être négligé. Mais il faut dire une fois de plus que ces études ne permettent pas de différencier la part génétique du rôle de l'exposition fœtale au diabète maternel dans la survenue du SM de la descendance puisqu'il s'agit d'études de cohortes.

Nos résultats sont aussi en accord avec une étude animale qui a analysé l'effet de l'exposition in utero au diabète maternel sur le développement du SM. Ici, les auteurs ont comparé les descendants de mères diabétiques avec ceux de mères non-diabétiques. Les rates gestantes ont été rendues diabétiques avec une seule injection de streptozotocine dans le jour 0 de la gestation. Ils ont trouvé des taux normaux d'HDL-C et cholestérol total, résultats semblables aux nôtres (Blondeau et al., 2011). Par contre, les animaux issus de mères diabétiques avaient également une hypertension artérielle et un taux de triglycérides bas, ce qui diffère de nos résultats. Cependant, on observe que les enfants nés d'une grossesse avec DG ont une tendance intéressante d'avoir plus de gras. De cette manière, si notre taille d'échantillon était plus grande, on pourrait avoir la puissance pour montrer cette évidence, c'est à dire que, si cette tendance se maintient au cours des années, les enfants nés d'une grossesse avec DG auront plus de risque de développer un SM et tous ses marqueurs.

En faisant une analyse des biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation, il n'y a pas eu de différence significative entre les fratries. Comme décrit précédemment, le tissu adipeux sécrète activement plusieurs cytokines proinflammatoires. Ainsi, l'association entre le degré d'obésité et de l'inflammation est attendue (Volp et al., 2008). Selon la littérature, le tissu adipeux sécrète en abondance l'adiponectine, qui est associée à un état métabolique favorable (Rasouli et Kern, 2008). Néanmoins, l'adiposité diminue la sécrétion d'adiponectine de manière significative (Rasouli et Kern, 2008), en conduisant donc à une surproduction d'adipokines proinflammatoires et prothrombotiques qui entraîne à l'insulino-résistance et les manifestations biologiques du SM (Zulet et al., 2007; Rabe et al., 2008; Espinola-Klein et al., 2011). Étant donné que les enfants qui ont participé de ce projet n'étaient pas obèses et avaient un tour de taille normal, cette condition peut expliquer les résultats de ces biomarqueurs, vu qu'ils sont produits par le tissu adipeux. Cependant, la CRP est produite par le foie, mais elle est régulée par quelques cytokines inflammatoires liée au tissu adipeux, comme le TNF- $\alpha$  (Steinberger et al., 2009).

Néanmoins, Volp et al. affirme que de nombreuses associations entre les composantes du SM et les marqueurs de l'inflammation peuvent se produire indépendamment du degré de l'obésité. Tous les facteurs qui modulent le tissu adipeux à produire des cytokines proinflammatoires, comme l'obésité et une possible hypoxie du tissu, doivent être explorés davantage, bien qu'il y ait une incapacité à trouver des différences dans les niveaux de biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation chez les personnes ayant un poids normal ou en surpoids (Yudkin et al., 2004).

Un ensemble de facteurs, en particulier les habitudes alimentaires et l'activité physique, doit être pris en compte dans la détermination du SM et pas seulement des valeurs biochimiques, anthropométriques et la composition corporelle (Volp et al.,

2008). D'excellentes revues démontrent l'influence de l'activité physique sur l'inflammation de faible intensité à partir d'études épidémiologiques; des essais cliniques sur la population adulte en général (Hamer, 2007; Petersen et Pedersen, 2005; Nicklas et al., 2005; Kasapis et Thompson, 2005; Panagiotakos et al., 2004), les athlètes (Tomaszewski et al., 2003; Northoff et al., 1994), et chez les enfants et les adolescents montrent la même chose (Warnberg et al., 2007). Les enfants n'ont pas présenté un temps d'écran élevée dans les deux groupes, en plus, les enfants, nés d'une grossesse avec ou sans DG, pratiquaient tous un type d'activité physique telles que du sport, des activités de loisir et cours d'éducation physique à l'école. Ceci peut contribuer à expliquer nos résultats des biomarqueurs de l'inflammation et de la coagulation, mais, aussi, l'absence des caractéristiques du SM.

Une étude a évalué l'effet de la perte de poids en réponse à une modification de style de vie sur les niveaux sériques de biomarqueurs inflammatoires chez les enfants et les adolescents obèses (Garanty-Bogacka et al., 2011). Dans les modèles multivariés linéaires, les changements dans le pourcentage de graisse corporelle et l'indice HOMA-IR ont été positivement associés à des changements favorables dans les paramètres inflammatoires. De cette manière, les auteurs ont démontré que la réduction du poids, après un succès de l'intervention de style de vie, résulte en une amélioration de biomarqueurs inflammatoires chez les enfants et les adolescents obèses. Une autre étude transversale s'est intéressé à évaluer les relations de l'activité physique avec des caractéristiques du SM et de l'inflammation de faible intensité chez les adolescents (Platat et al., 2006). Après ajustement pour le sexe, la maturité sexuelle et le statut socio-économique, une relation bénéfique entre l'activité physique et toutes les caractéristiques du SM a été trouvée, mais seule l'association avec l'indice HOMA a été indépendante de la masse grasse. Ainsi, les auteurs ont conclu que chez les adolescents,

l'activité physique est inversement proportionnelle à l'HOMA indépendamment de l'adiposité et de la localisation du tissu adipeux.



## 5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

À notre connaissance, cette étude est la première à obtenir et comparer des données provenant d'enfants nés de la même mère mais de grossesses avec et sans DG. Nous avons évalué pour la première fois des variables biochimiques de l'inflammation et de la coagulation, telles que : adiponectine totale et de haut poids moléculaire, leptine, activité du PAI-1, CRP, MCP-1, TNF- $\alpha$ , RBP4.

Nos résultats, partiels pour l'instant par rapport à l'étude principale, montrent que les variables du SM et les variables de l'étude (y compris : poids, grandeur, tour de taille, tension artérielle, composition corporelle, glycémie à jeun, insulïnémie, pro-insuline, peptide-C, bilan lipidique et les marqueurs de l'inflammation et de la coagulation) ne sont pas liés au DG. Toutefois, il est important de considérer certains faits. Premièrement, la taille très limitée pour l'instant de notre échantillon ne nous permet sans doute pas d'exclure l'hypothèse que le DG pourrait être un facteur de risque indépendant de maladies cardiométaboliques chez les enfants nés du DG. Deuxièmement, l'âge de nos sujets pourrait être trop jeune pour démontrer des différences entre des enfants nés d'une grossesse avec et sans DG. Surtout, le traitement optimal du DG pendant la grossesse des femmes que nous avons étudiées pourrait avoir diminué les effets attendus de l'hyperglycémie chez leurs enfants. Ceci nous fait penser qu'il va être impossible, dans nos pays industrialisés dotés de moyens médicaux ad hoc, de faire une étude prospective des enfants du DG pour tester notre hypothèse. En effet il ne serait plus éthiquement acceptable de permettre d'inclure dans une étude un groupe de femmes avec DG chez qui aucun (ou un traitement minimal) serait proposé.

Plusieurs études ont mis en évidence l'importance de la prévention et du traitement du DG, du fait de ses conséquences à court terme pour la mère comme pour

l'enfant. Néanmoins, pour le long terme, et nous n'oublions pas les réserves d'ordre éthiques que nous venons de faire, d'autres études, prospectives, comparant des enfants de la même mère et même père, mais nés d'une grossesse avec et sans DG sont requises pour répondre à la question qui est sous-tendue par notre hypothèse. Ces travaux pourraient se faire en collaboration avec des pays émergents où malheureusement le niveau des soins médicaux est inférieur au notre. Dans nos pays industrialisés, ces études pourraient se faire peut-être dans des villes multiethniques ou des villes où les disparités économiques sont importantes puisque l'on sait que la pauvreté est associée à une moindre consommation médicale. Ces études pourront montrer l'importance relative des facteurs étiologiques discutés dans ce mémoire dans l'induction des maladies cardiométaboliques d'apparition précoce. Par contre, en plus d'avoir une taille d'échantillon plus importante, il faut penser à l'âge de ces enfants et peut-être recruter des adolescents. En plus, il faudrait contrôler pour l'activité physique. Le dépistage universel du DG chez les femmes enceintes trouvera une autre justification si l'on montre que leurs enfants sont porteurs très tôt de plusieurs facteurs de risque de maladies cardiométaboliques et que ceci est relié au DG, facteur de risque hypothétiquement indépendant.

Les contingences de notre étude font que nous ne pouvons confirmer que les enfants qui sont exposés au DG maternel pendant la grossesse courent un risque accru de devenir obèses et de développer le DT2 pendant leur jeune âge. Cette question mérite pourtant d'être répondue par d'autres études avec des enfants issues de même parents nés d'une grossesse avec DG et leur frère ou sœur nés d'une grossesse sans DG. Car dans le cas des filles, si l'hypothèse est vraie, elles sont plus à risque de développer un DG ou une intolérance au glucose quand elles atteignent l'âge de procréer. De cette façon, le DG augmente l'incidence de l'obésité et du DT2 selon un cercle vicieux. On

parle donc d'un problème majeur de santé publique. Ces nouvelles études pourraient supporter les mesures de prévention primaire pour les enfants nés d'un DG, indépendamment ou même en l'absence de facteur de risque familial.

Nous pensons montrer à l'avenir que les marqueurs des mécanismes pathologiques des maladies cardiométaboliques sont très tôt en place, mais peut-être plutôt dans l'adolescence. Une telle démonstration devrait aider à justifier une prise en charge et l'instauration de bonnes habitudes de vie très précocement chez les enfants du DG, et donc les recommandations consensuelles de la Société canadienne de pédiatrie. Ces travaux pourront réduire la prévalence de ces maladies dans les prochaines générations et, par conséquence, être bénéfiques pour les générations à venir.

## 6 REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier Dieu pour les opportunités qui m'ont été données, principalement pour avoir connu des personnes incroyables et des lieux intéressants. Merci de m'avoir guidé en me donnant force, pour surmonter les difficultés, et détermination, pour ne jamais perdre mes buts dans les moments difficiles, mais qui ont été extrêmement importants pour ma croissance.

Un remerciement spécial à mon directeur de recherche, le Dr Jean-Luc Ardilouze, pour m'avoir accueillie dans votre équipe à un moment difficile de ma vie. Je remercie son enthousiasme, sa compréhension, ses encouragements et surtout, son exigence. Grâce à lui, j'ai beaucoup grandi et appris dans le monde de la recherche. En plus, sa compétence, ses corrections, ses suggestions ont été très enrichissantes pour la conclusion de ce travail. Je suis reconnaissante pour la confiance placée en moi, d'avoir cru en un potentiel que je ne savais pas que je l'avais. Aussi, pour le soutien professionnel et personnel, bien comme l'attention et le temps consacrés à m'aider.

Je tiens également à remercier la Dre Marie-France Hivert pour le temps donné à m'orienter dans ma maîtrise de façon brillante, lorsque le Dr Ardilouze passait pour un moment délicat de sa vie. Son aide, ses suggestions et critiques sages très constructives ont été indispensables pour la construction de ce travail.

Je tiens à remercier toute la patience et le dévouement de toute la brillante équipe du Dr Ardilouze, un spécial aux assistants de recherche Julie Ménard et Pascal Brassard et les étudiants Maude Gagnon-Auger et Richard Sotornik. Ils étaient toujours proches pour me soutenir dans mon projet de recherche ou dans les cours de ma maîtrise et en me montrant d'une certaine manière que je suis capable de me rendre où je veux. Je

vous remercie pour l'amitié et la complicité, grâce à vous ces deux dernières années ont été très agréables.

J'aimerais remercier aussi toute l'équipe du Centre de Recherche Clinique Étienne-Le Bel, spécialement l'assistante de recherche Caroline Rousseau et les infirmières Marie-Josée Gosselin, Maude Gérard, Susan Hayes et Georgette Proulx. Elles m'ont aidé d'une certaine façon, soit de près ou de loin, pour atteindre mon projet de recherche.

Aussi, les familles qui ont accepté de participer de mon projet de maîtrise et d'aider avancer un peu la science, sans eux ce travail n'aurait jamais été possible.

Finalement, je remercie ma famille en particulier mes parents, Fernando et Aracy Maymone, sans eux je ne serais jamais arrivée jusqu'ici, et pour m'avoir donné les conditions et les valeurs morales pour devenir la personne que je suis. Même distants, ils étaient toujours présents, principalement dans les phases les plus difficiles. Ma gratitude éternelle à ceux qui ne me laissent jamais renoncer de mes rêves.

Merci beaucoup à vous tous, sans vous je ne  
serais jamais allée aussi loin.

## 7 RÉFÉRENCES

Aerts, L., Sodoyez-Goffaux, F., Sodoyez, J. C., Malaisse, W. J., & Van Assche, F. A. (1988). The diabetic intrauterine milieu has a long-lasting effect on insulin secretion by B cells and on insulin uptake by target tissues. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 159, 1287-1292.

Aerts, L. & Van Assche, F. A. (1981). Endocrine pancreas in the offspring of rats with experimentally induced diabetes. *J.Endocrinol.*, 88, 81-88.

Agirbasli, M., Agaoglu, N. B., Ergonul, O., Yagmur, I., Aydogar, H., Oneri, T., & Ozturk, O. (2011). Comparison of anthropometric indices in predicting metabolic syndrome components in children. *Metab Syndr.Relat Disord.*, 9, 453-459.

Agoudemos, M., Reinking, B. E., Koppenhafer, S. L., Segar, J. L., & Scholz, T. D. (2011). Programming of adult cardiovascular disease following exposure to late-gestation hyperglycemia. *Neonatology.*, 100, 198-205.

Ahima, R. S. & Flier, J. S. (2000). Leptin. *Annu.Rev.Physiol*, 62, 413-437.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins- (2001). ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology*, 98, 525-538.

American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 35 Suppl 1, S64-S71.

Battista, M. C., Hivert, M. F., Duval, K., & Baillargeon, J. P. (2011). Intergenerational cycle of obesity and diabetes: how can we reduce the burdens of these conditions on the health of future generations? *Exp.Diabetes Res*, 2011, 596060.

Ben Haroush, A., Yogev, Y., & Hod, M. (2004). Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 21, 103-113.

Berger, H., Crane, J., Farine, D., Armson, A., De La Ronde, S., Keenan-Lindsay, L., Leduc, L., Reid, G., Van Aerde, J., Maternal-Fetal Medicine Committee, & Executive and Council for the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2002). Screening for gestational diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 24, 894-912.

Beyerlein, A., Nehring, I., Rosario, A. S., & von Kries, R. (2012). Gestational diabetes and cardiovascular risk factors in the offspring: results from a cross-sectional study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 29, 378-384.

Bhattacharyya, O. K., Estey, E. A., Cheng, A. Y., & Canadian Diabetes Association (2009). Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 55, 39-43.

Blondeau, B., Joly, B., Perret, C., Prince, S., Bruneval, P., Lelievre-Pegorier, M., Fassot, C., & Duong Van Huyen, J. P. (2011). Exposure in utero to maternal diabetes leads to glucose intolerance and high blood pressure with no major effects on lipid metabolism. *Diabetes Metab*, 37, 245-251.

Boden, G., Chen, X., Kolaczynski, J. W., & Polansky, M. (1997). Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *The Journal of clinical investigation*, 100, 1107-1113.

Boerschmann, H., Pfluger, M., Henneberger, L., Ziegler, A. G., & Hummel, S. (2010). Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33, 1845-1849.

Boney, C. M., Verma, A., Tucker, R., & Vohr, B. R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115, e290-e296.

Britschgi, M. & Wyss-Coray, T. (2007). Immune cells may fend off Alzheimer disease. *Nat.Med.*, 13, 408-409.

Buchanan, T. A. & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *J.Clin.Invest*, 115, 485-491.

Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K., Esposito, K., Jonsson, L. S., Kolb, H., Lansink, M., Marcos, A., Margioris, A., Matusheski, N., Nordmann, H., O'Brien, J., Pugliese, G., Rizkalla, S., Schalkwijk, C., Tuomilehto, J., Warnberg, J., Watzl, B., & Winklhofer-Roob, B. M. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br.J.Nutr.*, 106 Suppl 3, S5-78.

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2008). Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 32, S1-S201.

Carr, D. B. & Gabbe, S. (1998). Gestational Diabetes: Detection, Management, and Implications. *Clinical Diabetes*, 16.

Catalano, P. M., Kirwan, J. P., Haugel-de Mouzon, S., & King, J. (2003). Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J.Nutr.*, 133, 1674S-1683S.

Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Wolfe, R. R., Calles, J., Roman, N. M., Amini, S. B., & Sims, E. A. (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *The American Journal of Physiology*, 264, E60-E67.



Cheung, N. W. (2009). The management of gestational diabetes. *Vasc.Health Risk Manag.*, 5, 153-164.

Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., & Damm, P. (2008). High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes care*, 31, 340-346.

Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., Schmidt, L., & Damm, P. (2009). Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 94, 2464-2470.

Conway, D. L., Gonzales, O., & Skiver, D. (2004). Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 15, 51-55.

Crowther, C. A., Hiller, J. E., Moss, J. R., McPhee, A. J., Jeffries, W. S., Robinson, J. S., & Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group (2005). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*, 352, 2477-2486.

Crume, T. L., Ogden, L., Daniels, S., Hamman, R. F., Norris, J. M., & Dabelea, D. (2011). The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study. *J.Pediatr*, 158, 941-946.

Cruz, M. L. & Goran, M. I. (2004). The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr.Diab.Rep.*, 4, 53-62.

Cruz, M. L., Weigensberg, M. J., Huang, T. T., Ball, G., Shaibi, G. Q., & Goran, M. I. (2004). The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 89, 108-113.

Dabelea, D., Hanson, R. L., Lindsay, R. S., Pettitt, D. J., Imperatore, G., Gabir, M. M., Roumain, J., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (2000). Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 49, 2208-2211.

de Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat.Rev.Cancer*, 6, 24-37.

Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 29, 313-326.

Dorner, G. & Mohnike, A. (1976). Further evidence for a predominantly maternal transmission of maturity-onset type diabetes. *Endokrinologie.*, 68, 121-124.

Espinola-Klein, C., Gori, T., Blankenberg, S., & Munzel, T. (2011). Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.*, 16, 1663-1674.

Fetita, L. S., Sobngwi, E., Serradas, P., Calvo, F., & Gautier, J. F. (2006). Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 91, 3718-3724.

Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I., & Lima, F. B. (2006). [The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism]. *Arq Bras.Endocrinol.Metabol.*, 50, 216-229.

Garanty-Bogacka, B., Syrenicz, M., Goral, J., Krupa, B., Syrenicz, J., Walczak, M., & Syrenicz, A. (2011). Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynol.Pol.*, 62, 499-505.

Garg, M. K., Dutta, M. K., & Mahalle, N. (2012). Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. *Indian J.Endocrinol.Metab*, 16, 116-123.

Gilardini, L., McTernan, P. G., Girola, A., da Silva, N. F., Alberti, L., Kumar, S., & Invitti, C. (2006). Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis*, 189, 401-407.

Gillman, M. W., Oakey, H., Baghurst, P. A., Volkmer, R. E., Robinson, J. S., & Crowther, C. A. (2010). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes care*, 33, 964-968.

Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C. S., Field, A. E., & Colditz, G. A. (2003). Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*, 111, e221-e226.

Grill, V., Johansson, B., Jalkanen, P., & Eriksson, U. J. (1991). Influence of severe diabetes mellitus early in pregnancy in the rat: effects on insulin sensitivity and insulin secretion in the offspring. *Diabetologia*, 34, 373-378.

Gustafson, B. (2010). Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J.Atheroscler.Thromb.*, 17, 332-341.

Hamer, M. (2007). The relative influences of fitness and fatness on inflammatory factors. *Prev.Med.*, 44, 3-11.

Hansen, B. C. (1999). The metabolic syndrome X. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 892, 1-24.

Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*, 352, 1685-1695.

Harder, T., Franke, K., Kohlhoff, R., & Plagemann, A. (2001). Maternal and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin-dependent diabetes mellitus type I. *Gynecol.Obstet.Invest*, 51, 160-164.

Harlev, A. & Wiznitzer, A. (2010). New insights on glucose pathophysiology in gestational diabetes and insulin resistance. *Curr.Diab.Rep.*, 10, 242-247.

Hermsdorff, H. H. M. & Monteiro, J. B. R. (2004). [Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: Where is the problem?]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 48, 803-811.

Hillier, T. A., Pedula, K. L., Schmidt, M. M., Mullen, J. A., Charles, M. A., & Pettitt, D. J. (2007). Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes care*, 30, 2287-2292.

Horvath, K., Koch, K., Jeitler, K., Matyas, E., Bender, R., Bastian, H., Lange, S., & Siebenhofer, A. (2010). Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340, c1395.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444, 860-867.

Hsueh, W. A. & Law, R. (2003). The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, 92, 3J-9J.

Huda, S. S., Brodie, L. E., & Sattar, N. (2010). Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin.Fetal Neonatal Med.*, 15, 70-76.

Hughes, R. C. & Rowan, J. A. (2006). Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23, 318-322.

Jarvie, E., Hauguel-de-Mouzon, S., Nelson, S. M., Sattar, N., Catalano, P. M., & Freeman, D. J. (2010). Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin.Sci.(Lond)*, 119, 123-129.

Juge-Aubry, C. E., Henrichot, E., & Meier, C. A. (2005). Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best.Pract.Res Clin.Endocrinol.Metab*, 19, 547-566.

Kadowaki, T., Miyake, Y., Hagura, R., Akanuma, Y., Kajinuma, H., Kuzuya, N., Takaku, F., & Kosaka, K. (1984). Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 26, 44-49.

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444, 840-846.

Kanaya, A. M., Wassel, F. C., Vittinghoff, E., Harris, T. B., Park, S. W., Goodpaster, B. H., Tylavsky, F., & Cummings, S. R. (2006). Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch.Intern.Med.*, 166, 350-356.

Kasapis, C. & Thompson, P. D. (2005). The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 45, 1563-1569.

Kershaw, E. E. & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 89, 2548-2556.

Korner, A., Kratzsch, J., Gausche, R., Schaab, M., Erbs, S., & Kiess, W. (2007). New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res*, 61, 640-645.

Krishnaveni, G. V., Veena, S. R., Hill, J. C., Kehoe, S., Karat, S. C., & Fall, C. H. (2010). Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes care*, 33, 402-404.

Lambert, M., Delvin, E. E., Paradis, G., O'Loughlin, J., Hanley, J. A., & Levy, E. (2004). C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clinical chemistry*, 50, 1762-1768.

Lawlor, D. A., Lichtenstein, P., & Langstrom, N. (2011). Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*, 123, 258-265.

Libby, P. (2006). Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 456S-460S.

Masharani, U., Karam, J. H., & German, M. S. (2004). Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus. In F.S.Greenspan & D. G. Gardner (Eds.), *Basic & Clinical Endocrinology* (Seventh edition ed., pp. 733-746). McGraw-Hill Companies.

Metzger, B. E., Buchanan, T. A., Coustan, D. R., de Leiva, A., Dunger, D. B., Hadden, D. R., Hod, M., Kitzmiller, J. L., Kjos, S. L., Oats, J. N., Pettitt, D. J., Sacks, D. A., & Zouzas, C. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 30 Suppl 2, S251-S260.

Metzger, B. E., Silverman, B. L., Freinkel, N., Dooley, S. L., Ogata, E. S., & Green, O. C. (1990). Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. *Arch.Dis Child*, 65, 1050-1052.

Miehle, K., Stepan, H., & Fasshauer, M. (2012). Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 76, 2-11.

Moore, T. R. (2010). Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202, 643-649.

Motte, E., Beauval, B., Laurent, M., Melki, I., Schmit, A., Vottier, G., & Mitanchez, D. (2010). [Programming nutritional and metabolic disorders: the diabetic environment during gestation]. *Arch.Pediatr*, 17, 60-70.

MRC Epidemiology Unit. (2010). Children's physical activity questionnaire (CPAQ). [http://www.mrc-epid.cam.ac.uk/Research/Programmes/Programme\\_5/InDepth/downloads/CPAQ.pdf](http://www.mrc-epid.cam.ac.uk/Research/Programmes/Programme_5/InDepth/downloads/CPAQ.pdf).

National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. NICE clinical guideline .

Ng, P. C., Lam, C. W., Lee, C. H., Wong, G. W., Fok, T. F., Wong, E., Ma, K. C., & Chan, I. H. (2000). Leptin and metabolic hormones in infants of diabetic mothers. *Archives of disease in childhood.Fetal and neonatal edition*, 83, F193-F197.

Nicklas, B. J., You, T., & Pahor, M. (2005). Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ*, 172, 1199-1209.

Nolan, C. J., Damm, P., & Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, 378, 169-181.

Northoff, H., Weinstock, C., & Berg, A. (1994). The cytokine response to strenuous exercise. *Int.J.Sports Med.*, 15 Suppl 3, S167-S171.

Oliveira, J. S. & Bressan, J. (2010). [Adipose tissue as a regulator of inflammation and obesity]. *EFDeportes.com, Revista digital.Buenos Aires*, año 15, n.150 .

Panagiotakos, D. B., Kokkinos, P., Manios, Y., & Pitsavos, C. (2004). Physical activity and markers of inflammation and thrombosis related to coronary heart disease. *Prev.Cardiol.*, 7, 190-194.

Petersen, A. M. & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J.Appl.Physiol*, 98, 1154-1162.

Pettitt, D. J., Aleck, K. A., Baird, H. R., Carraher, M. J., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (1988). Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes*, 37, 622-628.

Pettitt, D. J., Nelson, R. G., Saad, M. F., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (1993). Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes care*, 16, 310-314.

Plagemann, A. (2011). Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum.Dev.*, 87, 743-747.

Platat, C., Wagner, A., Klumpp, T., Schweitzer, B., & Simon, C. (2006). Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. *Diabetologia*, 49, 2078-2085.

Pridjian, G. & Benjamin, T. D. (2010). Update on gestational diabetes. *Obstet.Gynecol.Clin.North Am.*, 37, 255-267.

Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G., & Broedl, U. C. (2008). Adipokines and insulin resistance. *Mol.Med.*, 14, 741-751.



Rasouli, N. & Kern, P. A. (2008). Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 93, S64-S73.

Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.

Retnakaran, R., Hanley, A. J., Raif, N., Connelly, P. W., Sermer, M., & Zinman, B. (2003). C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88, 3507-3512.

Sartipy, P. & Loskutoff, D. J. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 100, 7265-7270.

Schneiderman, E. H. (2010). Gestational diabetes: an overview of a growing health concern for women. *J.Infus.Nurs.*, 33, 48-54.

Silverman, B. L., Metzger, B. E., Cho, N. H., & Loeb, C. A. (1995). Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes care*, 18, 611-617.

Silverman, B. L., Rizzo, T., Green, O. C., Cho, N. H., Winter, R. J., Ogata, E. S., Richards, G. E., & Metzger, B. E. (1991). Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*, 40 Suppl 2, 121-125.

Silverman, B. L., Rizzo, T. A., Cho, N. H., & Metzger, B. E. (1998). Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes care*, 21 Suppl 2, B142-B149.

Statistique Canada. (2010). Enquête longitudinale nationale sur les enfants et les jeunes (ELNEJ). [http://www.statcan.gc.ca/cgi-bin/imdb/p2SV\\_f.pl?Function=getInstrumentLink&SurvId=4450&SurvVer=1&InstaId=16044&InstaVer=7&lang=fr&db=imdb&adm=8&dis=2](http://www.statcan.gc.ca/cgi-bin/imdb/p2SV_f.pl?Function=getInstrumentLink&SurvId=4450&SurvVer=1&InstaId=16044&InstaVer=7&lang=fr&db=imdb&adm=8&dis=2) .

Steinberger, J., Daniels, S. R., Eckel, R. H., Hayman, L., Lustig, R. H., McCrindle, B., & Mietus-Snyder, M. L. (2009). Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 119, 628-647.

Tam, W. H., Ma, R. C., Yang, X., Ko, G. T., Tong, P. C., Cockram, C. S., Sahota, D. S., Rogers, M. S., & Chan, J. C. (2008). Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*, 122, 1229-1234.

Tam, W. H., Ma, R. C., Yang, X., Li, A. M., Ko, G. T., Kong, A. P., Lao, T. T., Chan, M. H., Lam, C. W., & Chan, J. C. (2010). Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes: a 15-year follow-up study. *Diabetes care*, 33, 1382-1384.

Tanner, J. M. (1962). *Growth at adolescence*. England: 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific.

The Children's Hospital of Philadelphia - Research Institute. (2012). *Body mass index and z-score calculation in children*.

Tomaszewski, M., Charchar, F. J., Przybycin, M., Crawford, L., Wallace, A. M., Gosek, K., Lowe, G. D., Zukowska-Szzechowska, E., Grzeszczak, W., Sattar, N., & Dominiczak, A. F. (2003). Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity: how low can you go? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23, 1640-1644.

Trayhurn, P. & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br.J.Nutr.*, 92, 347-355.

Vaarasmaki, M., Pouta, A., Elliot, P., Tapanainen, P., Sovio, U., Ruukonen, A., Hartikainen, A. L., McCarthy, M., & Jarvelin, M. R. (2009). Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *Am.J.Epidemiol.*, 169, 1209-1215.

Vincent, H. K. & Taylor, A. G. (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int.J.Obes.(Lond)*, 30, 400-418.

Vogt, B., Fuhrrohr, B., Muller, R., & Sheriff, A. (2007). CRP and the disposal of dying cells: consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*, 40, 295-298.

Volp, A. C., Alfenas, R. C., Costa, N. M., Minim, V. P., Stringueta, P. C., & Bressan, J. (2008). [Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome]. *Arq Bras.Endocrinol.Metabol.*, 52, 537-549.

Warnberg, J. & Marcos, A. (2008). Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr.Opin.Lipidol.*, 19, 11-15.

Warnberg, J., Nova, E., Romeo, J., Moreno, L. A., Sjostrom, M., & Marcos, A. (2007). Lifestyle-related determinants of inflammation in adolescence. *Br.J.Nutr.*, 98 Suppl 1, S116-S120.

Weinert, L. S. (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes care*, 33, e97.

Weller, I. M. & Corey, P. N. (1998). A study of the reliability of the Canada Fitness Survey questionnaire. *Medicine and science in sports and exercise*, 30, 1530-1536.

Whitaker, R. C., Pepe, M. S., Seidel, K. D., Wright, J. A., & Knopp, R. H. (1998). Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics*, 101, E9.

Winer, J. C., Zern, T. L., Taksali, S. E., Dziura, J., Cali, A. M., Wollschlager, M., Seyal, A. A., Weiss, R., Burgert, T. S., & Caprio, S. (2006). Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91, 4415-4423.

Xydakis, A. M., Case, C. C., Jones, P. H., Hoogeveen, R. C., Liu, M. Y., Smith, E. O., Nelson, K. W., & Ballantyne, C. M. (2004). Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 89, 2697-2703.

Ye, J., Gao, Z., Yin, J., & He, Q. (2007). Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 293, E1118-E1128.

Yoshinaga, M., Sameshima, K., Tanaka, Y., Wada, A., Hashiguchi, J., Tahara, H., & Kono, Y. (2008). Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ.J.*, 72, 1874-1878.

Yudkin, J. S., Juhan-Vague, I., Hawe, E., Humphries, S. E., di Minno, G., Margaglione, M., Tremoli, E., Kooistra, T., Morange, P. E., Lundman, P., Mohamed-Ali, V., & Hamsten, A. (2004). Low-grade inflammation may play a role in the etiology

of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. *Metabolism*, 53, 852-857.

Zimmet, P., Alberti, G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., & Caprio, S. (2007a). The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*, 369, 2059-2061.

Zimmet, P., Alberti, K. G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., & Caprio, S. (2007b). The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 8, 299-306.

Zulet, M. A., Puchau, B., Navarro, C., Marti, A., & Martinez, J. A. (2007). [Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies]. *Nutr.Hosp.*, 22, 511-527.

# **ANNEXES**

## ANNEXE 1

Tour de taille : Tableau des percentiles

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

Fernandez JR, Redden D, Pietrobelli A et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *Journal of Pediatrics* 2004;145:439-444.

## ANNEXE 2

Taux de triglycérides et de cholestérol HDL : Tableau des percentiles

### Triglycerides (mg/dL)<sup>\*†</sup>

Age (years)	N	Mean	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
<b>Males</b>									
0-4	238	58	30	34	41	53	69	87	102
5-9	1253	30	31	34	41	53	67	88	104
10-14	2278	68	33	38	46	61	80	105	129
15-19	1980	80	38	44	56	71	94	124	152
<b>Females</b>									
0-4	186	66	35	39	46	61	79	99	115
5-9	118	30	33	37	45	57	73	93	108
10-14	2087	78	38	45	56	72	93	117	135
15-19	2079	78	40	45	55	70	90	117	136

### High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol (mg/dL)<sup>\*†</sup>

Age (years)	N	Mean	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
<b>White Males</b>									
5-9	142	57	39	43	50	56	65	72	76
10-14	296	57	38	41	47	57	63	73	76
15-19	299	48	31	35	40	47	54	61	65
<b>White Females</b>									
5-9	124	55	37	39	48	54	63	69	75
10-14	247	54	38	41	46	54	60	66	72
15-19	295	54	36	39	44	53	63	70	76

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf07/chlipid/chlipidsyn.pdf>



## ANNEXE 3

### Tension artérielle - Tableau des percentiles.

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile\*

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	108	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	88	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	108	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	79	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	88	88	88	89	90

**Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile\***

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	119	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 05-5267. Originally printed September 1996 (96-3790). Revised May 2005.

**ANNEXE 4**

**Questionnaire sur l'activité physique**

Parmi les activités suivantes, quelles sont celles que votre enfant a pratiquées dans les 7 derniers jours ?

ACTIVITES SPORTIVES		Lundi – Vendredi		Samedi - Dimanche	
		Combien de fois ?	Total d'hres / min	Combien de fois ?	Total d'hres / min
Exemple : faire du vélo	Non Oui	2	40 min	1	15 min
Aérobic	Non Oui				
Baseball / softball	Non Oui				
Basketball / volleyball	Non Oui				
Cricket	Non Oui				
Danse	Non Oui				
Football	Non Oui				
Gymnastique	Non Oui				
Hockey (sur gazon ou sur glace)	Non Oui				
Arts martiaux	Non Oui				
Netball	Non Oui				
Rugby	Non Oui				
Courir ou jogger	Non Oui				
Cours de natation	Non Oui				
Natation pour le plaisir	Non Oui				
Sports de raquette (ex. tennis, badminton, squash)	Non Oui				

ACTIVITES SPORTIVES		Lundi – Vendredi		Samedi - Dimanche	
		Combien de fois ?	Total d'hres / min	Combien de fois ?	Total d'hres / min
Faire du vélo (pas pour aller à l'école)	Non Oui				
Sauter sur la trampoline	Non Oui				
Quilles	Non Oui				
Tâches ménagères	Non Oui				
Jouer dans une maison de jeux	Non Oui				
Jouer dans un parc	Non Oui				
Jouer avec les animaux de compagnie	Non Oui				
Rollerblade / Roller-skating	Non Oui				
Scooter	Non Oui				
Planche à roulettes	Non Oui				
Ski, snowboard, luge	Non Oui				
Corde à sauter	Non Oui				
Tag	Non Oui				

ACTIVITES À L'ÉCOLE		Lundi – Vendredi		Samedi - Dimanche	
		Combien de fois ?	Total d'hres / min	Combien de fois ?	Total d'hres / min
Cours d'éducation physique	Non Oui				
Aller à pied à l'école (aller et retour = 2 fois)	Non Oui				
Aller en vélo à l'école (aller et retour = 2 fois)	Non Oui				
Autres (SVP indiquer)	Non Oui				

AUTRES ACTIVITÉS		Lundi – Vendredi		Samedi - Dimanche	
		Combien de fois ?	Total d'hres / min	Combien de fois ?	Total d'hres / min
Arts et artisanat (ex. poterie, couture, dessin, peinture)	Non Oui				
Faire ses devoirs	Non Oui				
Jeux imaginaires	Non Oui				
Écouter de la musique	Non Oui				
Jouer à l'intérieur avec des jouets	Non Oui				
Jeux de société / cartes	Non Oui				
Jeux d'ordinateur (ex. playstation / gameboy)	Non Oui				
Jouer d'un instrument de musique	Non Oui				
Lecture	Non Oui				
Être assis et parler	Non Oui				
Parler au téléphone	Non Oui				
Aller en voiture / autobus à l'école (aller et retour)	Non Oui				

**Merci d'avoir répondu à ce questionnaire.**

## ANNEXE 5

### Questionnaire sur le temps d'écran (selon l'ENEJ pour les enfants jusqu'à 10 ans)

**SVP, encerclez une seule réponse par question.**

**1) Est-ce que cet enfant utilise un ordinateur :**

- a) ... à la maison ?
- b) ... à l'école ou à la garderie ?
- c) ... dans un autre endroit ?
- d) N'utilise pas d'ordinateur ..... (passez à 3)
- e) Ne sais pas ..... (passez à 3)

**2) En dehors des heures de classe, en moyenne, combien de temps par jour, cet enfant passe-t-il devant un ordinateur (à jouer à des jeux éducatifs ou autres, à envoyer des courriels, à naviguer sur Internet, etc.) ?**

- a) Moins de 15 minutes
- b) de 15 minutes à 29 minutes
- c) de 30 minutes à 59 minutes
- d) Une heure ou plus
- e) Ne sais pas

**3) Y a-t-il un ordinateur à la maison ?**

- a) Oui
- b) Non
- c) Ne sais pas

**4) En moyenne, combien de temps par jour regarde-t-il la télévision, des vidéos ou des DVD ou joue à des jeux vidéo ?**

- a) Aucun
- b) Moins de 30 minutes
- c) 30 minutes à moins d'une heure
- d) 1 heure à moins de 2 heures
- e) 2 heures à moins de 3 heures
- f) 3 heures ou plus
- g) Ne sais pas

**Merci d'avoir répondu à ce questionnaire.**