

3.1 Les différentes mesures d'adiposité

3.1.1 L'indice de masse corporelle

L'IMC, un rapport entre le poids (kg) et la grandeur au carré (m²) d'un individu, est une mesure indirecte de l'adiposité qui est couramment utilisée chez l'enfant (87). La mesure de l'IMC a pour avantage d'être simple et peu coûteuse, mais elle possède aussi certaines limites (87, 88). Bien que l'obésité soit définie par un excès de tissu adipeux (89), et non par un excès de poids, l'IMC ne permet pas réellement de distinguer la masse grasse de la masse maigre (85). Un excès de masse grasse est généralement accompagné d'un excès de poids et vice versa, mais ce n'est pas toujours le cas (89). Par exemple, une personne ayant une masse osseuse et/ou une masse musculaire plus importante pourrait être considérée comme étant en surpoids sur la base de l'IMC, sans toutefois avoir un excès de masse adipeuse (85). Cette capacité de l'IMC à prédire l'adiposité serait encore moins bonne chez l'enfant que chez l'adulte (86). Une méta-analyse de Javed *et al.* (90) a d'ailleurs démontré que plus du quart des enfants et des adolescents ayant une adiposité élevée selon leur pourcentage de gras avaient pourtant un IMC considéré comme étant normal. Ainsi, malgré une bonne spécificité, il semble que l'IMC ait une sensibilité plutôt faible chez l'enfant (90).

3.1.2 La composition corporelle

L'analyse de la composition corporelle permet de mesurer la quantité et la proportion des différents tissus qui composent le corps humain (87). Elle permet donc d'obtenir des mesures plus exactes de l'adiposité, soit la masse grasse et le pourcentage de gras (87, 88, 91). Parmi les méthodes qui sont les plus utilisées chez l'enfant, on retrouve la mesure des plis cutanés, l'analyse par bioimpédance, l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (*Dual-energy x-ray absorptiometry*, DEXA) et la pléthysmographie du déplacement de l'air (92).

La mesure des plis cutanés

La mesure des plis cutanés permet d'obtenir l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané à différents endroits du corps, les plis sous-scapulaires et tricipitales étant les plus souvent utilisés (93). En considérant qu'il existe une relation entre la quantité de tissu adipeux au niveau de ces plis et la quantité de tissu adipeux totale, il est possible, à l'aide d'équations mathématiques, d'estimer la masse grasse totale du corps (94). Cette méthode a pour avantage d'être peu coûteuse (93). Toutefois, son utilisation n'est pas toujours possible chez

les individus présentant un surpoids important (93). De plus, elle ne considère pas la présence de tissu adipeux intra-abdominal dans l'estimation de la masse grasse, puisque la mesure s'effectue au niveau du tissu adipeux sous-cutané uniquement (95).

L'analyse par bioimpédance

La bioimpédance fonctionne en faisant circuler un faible courant électrique dans le corps. Il est alors possible d'obtenir une estimation de la masse hydrique, puisque celle-ci est proportionnelle à la résistance du corps au courant électrique (88). La masse non grasse peut ensuite être estimée en considérant que celle-ci contient une proportion constante d'eau (88). La masse grasse, elle, est obtenue par soustraction entre le poids total et la masse non grasse (88). Cette technique est avantageuse puisque elle est peu coûteuse, rapide et non invasive (88). Un de ses désavantages est que l'estimation de la composition corporelle obtenue est affectée par le niveau d'hydratation du sujet (88).

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA)

La DEXA est une technique d'imagerie qui fonctionne selon le principe que les tissus qui composent le corps (masse grasse, masse maigre et masse osseuse) ont des densités différentes (87). Ces tissus vont donc absorber différemment les rayons émis par l'appareil ce qui permet de les distinguer (87). Des algorithmes permettent ensuite d'obtenir la masse de ces différents tissus (96). La DEXA permet aussi d'obtenir la composition corporelle dans différentes régions du corps ce qui donne davantage d'information sur la distribution du tissu adipeux (96). Cet appareil est avantageux, car bien qu'il expose le sujet à de la radiation, la dose émise est très faible (88). Toutefois, il peut être plus difficile à utiliser chez les enfants puisque cela nécessite de demeurer immobile pendant la durée de l'examen (88).

La pléthysmographie du déplacement de l'air

Pour mesurer la composition corporelle par pléthysmographie du déplacement de l'air, le sujet doit entrer dans une chambre fermée où le volume de son corps est mesuré à partir de l'air déplacé par ce dernier (97). À partir du volume et du poids du corps, sa densité est calculée et la masse grasse et la masse non grasse sont ensuite obtenues à partir d'équations (88, 94). Cette méthode est relativement rapide et non invasive, toutefois, tout comme avec la DEXA, elle demande au sujet d'éviter de bouger lors de la mesure (98).

Ces quatre méthodes d'analyse de la composition corporelle ont donc des caractéristiques, des avantages et des inconvénients qui leur sont propres. Le choix de la méthode à utiliser dans le cadre d'une étude devrait dépendre du devis de celle-ci, de la population à l'étude, ainsi que des ressources disponibles (88). Il est important de considérer qu'il n'y a pas de méthode qui, à elle seule, soit considérée comme une méthode de référence (*gold standard*) chez les humains (87). En effet, les méthodes utilisées ne permettent pas de mesurer directement la quantité d'un tissu, mais plutôt de l'estimer en se basant sur certaines propriétés du tissu en question telles que sa densité ou son contenu en eau (94). Chez l'enfant, il semble que la méthode permettant une meilleure estimation de la composition corporelle pourrait être la DEXA (96, 99). Les méthodes qui regroupent les tissus en deux catégories (masse grasse et masse non grasse) telles que la bioimpédance et la pléthysmographie du déplacement de l'air ne seraient pas à privilégier (87, 100), puisqu'elles supposent une proportion constante d'eau et de tissu osseux dans la masse non grasse (87, 94, 100). En considérant que la croissance est susceptible d'affecter cette proportion, le risque de biais dans l'estimation de la composition corporelle chez l'enfant est plus que probable (87, 100). L'analyse par DEXA, pour sa part, permet de séparer la mesure de la masse osseuse de celle de la masse maigre, permettant de pallier, du moins en partie, à cette limite (87). De plus, son estimation de la composition corporelle serait moins affectée par les variations du contenu en eau de la masse maigre comparativement à d'autres méthodes (101).

3.1.3 La distribution du tissu adipeux

En plus de la quantité totale et relative de tissu adipeux, il est possible de caractériser la distribution de ce dernier dans le corps. Certains individus présentent une distribution de type androïde, soit une plus grande quantité de tissu adipeux localisé au niveau du tronc (102). Lorsque le tissu adipeux est davantage situé au niveau des cuisses et des hanches, on qualifie la distribution de gynoïde (102). Plusieurs méthodes permettent d'estimer la quantité de gras qui se trouve dans ces différentes régions du corps. Entre autres, la mesure de la circonférence de la taille est un indice qui permet d'estimer le degré d'obésité abdominale (102). De plus, les rapports entre la circonférence de la taille et celle des hanches ou encore la grandeur sont également utilisés comme mesure de la distribution régionale du tissu adipeux (93, 103). De façon similaire, les rapports entre les plis cutanés à différents sites (par exemple, membres inférieurs vs supérieurs) sont eux aussi utilisés (104). Les techniques d'imagerie telles la

DEXA, la tomодensitométrie (TDM) et la résonance magnétique (IRM) permettent d'obtenir une mesure plus précise de la quantité de tissu adipeux dans différentes régions du corps (105-107). Elles ont aussi l'avantage de pouvoir distinguer le gras se situant au niveau sous-cutané de celui que l'on retrouve à l'intérieur de la cavité abdominale communément appelé tissu adipeux viscéral (87, 105). Ce dernier est généralement estimé à partir d'une TDM ou d'une IRM. Plus récemment, l'arrivée de nouveaux logiciels d'analyse d'images ont rendu possible l'estimation du tissu adipeux viscéral à l'aide de la DEXA (108). Cette méthode a d'ailleurs été validée chez l'enfant (108).

3.2 Association entre les mesures d'adiposité et le profil de risque cardiometabolique

Chez l'adulte, la supériorité des mesures de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux comme prédicteur du risque cardiometabolique est très bien documentée (86, 105, 109). Bien que l'association entre un IMC plus élevé et le risque de développer différents problèmes de santé soit sans équivoque, plusieurs individus considérés comme étant obèses sur la base de leur poids corporel ne présentent pourtant pas d'altération métabolique, alors que d'autres ayant un poids considéré comme normal ont de telles altérations (110). Le fait que pour un même IMC, la quantité et la distribution du tissu adipeux puissent être variables entre les individus pourrait, du moins, en partie, expliquer ce phénomène (110, 111). En effet, le pourcentage de gras serait un meilleur prédicteur du risque cardiometabolique que l'IMC (109). La distribution du tissu adipeux serait aussi déterminante, l'obésité de type androïde étant davantage associée à un profil cardiometabolique altéré (105). De plus, la quantité de tissu adipeux viscéral serait un meilleur indicateur que le tissu adipeux sous-cutané (110).

Chez l'enfant, l'association entre les différentes mesures d'adiposité et le profil de risque cardiometabolique semble moins claire, d'où l'intérêt de s'y attarder davantage (86). En ce sens, des études ont été effectuées dans le but de comparer différentes mesures d'adiposité quant à leur capacité à prédire certains paramètres dont la pression artérielle, les lipides sanguins, le profil glycémique et des marqueurs inflammatoires. Certaines d'entre elles ont montré que la circonférence de la taille, le rapport entre la circonférence de la taille et la grandeur ainsi que la masse grasse étaient bel et bien associés au risque cardiometabolique pendant l'enfance ou l'adolescence, mais qu'ils ne prédisaient pas nécessairement mieux ce

risque que l'IMC (112-115). Par ailleurs, deux études ont mené à la conclusion que les mesures directes de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux obtenues par DEXA n'étaient pas plus fortement associées au risque cardiométabolique que les mesures indirectes comme l'IMC, la circonférence de la taille, le ratio de la circonférence de la taille et de la grandeur (116, 117).

D'autres études vont toutefois à l'encontre de ces résultats. Chez des enfants en surpoids ou obèses, il a été démontré que l'ajout d'une mesure de distribution de tissu adipeux à une mesure d'adiposité totale permettait une meilleure prédiction du risque cardiométabolique, autant en utilisant des mesures directes (DEXA) qu'indirectes (anthropométrie) (118). Une autre étude a montré que le ratio de gras androïde/gynoïde, mesuré à l'aide de la DEXA, était plus fortement associé à la résistance à l'insuline et aux lipides sanguins comparativement au pourcentage de gras et à l'IMC (119). Chez les garçons, ces associations demeuraient significatives même parmi ceux qui avaient un IMC faible (tertile inférieur), mettant ainsi en évidence l'importance de la distribution du tissu adipeux, même chez les enfants de poids normaux (119). Enfin, les résultats d'une récente étude ont montré que l'ajout d'une combinaison de mesures d'adiposité directes obtenues à l'aide de la DEXA (par exemple, le pourcentage de gras total, la masse grasse androïde et le rapport masse grasse/grandeur²) à une combinaison de mesures indirectes (catégorie d'IMC, circonférence de la taille et ratio de la circonférence de la taille/grandeur) permettait une meilleure prédiction du niveau de résistance à l'insuline (117).

Par ailleurs, certaines évidences montrent que le tissu adipeux viscéral serait associé à un profil cardiométabolique défavorable chez l'enfant et l'adolescent, tout comme chez l'adulte. En effet, certaines études ont démontré qu'il était associé à différents paramètres du profil lipidique, d'insulinémie, de résistance à l'insuline, de pression artérielle, du syndrome métabolique et de stéatose hépatique non alcoolique (108, 120, 121). Une étude a aussi montré une association négative avec la sensibilité à l'insuline (108), bien que deux autres n'aient pas observé d'association significative avec ce paramètre (120, 122). Quoique peu d'études aient comparé le tissu adipeux viscéral à d'autres mesures d'adiposité, il semble qu'il serait plus susceptible d'être impliqué dans le développement du syndrome métabolique et de la stéatose hépatique non alcoolique que le tissu adipeux sous-cutané au niveau

abdominal (121). De plus, une autre étude a montré des associations positives entre le tissu adipeux viscéral et les niveaux sanguins de triglycérides et d'insuline qui étaient indépendantes de la masse grasse totale et de la quantité de tissu adipeux abdominal sous-cutané (120).

En résumé, bien que l'IMC soit une mesure couramment utilisée, sa capacité à prédire l'adiposité chez l'enfant est limitée. L'utilisation de méthodes d'analyse de la composition corporelle permet d'obtenir des mesures plus exactes de l'adiposité. Certaines évidences suggèrent que les mesures de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux seraient davantage associées au risque cardiométabolique chez l'enfant, quoique cela soit actuellement moins clair que chez l'adulte.

CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Tel que discuté à la section précédente, le DG est associé à différentes complications lors de la naissance du nouveau-né qui y a été exposé. De plus en plus d'études suggèrent aussi une association entre l'exposition au DG et la santé à plus long terme. Entre autres, il semble que les individus exposés pourraient être plus à risque de surpoids ou d'obésité, de DT2 et de maladies cardiovasculaires, bien que les études présentement disponibles demeurent contradictoires. En ce sens, il devient primordial d'identifier si les enfants nés d'une grossesse compliquée par un DG présentent des altérations métaboliques précoces pouvant prédisposer au développement de ces maladies chroniques dans le futur. Dans cette optique, l'objectif général de ce projet de maîtrise est d'étudier l'association entre l'exposition prénatale au DG et le profil de risque cardiométabolique des enfants exposés à ce DG pendant leur période fœtale.

L'une des hypothèses pouvant expliquer un risque plus élevé de DT2 et de maladies cardiovasculaires chez les individus ayant été exposés au DG durant la grossesse pourrait être la présence d'une plus grande adiposité. Ainsi, plusieurs études ont été effectuées dans le but de vérifier l'association entre l'exposition prénatale au DG ou à un diabète préexistant et l'adiposité pendant l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte. Toutefois, la majorité de celles-ci ont utilisé l'IMC en tant que mesure d'adiposité et ont mené à des résultats contradictoires. Tel que mentionné lors de la problématique, l'utilisation de l'IMC comme mesure d'adiposité comporte certaines limites. De surcroit, l'utilisation d'autres mesures pourrait permettre une meilleure prédiction du risque cardiométabolique. Actuellement, peu d'auteurs ont étudié un ensemble de mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux chez les enfants exposés au DG. Le premier objectif spécifique de ce projet de maîtrise est donc le suivant :

Objectif spécifique 1 : Comparer la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux d'enfants exposés et non exposés au DG *in utero*.

Hypothèse 1 : Les enfants exposés au DG ont une plus grande quantité de tissu adipeux abdominal et viscéral que ceux qui ne l'ont pas été.

Afin de déterminer si de possibles altérations de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux pourraient prédisposer les enfants exposés au DG à développer un DT2, le deuxième objectif spécifique de ce projet est le suivant :

Objectif spécifique 2 : Déterminer si les mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux sont associées au profil glycémique des enfants exposés au DG *in utero*.

Hypothèse 2 : Les mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux sont positivement associées à la glycémie et l'insulinémie à jeun, ainsi qu'à l'hémoglobine glyquée (HbA1C) et à l'HOMA-IR chez les enfants exposés au DG *in utero*.

CHAPITRE 3 : POPULATION À L'ÉTUDE ET RECRUTEMENT

L'étude de cohorte *GDM2* s'est déroulée entre les années 2012 et 2017 à l'Unité clinique de l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF), située sur le campus de l'Université Laval (Québec, Canada). Des enfants nés entre 2003 et 2013 suite à une grossesse compliquée ou non compliquée par un DG ont été recrutés, de même que leur mère. Afin de contacter ces familles, des lettres d'invitation ont d'abord été envoyées aux femmes ayant reçu un diagnostic de DG selon les dossiers médicaux de l'Hôpital Saint-François d'Assise et du Centre hospitalier universitaire de l'Université Laval (CHUL), à Québec, ainsi que selon les données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). D'autres familles ont aussi été recrutées via des annonces publiées sur les réseaux sociaux (*Facebook*) et sur des sites internet liés à la santé. Enfin, des courriels ont été envoyés aux membres de la communauté universitaire. Les enfants nés d'une grossesse compliquée par un DT2 ou un DT1 n'étaient pas autorisés à participer. Au total, 169 enfants âgés de 2 à 16 ans ont consenti à participer au projet. Leur participation impliquait une seule visite à l'INAF, où l'ensemble des mesures d'intérêt étaient effectuées et les questionnaires étaient complétés. L'étude *GDM2* a été approuvée par le Comité d'éthique de l'Université Laval (2011-196-A-4 R-3) ainsi que par le Comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval (2015-2031).