

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iii
Abstract.....	iv
Table des matières	v
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux	vii
Liste des abréviations	viii
Remerciements	ix
Introduction	1
Chapitre 1. État des connaissances	3
1.1 Population de la Polynésie française	3
1.2 Problématique de l'obésité chez les adolescents	3
1.2.1 Définition, étiologies et épidémiologie	3
1.2.2 Complications de l'obésité chez les adolescents.....	5
1.2.3 Mesures et critères de définition de l'obésité chez les jeunes	8
1.2.4 Obésité chez les adolescents de la Polynésie française.....	10
1.3 Métabolomique.....	11
1.3.1 Définition	11
1.3.2 Applications	12
1.3.4 Techniques d'analyse	13
1.4 Profilage métabolique et obésité.....	14
1.4.1 Apports dans le contexte d'obésité.....	14
1.4.2 Mécanismes physiopathologiques.....	16
1.4.3 Profilage métabolique et obésité chez les adolescents	18
1.5 Changements hormonaux et métaboliques durant l'adolescence	21
Chapitre 2. Hypothèse et objectifs de recherche	22
2.1 Hypothèses.....	22
2.2 Objectif principal.....	22
2.3 Objectif secondaire	22
Chapitre 3. Méthodologie	23
3.1 Design de l'étude, population et recrutement.....	23
3.2 Collecte des données et variables	25

3.2.1	Collecte des données	25
3.2.2	Variable indépendante.....	25
3.2.3	Variables dépendantes.....	26
3.2.4	Variables confondantes	26
3.3	Analyses statistiques.....	27
Chapitre 4.	Résultats.....	29
Chapitre 5.	Discussion.....	40
5.1	Résumé des résultats et explications biologiques.....	40
5.2	Validité interne	44
5.2.1	Biais de sélection.....	44
5.2.2	Biais d'information	45
5.2.3	Biais de confusion	45
5.2.4	Puissance	46
5.3	Considérations statistiques	46
5.4	Validité externe.....	47
Chapitre 6.	Conclusion	48
Bibliographie	49
Annexes	59
Annexe 1 :	Formulaire de consentement	60
Annexe 2 :	Questionnaire.....	64
Annexe 3 :	Valeurs seuils de l'iotf pour la classification des enfants et des adolescents (88).....	68

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Relations entre les systèmes métabolomique, génomique et protéomique (extrait de Abu Bakar et al. 2015) (11)	12
Figure 2 : Catabolisme des BCAA (extrait de Newgard et al.2012)(130)	18
Figure 3 : Échantillonnage de la population à l'étude	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Revue des études métabolomiques chez les enfants et adolescents obèses et/ou insulino-résistants et/ou diabétiques (Extrait de Frohnert et al.2016) (136)	20
Tableau 2 : caractéristiques des adolescents de la polynésie française, participants à l'étude, selon le statut pondéral (classification de l'IOTF)	30
Tableau 3 : Moyennes ajustées (\pm SEM) de la concentration en métabolites selon le statut pondéral (IOTF).....	32
Tableau 4 : Régression linéaire ajustée* des concentrations standardisées des métabolites pour une augmentation d'un écart-type du z-score d'IMC, stratifiées pour la médiane d'âge (<15 ans ou \geq 15 ans)	35
Tableau 5 : Moyennes ajustées* (\pm SEM) des concentrations de facteurs de risque cardiométaboliques (CMD) et de métabolites selon le statut pondéral (IOTF), stratifiées pour la médiane d'âge (<15 ans ou \geq 15 ans).....	36
Tableau 6 : Moyennes ajustées* (\pm Écart-type) des concentrations de facteurs de risque cardiométaboliques (CMD) et de métabolites selon le sexe.....	38
Tableau 7 : régression linéaire ajustée* des concentrations standardisées des métabolites pour une augmentation d'un écart type du z-score d'IMC, selon le sexe	39

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAA: Acide aminé aromatique

AG : Acides gras

BCAA : Acide aminé à chaîne branchée

CDC: Centers for disease control and prevention

DT2 : Diabète de type 2

ES : Erreur standard

GH : *Growth hormone* – hormone de croissance

GLUT4 : *Glucose transporter type 4* : transporteur de glucose type 4

HDL-C: *High density lipoprotein cholesterol*, cholestérol des lipoprotéines de haute densité

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

IC: Intervalle de confiance

IGF-1: *Insulin like growth factor-1*

IOTF : *International obesity task force*

IMC : Indice de masse corporelle

INSPQ : Institut National de Santé publique du Québec

IR : Insulinorésistance

IRS-1 : *insulin receptor substrate-1*

CL : Chromatographie liquide

LDL-C: *Low density lipoprotein cholesterol*, cholestérol des lipoprotéines de faible densité

NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS : Organisation mondiale de la Santé

SEM : erreur standard à la moyenne

RMN : résonance magnétique nucléaire

SM : Spectrométrie de masse

TG : Triglycérides

TT : Tour de taille

VLDL-C: *Very low density lipoprotein-cholesterol*, cholestérol des lipoprotéines de très basse densité

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Dr Michel Lucas et mon codirecteur de recherche, Dr Pierre Ayotte, pour les opportunités qu'ils m'ont offert, leurs conseils, leur encadrement et leur disponibilité.

Un merci particulier à Monsieur Elhadji Anassour-Laouan-Sidi, pour ses conseils et l'aide qu'il a apportée lors des analyses statistiques.

Une pensée particulière à Mme Suzanne Coté pour le complément d'information concernant la base de données ainsi qu'à toute l'équipe de l'axe de santé publique et pratiques optimales en santé que j'ai côtoyé durant mes deux années d'études.

Finalement, je remercie ma famille et mes amis proches pour leurs encouragements pendant mes études et la réalisation de ce mémoire.

À mon trésor Rayen!

Introduction

La pandémie d'obésité chez les jeunes est une préoccupation mondiale (1). Les prévalences de surpoids et d'obésité ont connu une augmentation importante depuis les années 1980 (1, 2). Plus particulièrement, ces prévalences ont connu, ces dernières années, des taux considérables au sein des populations en transition alimentaire rapide tel que celle de la Polynésie française (3). L'obésité est un problème majeur de santé publique ayant des répercussions sur la santé physique (4, 5) et mentale des individus (6). Ainsi une prise en charge précoce des sujets à risque pourrait réduire les complications liées à l'obésité notamment le diabète de type 2 (DT2).

Ces dernières années, plusieurs équipes de recherche ont utilisé la métabolomique, dans des études expérimentales et humaines, comparant sujets minces et obèses, normoglycémiques et dysglycémiques afin de mieux comprendre le rôle de l'obésité dans le développement des complications métaboliques, en particulier la résistance à l'insuline ou l'insulinorésistance (IR) (7-10). En effet, la métabolomique permet, en analysant simultanément plusieurs métabolites, de donner une image instantanée de l'état métabolique de l'organisme (11). Parmi ces métabolites, les acides aminés à chaîne branchée (BCAA ; valine, leucine et isoleucine), les acylcarnitines [C3, C5, C6 et C8], les acides aminés aromatiques (AAA; phénylalanine et tyrosine) et d'autres acides aminés (acide glutamique, arginine et méthionine) avaient des niveaux élevés chez les sujets obèses et à risque d'insulinorésistance (IR) (10, 12). L'identification de profils de métabolites, pouvant prédire les complications associées à l'obésité et le risque d'IR, permettrait un dépistage précoce et une prévention des maladies.

Plusieurs études chez les adultes ont permis de détecter des niveaux élevés de ces acides aminés chez les sujets obèses (13, 14). Des études longitudinales ont permis d'identifier des marqueurs, en particulier les BCAA et AAA, capables de prédire la survenue d'IR et de DT2 plusieurs années avant la survenue du DT2 (15).

Toutefois, ces résultats concernent essentiellement la population adulte et la littérature actuelle à l'égard de la relation entre les BCAA et l'obésité chez les jeunes demeure rare, avec des résultats controversés (16-19). De plus, la variabilité des tranches d'âge dans ces études ne permet pas une comparaison objective.

Devant le manque de constance des résultats, les conclusions rapportées chez les adultes ne peuvent pas être appliquées aux adolescents. D'où l'objectif de cette étude qui est d'analyser l'influence du surpoids et de l'obésité sur les concentrations plasmatiques en métabolites, chez une population adolescente de la Polynésie française.

Rapport-Gratuit.com

Chapitre 1. État des connaissances

1.1 POPULATION DE LA POLYNÉSIE FRANÇAISE

La Polynésie française est située dans l'hémisphère sud, au centre de l'océan Pacifique, aux antipodes de la France métropolitaine (20). Elle est composée de cinq archipels (l'archipel de la Société, l'archipel des Tuamotu, l'archipel des Gambiers, l'archipel des Australes et les îles Marquises). Ils comptent au total 118 îles, dont seulement 76 sont habitées. L'ensemble de ces terres représente à peine 3500 km² (soit la moitié de la superficie de la Corse). Elles étaient peuplées de 268 207 habitants en 2012 (21)

L'archipel des Australes est le moins connu des cinq archipels de la Polynésie française. Il est constitué de cinq communes indépendantes : Tubai, Rurutu, Rimatara, Raivavae et Rapa. Il était peuplé de 6820 habitants en 2012 (21).

L'archipel de la Société abrite la capitale administrative (ou chef-lieu) de la Polynésie française. Il était peuplé de 235 295 habitants en 2012. La commune de **Papeete**, la capitale administrative, est située dans l'île de Tahiti. Papeete était peuplée de 25 763 habitants en 2012, alors que l'île de Tahiti hébergeait 183 480 habitants (21).

Ce travail est centré sur les adolescents natifs de l'Archipel des Australes, habitant soit les îles Australes (Tubai, Raivavae et Rapa) ou la commune de Papeete. Ce choix fait partie du protocole et des objectifs de l'étude source (cf. chapitre 3, paragraphe 3.1, page 23).

1.2 PROBLÉMATIQUE DE L'OBÉSITÉ CHEZ LES ADOLESCENTS

1.2.1 Définition, étiologies et épidémiologie

L'obésité est définie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme "une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé"(1). La physiopathologie de l'obésité est complexe et plusieurs schémas métaboliques ont été proposés depuis la dernière décennie.

Elle a été longtemps considérée comme la résultante d'un déséquilibre de l'homéostasie énergétique qui se traduit par un apport alimentaire supérieur aux dépenses énergétiques (22). Des études ultérieures ont noté que le déséquilibre énergétique du corps humain est lié non seulement à l'apport alimentaire, mais il est également sous le contrôle de plusieurs

systèmes régulateurs. Ainsi, une perturbation de ces systèmes peut déséquilibrer le bilan énergétique. Parmi eux, on cite les facteurs hormonaux et génétiques (23). Finalement, des études récentes ont montré que, contrairement à ce qui était largement répandu, la qualité de l'apport alimentaire entraîne des changements comportementaux et métaboliques, tels que la réponse insulinaire au glucose et la composition corporelle en matière grasse. Ces changements sont à l'origine d'un déséquilibre de l'homéostasie énergétique favorisant ainsi l'obésité (24, 25).

La pandémie d'obésité chez les jeunes est une préoccupation mondiale (1). Les taux de surpoids et d'obésité ont doublé depuis les années 1980 (1, 2), l'OMS estimait la prévalence mondiale d'enfants en surpoids à plus de 42 millions en 2015 (1).

Les prévalences de surpoids et d'obésité chez les enfants (3-19 ans) des pays d'Amérique du Nord sont parmi les plus élevées (26, 27). La comparaison de l'évolution de la prévalence de l'obésité, au sein de cette tranche d'âge, au Canada et aux États-Unis a révélé une nette augmentation entre les années 1978-1980 et 2001-2004 (allant de 5% et 5,6% à 12,4% et 16,6%, respectivement) suivie d'une stabilisation jusqu'à 2013 (13% et 17,5%, respectivement) (27).

Chez les adolescents (12-17 ans), la prévalence de l'obésité a demeuré également stable au Canada, elle était de 9,4% en 2004 et 8,9% en 2009-2011, selon les critères de l'IOTF (28, 29). Par contre, aux États-Unis, Ogden et al. ont noté une augmentation de la prévalence de l'obésité chez les adolescents (12 à 19 ans). Elle a passé de 17,4% en 2003-2004 à 20,6% en 2013-2014, en se basant sur les critères du *Centers for disease control and prevention* (CDC) (30).

Au cours des trois dernières décennies, les prévalences les plus élevées de surpoids et d'obésité chez les enfants ont été notées dans les pays à haut revenu. Cependant, les pays à faible et moyen revenus ne sont pas épargnés et une augmentation tardive, mais spectaculaire a été remarquée (31). Par exemple, au Mexique, la prévalence de surpoids et d'obésité chez les enfants a passé de 7 % en 1988 à 30% en 2007, selon les critères de l'OMS (31).

Comparativement aux enfants âgés de moins de 5 ans, les données concernant la prévalence de l'obésité chez les adolescents dans la plupart des pays sont plus rares. Elles montrent

toutefois une augmentation rapide aussi bien dans les pays à haut revenu que faible et moyen revenus (32-34).

1.2.2 Complications de l'obésité chez les adolescents

L'adolescence est considérée par l'OMS comme la période de croissance et de développement humain qui se situe entre l'enfance et l'âge adulte, entre les âges de 10 et 19 ans (35).

Plusieurs études ont révélé que l'obésité est un facteur de risque de survenue de maladies cardiométaboliques à l'âge adulte. Une nouvelle étude de suivi a montré que non seulement le surpoids et l'obésité sont associés aux maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, mais aussi des indices de masse corporelle (IMC) supérieurs à la médiane (36). Dans cette étude, le risque relatif d'incidence de mortalité par maladies cardiovasculaires à l'âge adulte était de 1,32 (Intervalle de confiance (IC) à 95% : 1,18 - 1,48) dans le groupe 50^e - 74^e percentile, comparativement au groupe référence (5^e - 24^e percentile). Qui plus est, des données récentes illustrent que des problèmes de santé majeurs chez les jeunes sont associés à l'obésité. Par exemple, il a été noté que 58% des enfants (5-17 ans) en surpoids avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire (tension artérielle élevée et/ou hyperlipidémie et/ou hyperinsulinémie) (37, 38). De plus, le DT2, auparavant considéré comme une maladie des adultes a connu ces dernières décennies une forte explosion chez les jeunes (39). Cette maladie est fortement associée à l'obésité (40). Ces enfants sont également à risque de complications vasculaires et métaboliques du DT2 ainsi que de comorbidités (41). Dans une étude canadienne nationale rapportant l'incidence de DT2 chez les enfants durant une période de deux ans (2006-2008), 95% des enfants diabétiques étaient obèses et 37% avaient au moins une comorbidité au moment du diagnostic (42).

En plus des complications métaboliques et cardiovasculaires, l'obésité est associée à des perturbations psychologiques (43, 44). Elle est également associée à un dérèglement hormonal, une puberté précoce, des problèmes gynécologiques et obstétricaux chez les adolescentes (dysménorrhée, toxémie gravidique, risque d'accouchement prématuré, etc.) et un risque futur accru de cancer de l'endomètre et du sein (45).

Dans cette section, on va s'intéresser aux deux importantes perturbations métaboliques associées à l'obésité soit l'hyperinsulinémie et l'IR ainsi que la dyslipidémie.

Hyperinsulinémie et insulino-résistance (IR)

L'hyperinsulinémie a été souvent associée à l'obésité (46, 47). Chez les enfants et adolescents américains, les niveaux d'insuline étaient de 60,5 pmol/L chez les jeunes de poids normal, 81,4 pmol/L chez ceux en surpoids et 133,7 pmol/L chez les obèses (46). Au Canada, l'insulinémie à jeun était deux fois plus élevée chez les adolescents obèses (12-19 ans) comparativement à ceux de poids normal avec des concentrations respectives de 109 et 53,5 pmol/L (48).

La relation hyperinsulinémie/IR et obésité n'est pas parfaitement comprise. Il a été longtemps admis que l'IR et l'hyperinsulinémie sont des complications de l'obésité et en particulier l'obésité viscérale (49). Cependant des études récentes suggèrent le contraire et ont montré que c'est l'hyperinsulinisme qui entraînerait l'obésité (50-52).

En effet, des études initiales ont rattaché cette hyperinsulinémie à une réponse compensatoire, au moins partielle, à l'IR qui est elle-même secondaire à l'obésité (53). Bien que les mécanismes physiopathologiques ne soient pas totalement élucidés, ces études ont montré que l'expansion du tissu adipeux joue un rôle primordial dans ce processus (54). En effet, il a été observé que le tissu adipeux était capable de produire et de sécréter de nombreuses molécules comme les acides gras (AG), des enzymes du métabolisme lipidique (lipoprotéine lipase, *acylation stimulation peptide*, *cholesterol ester transfert protein*, etc.), ainsi qu'une grande variété de cytokines inflammatoires (le facteur de nécrose tumorale, l'interleukine-6, la leptine, la résistine, et l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène) (55). Ces AG et cytokines en excès vont s'accumuler au niveau des autres organes notamment le pancréas, le foie ainsi que le muscle squelettique et interagir avec les voies de signalisation de l'insuline. Cette hypothèse est bien supportée par des études de modèles animaux (56). Par exemple, chez un sujet sain, l'activation du transporteur de glucose (*Glucose transporter type 4* : GLUT4) par l'insuline se fait via l'activation de l'*insulin receptor substrate-1* (IRS-1) qui active la PI3K (phosphoinositide 3-kinase) et par la suite la GLUT4. Des études ont montré que l'accumulation des AG et leurs métabolites entraîne un défaut de la phosphorylation de l'IRS-1 et ainsi un dérèglement de cette voie et un défaut du transport intracellulaire du glucose (56). Enfin, le tissu adipeux produit de l'adiponectine qui, contrairement aux autres produits de sécrétion adipocytaire, voit son expression diminuée

au cours de l'obésité (57). Cette cytokine possède des propriétés insulino-stimulatrices et anti-inflammatoires. Une hypoadiponectinémie paraît avoir un rôle dans l'apparition de l'IR (57).

D'une autre part, des études récentes ont montré que des facteurs environnementaux tels que l'exposition à des agents de conservation alimentaire, les édulcorants et la qualité du régime alimentaire induisent une hyperinsulinémie. Celle-ci est responsable d'une hyperglycémie et des changements du comportement alimentaire avec augmentation de la consommation favorisant ainsi l'obésité (50-52, 58).

Plusieurs techniques permettent de mesurer l'IR. Le clamp euglycémique hyperinsulinémique est la méthode de référence (59). Cependant, elle est peu utilisée à cause de son caractère invasif et de son coût élevé. D'autres méthodes alternatives ont été proposées (59-61). L'insulinémie à jeun et l'Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) sont les plus utilisées (62, 63). Le modèle initial de HOMA-IR est basé sur l'équation suivante : $[\text{insulinémie à jeun } (\mu\text{U/ml}) * \text{glycémie à jeun (mmol/l)}] / 22,5$. En 1988, Jonathan Levy et al. ont publié une mise à jour du HOMA-IR qui est le HOMA2-IR (60, 64). Ce modèle informatisé permet de pallier aux limites du premier. Cependant, il n'existe pas de critères standardisés permettant de définir l'IR et l'hyperinsulinémie et les seuils varient d'une étude à l'autre selon l'origine ethnique (60, 63).

Dyslipidémie

Les anomalies typiques du profil lipidique observées chez les jeunes obèses sont : une augmentation des concentrations plasmatiques du cholestérol total, du LDL-C (cholestérol des lipoprotéines de faible densité), et des triglycérides et une diminution du HDL-C (cholestérol des lipoprotéines de haute densité) (65-67). Les données de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) indiquent que des perturbations du bilan lipidique étaient présentes chez 20,3% des adolescents (12-19 ans) et que la prévalence variait selon le statut pondéral. Ainsi, 14,2% des jeunes de poids normal, 22,3% de ceux en surpoids et 42,9% des obèses avaient au moins une perturbation du bilan lipidique (68).

En plus des paramètres standards cités précédemment, le rapport triglycérides (TG)/HDL-C, une mesure émergente, a été prouvée utile et pertinente dans l'évaluation des troubles lipidiques (65, 69). Ce rapport permet une forte prédiction de l'apparition des maladies

coronariennes à l'âge adulte (70, 71). Chez les enfants, le rapport TG/HDL-C est corrélé à l'IR et à la stéatose hépatique non alcoolique (72, 73).

Les mécanismes qui sous-tendent ces perturbations lipidiques incluent l'augmentation du flux d'AG au foie conduisant à une sécrétion plus importante de lipoprotéines riches en TG; les VLDL-C (cholestérol des lipoprotéines de très basse densité) (74). Normalement, la sécrétion des VLDL-C est associée à l'arrivée des AG et des TG d'origine alimentaire. Ainsi, une augmentation des AG et TG dans le plasma entraîne une production accrue de VLDL-C. Cette hypertriglycémie engendrerait une diminution de la clairance des particules riches en TG, contribuant ainsi à la production des LDL petites et denses, et aussi à la génération de HDL-C de plus petit diamètre (75). Comme pour l'IR des études récentes montrent que l'hyperlipidémie précède l'apparition de l'obésité (76-78).

1.2.3 Mesures et critères de définition de l'obésité chez les jeunes

Comme mentionné ci-dessus, l'obésité est définie par un excès de masse grasse. Deux questions se posent alors, premièrement, comment mesurer cette masse grasse? Et deuxièmement, quelles sont les valeurs limites à utiliser pour définir un « excès de poids »?

Méthodes de mesure

Plusieurs méthodes de mesure de la graisse corporelle chez les enfants et les adolescents ont été proposées (26). On peut distinguer les mesures directes, telles que la pesée sous l'eau, l'absorptiométrie bioénergétique à rayons X (DEXA), la tomodynamométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (26, 79). Ces méthodes sont généralement non invasives, en dehors de la pesée sous l'eau. Elles constituent les standards de validation. Cependant, elles sont inappropriées pour une utilisation de routine à cause de leur coût élevé et du manque d'accessibilité (26). Les mesures indirectes englobant l'analyse d'impédance bioélectrique, l'épaisseur du pli cutané et les mesures anthropométriques telles que le poids, la taille et le tour de taille (TT). L'analyse d'impédance bioélectrique est populaire à cause de son coût faible et son accessibilité. Bien qu'elle soit considérée comme une méthode fiable, elle garde certaines limites. L'état d'hydratation et l'origine ethnique sont des facteurs qui interfèrent avec cette mesure (26). La mesure de l'épaisseur du pli cutané est une méthode simple et facile, mais elle manque de reproductibilité. Les mesures anthropométriques sont faciles et simples à obtenir et demeurent les plus populaires. Ces mesures ont une bonne fiabilité et

validité et sont précises si mesurées par des personnes qualifiées (26). Plusieurs indicateurs ont été proposés pour quantifier le degré d'obésité (exemples TT/taille, TT/tour de hanche, etc.), mais l'IMC est le plus utilisé (80-82). Il se calcule à l'aide du poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres au carré (83). Cette mesure permet de calculer rapidement le risque individuel à peu de coûts. Bien qu'il présente certaines limites, notamment le fait qu'il ne considère pas la masse maigre et la distribution de l'obésité, l'IMC demeure un bon indicateur de l'adiposité corporelle et possède une bonne spécificité (81, 84, 85).

Critères de définition de l'obésité chez les enfants et les adolescents

Chez les enfants, l'interprétation des mesures anthropométriques (poids, taille, IMC) se fait en se basant sur des courbes des percentiles de la distribution de ces mesures en fonction de l'âge et du sexe d'une population de référence, et ce en tenant compte de l'évolution de la croissance durant cette période (26). Ainsi, contrairement aux adultes pour lesquels les seuils d'IMC sont fixes (valeurs seuils; 25 kg/m² pour le surpoids et 30 kg/m² pour l'obésité), les jeunes ont des seuils variables en fonction de l'âge et du sexe. Ces seuils sont basés sur ces courbes de croissance de référence. Ces courbes sont différentes d'un pays à l'autre et selon l'origine ethnique (86). Plusieurs mesures ont donc été élaborées et trois principales classifications ont été proposées dans la littérature. La première est celle des Centers for Disease Control and Prevention 2000 (CDC) (87). Les valeurs de références sont issues des données du *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (87). Les CDC définissent le surpoids par une valeur d'IMC entre le 85^e et 95^e percentile et l'obésité par un IMC supérieur ou égal au 95^e percentile des courbes établies (87). La deuxième classification est celle de l'*International Obesity Task Force* (IOTF) de 2001 (88). Elle est basée sur les données de larges enquêtes dans six populations distinctes; Brésil, Grande-Bretagne, Hong Kong, les Pays-Bas, Singapour et les États-Unis (88). Les valeurs de référence ont été déterminées à partir des courbes de croissance atteignant, à l'âge de 18 ans, les valeurs seuils de l'âge adulte, soit 25 kg/m² pour le surpoids et 30 kg/m² pour l'obésité (88). La troisième est celle de l'OMS de 2007 (89). Les valeurs de références sont issues de la combinaison des données des enquêtes de surveillance américaines et des études multicentriques de l'OMS englobant six pays; Brésil, Ghana, la Norvège, l'Inde, Oman et les États-Unis (89). L'OMS définit le surpoids par un IMC-pour-l'âge > +1 écart-type au-dessus de la médiane (ce qui

correspond à un IMC > 25 kg/m² à 19 ans) et l'obésité par un IMC-pour-l'âge > +2 écarts-types (ce qui correspond à un IMC > 30 kg/m² à 19 ans) (89).

Parmi ces trois classifications, celle de l'IOTF représente la référence la plus acceptable internationalement (26). Une étude récente, comparant la prévalence de l'obésité-surpoids et les concentrations en marqueurs cardiométaboliques chez les jeunes Inuits du Nunavik selon les trois systèmes de classification, suggère que celle de l'IOTF serait la plus spécifique (90). Cette classification est aussi la plus utilisée en recherche (91). Dans le présent projet, nous procédons à une classification basée sur les critères de l'IOTF.

Mesures standardisées

Afin d'avoir des mesures individuelles permettant une étude comparative et tenant compte des variabilités de l'âge et du sexe, des mesures standardisées ont été proposées notamment les centiles, les pourcentages de la médiane et les Z-scores. Le Z-score correspond à : (la valeur observée – la valeur moyenne de la population de référence)/ écart-type de la population de référence (26). Ces calculs posent le problème de choix d'une population de référence et sont difficiles à comprendre par le personnel de la santé. Toutefois, il a été bien montré qu'ils sont les plus appropriés dans le contexte des études épidémiologiques (26, 91).

1.2.4 Obésité chez les adolescents de la Polynésie française

L'accroissement rapide de l'obésité chez les adolescents de la Polynésie française constitue un signe d'alarme. Selon les données des deux enquêtes réalisées en Polynésie française en 1996 et 2007-2008, la prévalence de l'obésité (selon les critères de l'IOTF) chez les enfants d'âge scolaire (9/10 - 14 ans) est passée de 10% à 16% et celle de surpoids de 19% à 20% (3). Comparativement aux autres territoires de la France d'outre-mer, les prévalences de l'obésité étaient les plus élevées en Polynésie française avec des prévalences allant jusqu'à 15,9%, alors qu'elle variait de 5,4 à 7,7% pour les autres territoires (3).

Cette épidémie de l'obésité est un indicateur majeur de la transition alimentaire au sein de ces populations. En effet, l'alimentation de la Polynésie française a été basée sur les produits marins (92). Cependant, et comme toutes les autres populations isolées, les polynésiens ont connu des problèmes de santé liés à la transition sanitaire rapide (93). Des changements profonds ont apparus suite à la construction de l'aéroport international (1960), qui est à l'origine d'un changement rapide de la qualité nutritionnelle des produits alimentaires et le

remplacement du régime traditionnel par des aliments préfabriqués et importés. Ceux-ci représentaient 80% des aliments disponibles en 1995 comparativement à 90% en 2009 (92).

1.3 MÉTABOLOMIQUE

1.3.1 Définition

C'est une science « omique » émergente, née à la fin des années 90 et au début des années 2000 (94). Elle permet la mesure simultanée d'une fraction importante de molécules de faible poids moléculaire; inférieures à 1500 Dalton (11, 94). Cette science vise l'identification et la quantification des métabolites d'un système biologique dans des conditions particulières (94, 95). Ces métabolites peuvent être les substrats ou les produits des voies métaboliques (96). Ils incluent différentes classes de molécules qui se distinguent par la grande diversité de leurs propriétés physicochimiques. Ils renferment essentiellement les hydrates de carbone, les acides organiques, les acides aminés et les stéroïdes (11). Plusieurs définitions ont été proposées à travers la littérature. La société de métabolomique « *The Metabolomics Society* » la présente comme une identification complète et globale des métabolites intra et extracellulaires d'un système biologique. Elle permet ainsi une vue d'ensemble du processus biochimique global dans un échantillon donné (94, 97). Si la génomique et la protéomique sont les déterminants de la dynamique cellulaire, la métabolomique représente le niveau ultime de l'expression génique en incluant la contribution des apports exogènes définissant alors le phénotype de la cellule (Figure 1) (98, 99). Ce type d'approche globale, basée sur une vue **intégrée** (*omique*) du **métabolisme** (*métabol*), permettrait donc d'apporter une réponse au manque d'exhaustivité des analyses conventionnelles (100).

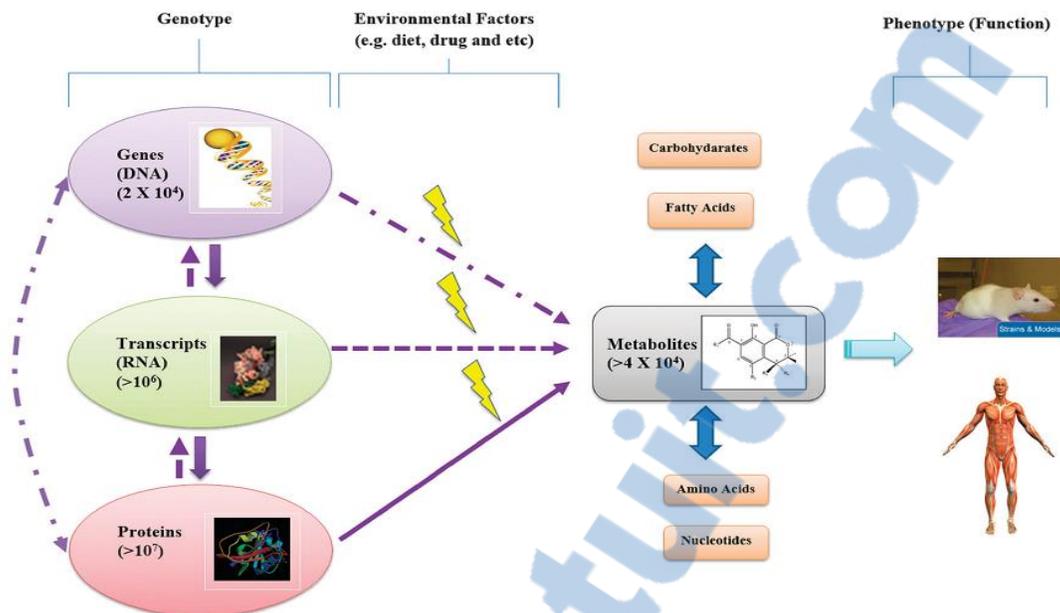


Fig. 2 A schematic diagram of systems approach to biology. The correlative functions of each field in systems biology are interacting to each other in a dynamic and complex mechanism. The diagram essentially shows that metabolites are the terminal products downstream of genomes, transcriptomes, and proteomes in the whole organisms.

Figure 1 : Relations entre les systèmes métabolomique, génomique et protéomique (*extrait de Abu Bakar et al. 2015*) (11)

1.3.2 Applications

Comme mentionné précédemment, la métabolomique permet l'identification de groupes de métabolites impliqués dans un processus pathologique. Elle implique la comparaison entre le métabolome (ensemble des métabolites d'un organisme) d'un état pathologique et d'un témoin (101). Les changements métaboliques ainsi observés permettent l'identification de profils métaboliques caractéristiques de certaines pathologies et par la suite la génération d'hypothèses ainsi que la suggestion de nouvelles perspectives sur les voies métaboliques qui sous-tendent les processus biologiques. Ce type d'approche est largement utilisé dans la compréhension des processus biologiques impliqués dans le développement de certaines pathologies et aussi dans la découverte de nouveaux biomarqueurs indicateurs de certains processus pathologiques permettant un diagnostic précoce des maladies (102, 103).

Cette approche a été également exploitée en cancérologie lors de recherche de biomarqueurs de diagnostic, de suivi, de pronostic et de cibles thérapeutiques de certains cancers (103-105). La métabolomique est utilisée en industrie pharmaceutique pour identifier de nouvelles molécules et déterminer l'efficacité et la sécurité des traitements (106, 107). Finalement, des

études ont associé métabolomique, génomique et protéomique à la recherche d'interactions qu'ont ces métabolites avec les gènes et les protéines (108, 109).

1.3.4 Techniques d'analyse

Approche

Diverses stratégies ont été employées pour l'analyse des métabolites (ou en science métabolomique). On distingue l'approche ciblée versus non ciblée (110).

L'approche **ciblée** correspond à l'analyse qualitative et quantitative d'un nombre limité de métabolites connus et prédéfinis, il peut s'agir d'un seul métabolite ou de plusieurs métabolites appartenant à une voie métabolique spécifique ou une classe de molécules, on parle dans ce dernier cas de **profilage métabolique** (110).

L'approche **non ciblée** est une méthode exploratoire, non quantitative, elle s'intéresse à l'analyse d'un grand nombre de métabolites simultanément et non identifiés préalablement. On cite ainsi, la **signature métabolique** qui correspond à l'analyse globale d'un large spectre de molécules structurellement différentes permettant la classification des échantillons. Dans cette approche l'identification et la quantification des métabolites ne sont pas requises (110).

Les approches ciblées et non ciblées se complètent. Par ailleurs, en partant d'une voie métabolique inconnue, on pourrait générer, à partir des analyses non ciblées, des voies métaboliques hypothétiques et des métabolites candidats. Ces derniers seront ultérieurement mesurés par des analyses ciblées permettant ainsi une identification biologique de certaines pathologies (111).

Techniques

Plusieurs techniques sont employées et chaque plateforme analytique possède des avantages et des inconvénients (100). Les deux méthodes utilisées sont la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectrométrie de masse (SM) couplée à la chromatographie (112).

La RMN est utilisée en métabolomique depuis environ une vingtaine d'années, c'est la première technique utilisée et demeure l'une des plus employées après la SM (94). Ses principaux avantages sont que les échantillons analysés ne nécessitent pas de prétraitement et elle est non destructive (l'échantillon peut être réutilisé) (112). Elle est cependant peu

sensible et ne permet pas la détection des métabolites présents à de faibles concentrations (113).

Le couplage chromatographie - SM fait appel à une technique séparative (chromatographie gazeuse ou chromatographie liquide (CL) ou encore électrophorèse capillaire) associée à un spectromètre de masse qui permet l'identification et la quantification des molécules (114).

Dans le présent projet, nous procédons à une analyse ciblée, par la chromatographie en phase liquide à ultra-haute pression couplée à la SM quadripôle à temps de vol (QqTOF) (115).

La CL-SM est actuellement la technique de choix en métabolomique (116). Parmi les particularités de la technique utilisée est la séparation des molécules par chromatographie ultra-haute performance à des pressions élevées, ce qui permet une meilleure résolution chromatographique et une réduction du temps d'analyse (110).

De plus, la combinaison d'un analyseur à temps de vol et d'un analyseur quadripôle permet de bénéficier des avantages de chaque analyseur et ainsi augmenter la performance de l'appareil. En effet, le double quadripôle permet de fragmenter les molécules et ainsi avoir une large gamme d'informations et une grande sensibilité (117). L'analyseur à temps de vol est caractérisé par son important pouvoir de résolution et son exactitude de la mesure de masse.

La quantification des molécules d'intérêt est effectuée grâce aux standards internes de référence. L'analyse de spectrométrie génère des pics des métabolites étudiés et des standards internes correspondants à des concentrations connues (115). Le traitement des données et la génération des résultats se font grâce aux techniques chimiométriques et statistiques (115).

Ainsi, cette méthode offre une bonne résolution et sélectivité, une sensibilité élevée et des mesures exactes. Elle a aussi une bonne reproductibilité (115).

1.4 PROFILAGE MÉTABOLIQUE ET OBÉSITÉ

1.4.1 Apports dans le contexte d'obésité

La recherche de profils métaboliques liées à l'obésité a été largement étudiée ces dernières décennies (7-10). Les métabolites identifiés pourraient servir de marqueurs de prédiction précoce de certaines maladies liées à l'obésité et plus particulièrement l'IR et le DT2. En

effet, Tabak et al. (2009) ont montré dans leur étude que l'IR s'installe 12 ans avant la survenue de DT2. Alors qu'en se basant sur les critères de l'Association américaine du Diabète (ADA) (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée et test de tolérance au glucose), la détection de l'IR se fait seulement 2 ans avant l'apparition du DT2 (118). Ainsi, la recherche de marqueurs métaboliques permettrait de prédire la sévérité de l'obésité et les complications associées et ainsi le dépistage précoce des maladies. Dans ce contexte, des études longitudinales ont montré que des concentrations élevées en BCAA, AAA et acylcarnitines sont associées à un risque élevé d'apparition de DT2 (15, 119, 120). Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de 2422 individus normoglycémiques, suivis durant 12 ans a permis d'identifier cinq acides aminés (3 BCAA [isoleucine, leucine, valine] et 2 AAA [tyrosine et phénylalanine]) positivement associés au risque de DT2 avec des rapports de cotes (RC) qui variaient de 1,70 à 2,02 (IC à 95% : 1,19 – 3,12) (15). Plus particulièrement, une revue systématique a conclu que les concentrations sanguines des BCAA, AAA et acylcarnitines sont positivement associés à l'obésité et à l'IR (14). D'autres métabolites ont été identifiés notamment la glutamine et le glutamate. Dans une étude de la cohorte de Framingham, le glutamate était corrélé positivement avec l'IMC, la circonférence de la taille, l'insuline et l'indice HOMA-IR alors que la glutamine et le ratio glutamine/glutamate ont été associés négativement à ces variables (121). L'association du glutamate et de la glutamine avec le risque de DT2 persiste même après ajustement pour l'âge, le sexe et l'IMC (121). De même, dans une étude d'une population d'hommes, la glutamine était négativement associée au risque de survenue de DT2 après 4,7 ans de suivi (119). Au contraire, dans une récente étude de suivi de 5 ans d'adultes d'âge moyen 56 ans, la somme des concentrations de glutamine et glutamate était plus élevée chez les sujets qui ont développé un DT2 comparativement à ceux qui n'ont pas développé un DT2 ($P = 0,008$) (120). Néanmoins, il faut tenir compte que les concentrations des deux molécules (précurseur et son produit), ont été combinées dans cette dernière étude.

Le niveau sanguin en ces métabolites a été également étudié chez des patients présentant un syndrome métabolique et notamment une obésité viscérale (121, 122). La métabolomique a été également utilisée dans le syndrome de Prader-Willi, la maladie des ovaires polykystiques et de nombreuses autres pathologies qui peuvent être associées à l'obésité tels

que le cancer, les maladies cardiovasculaires et le syndrome d'apnées-hypopnées de sommeil (123-127).

1.4.2 Mécanismes physiopathologiques

Dans cette section on s'intéressera à l'obésité et l'IR étant donné qu'ils ont été conjointement explorés dans la plupart des études.

Toute cette panoplie d'études de profilage métabolique converge finalement vers la révélation d'une forte association entre les acides aminés et leurs métabolites, notamment les BCAA (valine, leucine et isoleucine), AAA (phénylalanine, tyrosine), glutamine/glutamate et acylcarnitines (C3, C5) en lien avec l'obésité et l'IR. Ces associations avaient été rapportées il y a plus de 30 ans par l'équipe de Felig et l'apparition de la métabolomique cette dernière décennie a permis d'élargir et d'approfondir les champs des connaissances à son égard (128). Ainsi, plusieurs études expérimentales ont été élaborées dans le but de comprendre pourquoi ces acides aminés sont augmentés lors d'obésité et d'IR (10, 129). À ce jour, la réponse n'est pas clairement bien élucidée, mais certaines hypothèses ont été proposées.

La plus simple suggérée par Newgard et al. est que étant donné que les BCAA et AAA sont des acides aminés essentiels (non synthétisés de novo), un excès de l'apport alimentaire en protéines est à l'origine de cette augmentation chez les sujets obèses (130). De plus, ce groupe a conclu, à partir des études expérimentales chez les rats et d'études cliniques chez l'humain, qu'un régime alimentaire riche en lipides et en BCAA associé à un déficit relatif en IGF-1 (*insulin growth factor-1*) (en lien avec l'obésité) entraîne un détournement des BCAA vers les voies cataboliques au lieu de la synthèse protéique (10). À noter qu'une baisse en IGF-1 liée à l'obésité a été bien documentée dans la littérature et même par ce groupe (10).

Ils ont également proposé que l'augmentation des concentrations de C3 et C5 est liée à l'augmentation du catabolisme des BCAA (130). En effet, l'acylcarnitine C5 dérive de l'isovaleryl CoA et alpha-méthylbutyryl CoA et l'acylcarnitine C3 dérive de la propionyl CoA, tous deux intermédiaires du catabolisme des BCAA. Le glutamate a été impliqué également comme intermédiaire catabolique des BCAA et son accumulation favorise la transamination du pyruvate en alanine (Figure 2).

L'augmentation des AAA a été rattachée à leur compétition avec les BCAA au niveau du transporteur cellulaire par le « large neutral amino acid transporter 1 » (LAT1) (131). L'équipe de Newgard et al. a montré également par leur étude expérimentale que l'apport d'un régime riche en lipides et en BCAA était associé à une phosphorylation sérine/thréonine de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), S6K-1 (P70-S6 kinase 1), JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), et IRS-1; impliqués dans les voies de signalisation de l'insuline (10). Ce défaut de phosphorylation entraîne un défaut de transport cellulaire de glucose médié par l'insuline.

Toutes ces hypothèses ont été fondées sur un apport alimentaire excessif initial en BCAA. Cependant, dans l'étude longitudinale de la cohorte de Framingham l'association entre les BCAA et les AAA en lien avec l'IR et le risque de DT2 n'était pas influencée par l'apport protéique alimentaire, suggérant l'implication d'autres facteurs (15). Il était ainsi rapporté que l'activité enzymatique mitochondriale de BCAA transférase et BCAA α céto acide deshydrogénase est abaissée dans le tissu adipeux (mais non musculaire) des rats obèses, expliquant les taux élevés en ces acides aminés dans l'obésité (132). Cependant, cette interprétation est discordante avec les taux élevés en acylcarnitines C3 et C5 trouvés dans de nombreuses études (10, 133). Newgard et al. suggèrent que le catabolisme des acides aminés n'est pas complètement aboli et qu'il est soutenu par d'autres tissus notamment le tissu musculaire (130).

Finalement, il a été rapporté également que l'augmentation des acylcarnitines à longues et moyennes chaînes (C8, C9) dans l'obésité pourrait être rattachée à une surcharge cellulaire en lipides et une diminution de la β oxydation des AG (134).

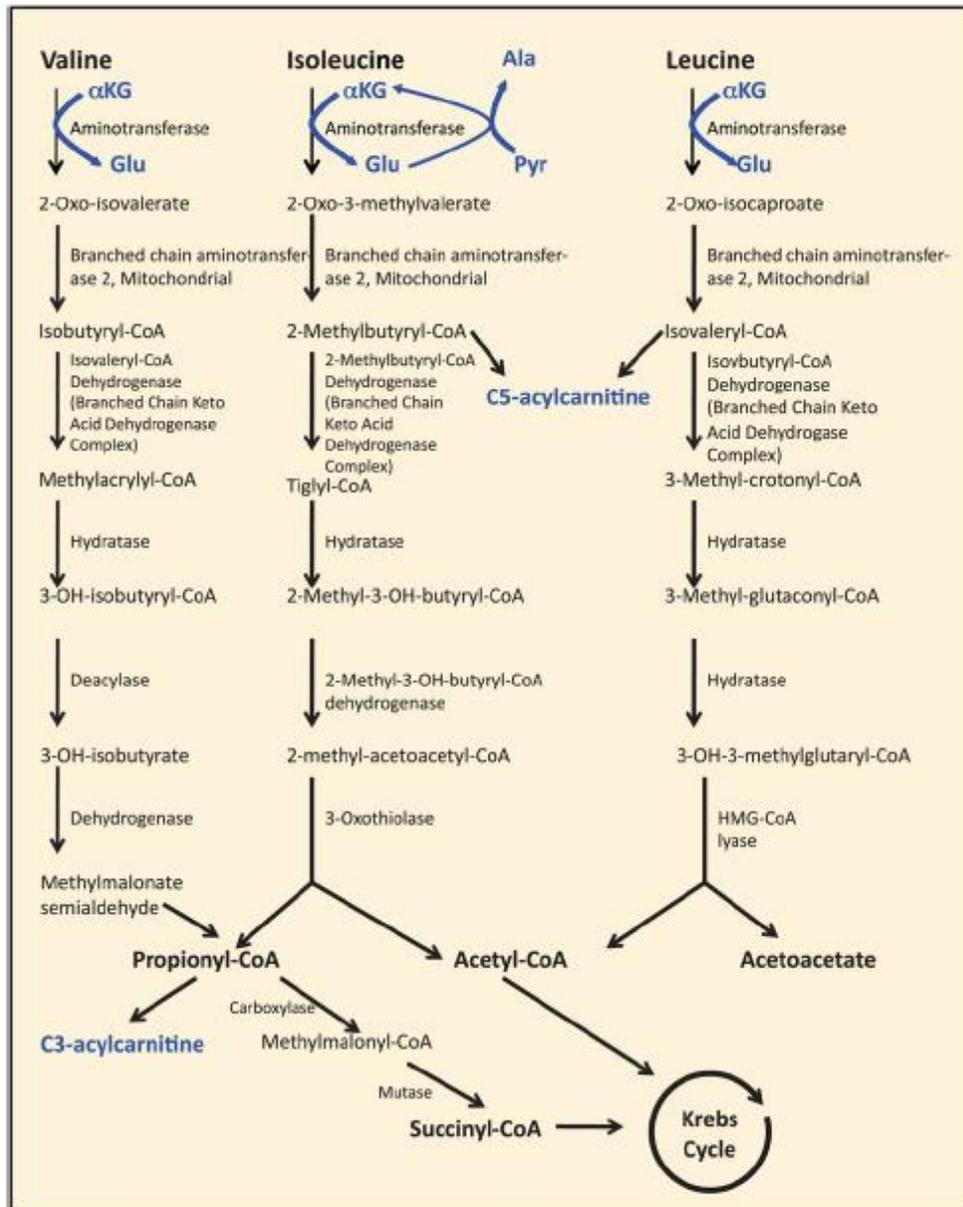


Figure 1. Pathways of Branched-Chain Amino Acid Catabolism

Shown in blue are the reactions that produce metabolites found in the BCAA-related principal component that associates with insulin resistance and other metabolic diseases.

Figure 2 : Catabolisme des BCAA (extrait de Newgard et al.2012)(130)

1.4.3 Profilage métabolique et obésité chez les adolescents

Contrairement aux adultes, la littérature actuelle concernant les marqueurs métaboliques et l'obésité et l'IR chez les jeunes demeure limitée et les résultats sont controversés.

Dans une étude de cohorte conduite auprès de 69 enfants et adolescents (8-18 ans) en bonne santé, une association positive a été observée entre les concentrations en BCAA et le z-score

de l'IMC ($r=0,27$, $p=0,03$) et aucune association n'a été mise en évidence avec le score de l'IR au recrutement (19). Des concentrations plus élevées en BCAA liées à un score d'IR élevé après 18 mois de suivi ont été rapportées chez 17 sujets ($r = 0,27$, $p = 0,046$). Cette association persistait après ajustement pour la race, l'origine ethnique, l'apport calorique, l'activité physique, l'histoire familiale de DT2, le stade pubertaire de Tanner et le taux de l'IGF-1 (19). Une autre étude transversale menée auprès de 803 enfants et adolescents (âge 4-19 ans) a également montré des concentrations élevées en BCAA et en acylcarnitines chez les enfants obèses (135). Cependant, deux études transversales s'intéressant aux adolescents ont constaté le contraire (16, 17).

La première étude, portant sur 120 adolescents et comparant des sujets obèses diabétiques et obèses non diabétiques aux sujets témoins de poids normal, a montré des concentrations en BCAA, arginine, phénylalanine, histidine et sérine plus faibles chez les sujets obèses diabétiques et non diabétiques comparativement à ceux de poids normal (16). L'association négative entre ces métabolites et l'IMC persiste après ajustement pour le sexe et le stade pubertaire de Tanner. Dans cette même étude les indicateurs de la lipolyse et de l'oxydation des AG étaient plus élevés chez les obèses diabétiques et non diabétiques comparativement aux jeunes de poids normal. Il n'y avait pas de différence significative de la concentration en acylcarnitines à longue chaîne, mais les acylcarnitines à courte et moyenne chaîne étaient plus faibles chez les obèses diabétiques et non diabétiques comparativement aux jeunes de poids normal (16).

Dans la deuxième étude, portant sur 139 adolescents, les concentrations en BCAA (leucine/isoleucine), phénylalanine, méthionine, histidine, arginine, sérine et glycine étaient plus élevées chez ceux de poids normal comparativement aux obèses (normo et dysglycémiques), la différence était plus significative entre les sujets de poids normal et les obèses diabétiques (17). Dans cette étude, l'insulinosensibilité (mesurée par le clamp euglycémique hyperinsulinémique) a été positivement associée aux concentrations en ces acides aminés et en acylcarnitines C4 et C5 avec des coefficients de corrélation de Pearson de l'ordre de 0,23 à 0,35 (P variant de $< 0,001$ à 0,04). Après ajustement pour l'IMC, l'âge, le sexe, la race et le stade pubertaire de Tanner, l'association n'était plus statistiquement significative pour les C4 et C5 acylcarnitines, la méthionine et la tyrosine (17).

Finalement, une revue de la littérature récente, rapportant les résultats d'études métabolomiques élaborées concernant les jeunes obèses et diabétiques illustre bien cette discordance (Tableau 1) (136). Dans cette revue les auteurs concluent que contrairement aux adultes, plusieurs facteurs potentiels pourraient interférer avec cette association, notamment l'âge et le sexe en relation avec les changements hormonaux et métaboliques liés à la puberté et à la croissance rapide durant cette phase de vie.

Table 1. Metabolomic studies of pediatric and adolescent obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes

Disease/condition	Study design	Tissue	Findings	Reference
Obesity	Cross-sectional cohort: NW (n = 40) OB (n = 80)	Serum	OB vs NW: No significant difference in BCAA ↓ glutamine, methionine, proline ↑ medium and long-chain AcylCN Changes indicative of oxidative stress, reduced β-oxidation and changes in energy expenditure pathways No association with pubertal stage	31
Obesity and weight loss intervention	Cross-sectional cohort: OB, weight loss (n = 40) OB, stable weight (n = 40)	Serum	Weight loss predicted by: ↓ serum concentrations of long-chain unsaturated PCs ↓ waist circumference	34
Obesity and weight loss intervention	Cross-sectional cohort of OB: Weight loss (n = 80) Stable weight (n = 80)	Serum	Weight loss associated with: ↑ glutamine, methionine, and select lysophosphatidylcholines and an acyl-alkyl phosphatidylcholine No changes in acylcarnitines	35
Obesity and IR	Cross-sectional cohort: OB (n = 82)	Plasma	BCAA: Males > Females (similar BMI) In males, HOMA-IR correlated: Positively: BMI z-score, BCAA, uric acid, long-chain acyl-carnitines Negatively: fatty-acid oxidation products In females, HOMA-IR correlated: Positively: BMI z-score Adiponectin correlated inversely with BCAA and uric acid in males, but not females	43
Obesity and T2D	Case-control: NW (n = 39) OB (n = 64) OB T2D (n = 17)	Plasma	T2D vs OB/NW: ↓ BCAA T2D/OB vs NW: No difference in long-chain AcylCN ↓ short- and medium-chain AcylCN No differences in fasting FFA levels	37
Obesity, IR, T2D	Case-control: NW (n = 38) OB (n = 57) OB prediabetes (n = 27) OB T2D (n = 17)	Plasma	BCAA and BCAA intermediates correlated: positively with IS and DI	42
Obesity and IR	Cross-sectional study (n = 69) Longitudinal cohort study in subset (n = 17)	Plasma	↑ BCAA in OB vs. NW ↑ BCAA not associated with measures of insulin resistance at baseline Baseline BCAAs predicted HOMA-IR at 18 months	44

AcylCN, acylcarnitines; BCAA, branched chain amino acids; FFA, free fatty acids; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; IR, insulin resistance; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NW, normal weight; OB, obese; T2D, type 2 diabetes.

Tableau 1 : Revue des études métabolomiques chez les enfants et adolescents obèses et/ou insulino-résistants et/ou diabétiques (*Extrait de Frohnert et al.2016*) (136)

1.5 CHANGEMENTS HORMONAUX ET MÉTABOLIQUES DURANT L'ADOLESCENCE

La puberté s'accompagne de transformations physiques et psychologiques rapides. Les transformations observées résultent des modifications hormonales notamment l'augmentation des stéroïdes sexuels et de l'hormone de croissance (GH) (137, 138). Ces changements hormonaux majeurs, responsables du développement des caractères sexuels secondaires et de la forte augmentation de la taille, entraînent une modification de la composition corporelle. Ainsi, aussi bien l'hormone de croissance que les stéroïdes corporels sont responsables de modifications métaboliques et éventuellement du métabolome (139, 140).

D'ailleurs, plusieurs études ont montré que les taux d'insuline étaient plus élevés pendant la puberté (139). Une étude transversale auprès de 342 adolescents a noté que la résistance à l'insuline (évaluée par le clamp euglycémique) était plus élevée dans le groupe stade pubertaire III de Tanner, indifféremment du sexe et de l'origine ethnique, et revenait à des taux proches de la période prépubère chez les jeunes au stade V de Tanner. Ces variations ont été corrélées aux taux plasmatiques en IGF-1, confirmant le rôle des changements hormonaux dans le développement de l'IR (140).

Il a été suggéré que cette hyperinsulinémie observée durant la puberté est associée non seulement à l'IR, mais elle sert aussi à stimuler la synthèse protéique en conjonction avec l'hormone de croissance (141).

L'augmentation remarquable de la synthèse protéique et la diminution de la protéolyse observées durant la puberté sont liées à l'action conjointe de l'insuline, des hormones sexuelles, de la GH et de l'IGF-1 (139, 142).

Chapitre 2. Hypothèse et objectifs de recherche

2.1 HYPOTHÈSES

Les concentrations plasmatiques en certains métabolites dont les BCAA, les AAA, l'acide glutamique, l'arginine, la méthionine et les acylcarnitines (C3 et C5) seraient associées au statut pondéral plus élevé, chez les adolescents (12-17 ans) de la Polynésie française. Cette association pourrait être dépendante de l'âge.

2.2 OBJECTIF PRINCIPAL

Étudier l'association entre l'obésité et la concentration plasmatique des BCAA chez les adolescents (12-17 ans) de la Polynésie française.

2.3 OBJECTIF SECONDAIRE

Étudier l'association entre l'obésité et les concentrations plasmatiques des AAA, de l'acide glutamique, de l'arginine, de la méthionine et des acylcarnitines (C3 et C5) chez les adolescents (12-17 ans) de la Polynésie française.

Évaluer l'effet modifiant de l'âge sur l'association entre le statut pondéral et les concentrations plasmatiques en marqueurs métaboliques chez les adolescents (12-17 ans) de la Polynésie française.

Étudier l'association entre le statut pondéral et les concentrations plasmatiques des AAA, de l'acide glutamique, de l'arginine, de la méthionine et des acylcarnitines (C3 et C5) en fonction du sexe chez les adolescents (12-17 ans) de la Polynésie française.

Chapitre 3. Méthodologie

3.1 DESIGN DE L'ÉTUDE, POPULATION ET RECRUTEMENT

Nous avons mené une étude transversale dont les données proviennent de l'enquête « la transition alimentaire et sanitaire en Polynésie française » (2007-2008) (143). Cette étude transversale avait initialement pour but d'objectiver la transition alimentaire dans la population de la Polynésie française, d'en décrire les variations (âge, sexe, commune de résidence) et d'en observer les effets sur le métabolisme du glucose, la tension artérielle, le bilan lipidique et le développement précoce de l'athérosclérose.

La population concernée est formée par des adolescents vivant dans les îles Australes (Tubai, Raivavae et Rapa) et l'île de Tahiti, plus précisément la commune de Papeete. Les critères d'éligibilité de l'étude source étaient : âge de 12 à 17 ans et avoir au moins un des deux parents originaires des îles Australes. Il a été décidé de sélectionner une population vivant sur Papeete (zone urbaine), mais originaire des Australes, en la comparant à une population australienne vivant aux îles Australes (Tubai, Raivavae et Rapa en l'occurrence, zone rurale) afin d'assurer une certaine comparabilité génétique entre les participants enquêtés et de pouvoir ainsi réellement étudier l'influence du milieu sur les modes de vie et la santé. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la Polynésie française. Les participants et leurs parents ont été contactés pour obtenir leur consentement. Le formulaire de consentement (Annexe 1) a également fait l'objet d'une présentation sous forme de film à chacun des participants et leurs parents, en français et en tahitien en fonction de la demande du participant. En toute connaissance de cause, les parents ont accordé ou non leur consentement pour la participation de leurs enfants à l'étude.

Pour les îles Australes, les participants ont été tirés au sort à partir d'une liste d'élèves inscrits dans un collège de Tubai, en septembre 2006. Ce collège regroupait les enfants des îles de Tubai, Raivavae et Rapa. Parmi les 326 adolescents inscrits, 114 ont été tirés au sort, 89 étaient éligibles et ont consenti à participer. Pour la région de Papeete, Il n'était pas possible d'identifier *a priori* des enfants originaires des Australes autrement que par leurs parents inscrits sur les listes électorales. Les adolescents ont été alors recrutés en interrogeant leurs parents (adultes ayant participé à la même étude et sélectionnés aléatoirement à partir des listes électorales ou contactés de proche en proche). Treize participants ont été recrutés en

septembre 2007. Un complément de 15 jeunes, contactés de proche en proche, en février 2008, ont été recrutés pour compléter l'objectif des 30 participants. A noter que la taille initiale de l'échantillon d'étude faisait partie du protocole de l'étude source. Au total 117 participants ont été recrutés et 26 ont été exclus pour manque de données complètes sur les mesures anthropométriques ou absence de prélèvements à jeun ou absence d'échantillon de plasma nécessaire pour l'analyse métabolomique ou présence d'un diabète de type 1 ou adolescentes enceintes (Figure 3). L'échantillon final pour nos analyses comporte donc 91 adolescents.

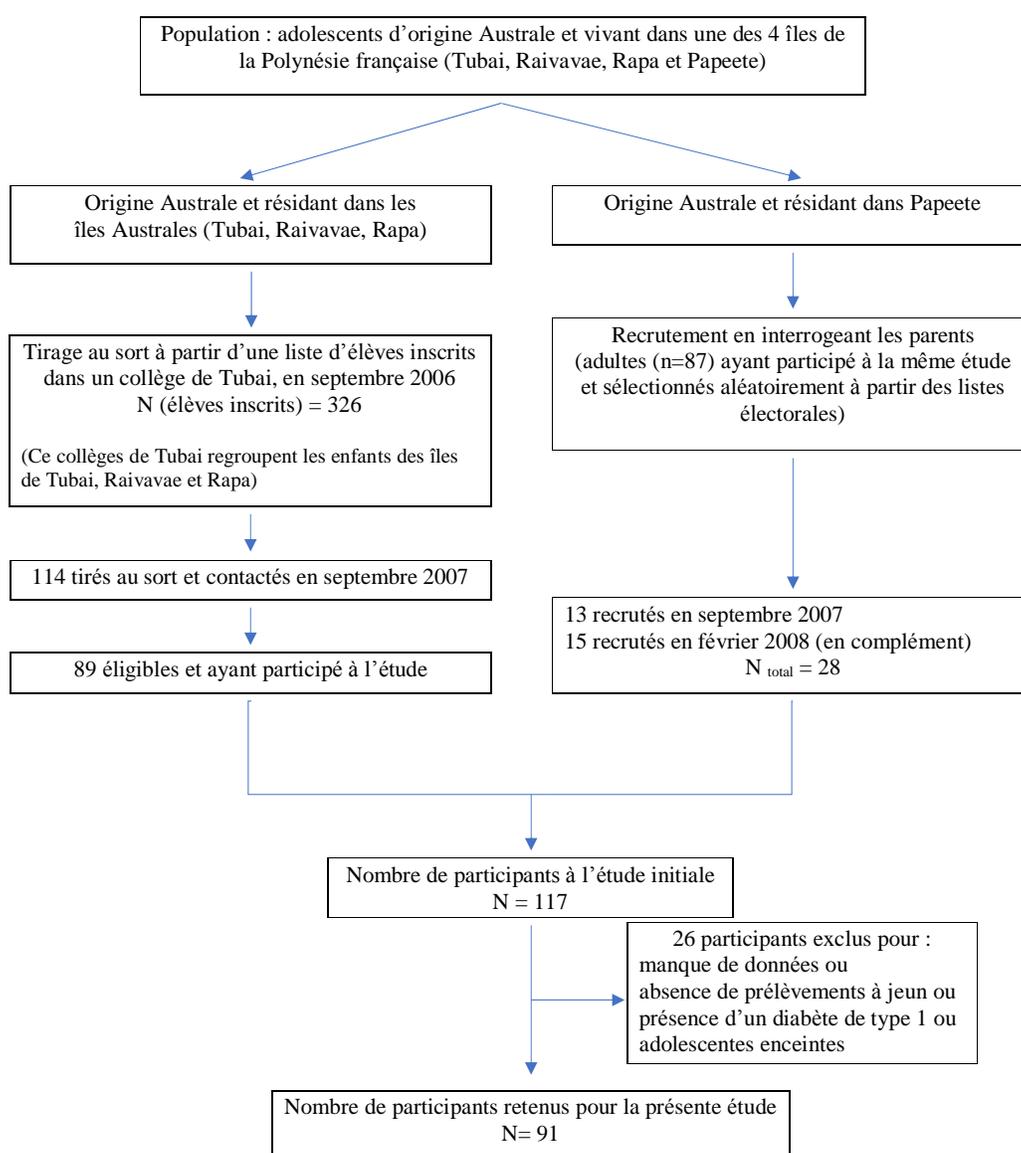


Figure 3: Échantillonnage de la population à l'étude

3.2 COLLECTE DES DONNÉES ET VARIABLES

3.2.1 Collecte des données

Un questionnaire a été administré par des infirmières pour collecter les informations concernant le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique, les principaux antécédents de santé, ainsi que les données sociodémographiques classiques. Les questionnaires étaient inspirés du questionnaire STEPWISE, proposé par l'OMS (144). Ils ont été testés préalablement sur place, à Papeete et Tubuaï au début de l'enquête, et adaptés selon les besoins (Annexe 2).

Les mesures anthropométriques (poids, taille et TT) ainsi que le pourcentage de masse grasse ont été réalisés par une infirmière de l'équipe de recherche. Le poids et le pourcentage de masse grasse ont été estimés par un appareil évaluant la bio-impédance (Tanita TBF-300, GHT, IL, USA). La taille a été mesurée au centimètre près, le participant debout pieds nus sur une surface dure. Le TT a été mesuré à l'aide d'un ruban à mesurer non élastique, placé au niveau de la dernière côte flottante à la fin d'une expiration normale. La taille et le TT ont été mesurés à deux reprises et la moyenne des deux mesures était considérée. Une troisième mesure a été considérée si la différence entre les deux premières était supérieure à 1 cm.

Des prélèvements sanguins à jeun (≥ 8 heures) ont été réalisés pour les participants à l'étude. Les prélèvements ont été effectués sur des tubes secs, tubes oxalates et tubes EDTA. Ils ont été centrifugés, décantés et aliquotés et conservés à -80°C sur place puis transportés, une partie au laboratoire de biochimie, Hôpital Laval, Québec et une seconde partie au Centre de toxicologie du Québec de l'Institut National de Santé publique du Québec (INSPQ) pour analyses différentes. Une série de paramètres sanguins, en particulier liés à l'état de santé cardiométabolique, a été dosée.

3.2.2 Variable indépendante

L'IMC (poids en kg/taille en m^2) a été calculé pour estimer la masse grasse. Le statut pondéral (poids normal, surpoids et obésité) a été déterminé en se basant sur les critères de l'IOTF (Annexe 3).

L'IMC a été standardisé et un z-score de l'IMC a été calculé (cf. chapitre 1, paragraphe 1.2.3, page 10).

3.2.3 Variables dépendantes

Les concentrations plasmatiques des marqueurs métaboliques [8 acides aminés (valine, leucine et isoleucine, phénylalanine, tyrosine, acide glutamique, arginine et méthionine) et 8 acylcarnitines] ont été mesurées par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse quadripôle à temps de vol au Centre de toxicologie du Québec de l'INSPQ. Les procédures d'analyses sont bien détaillées ailleurs (115). La validité de la méthode a été évaluée en utilisant le matériel de référence standard (SRM) 1950 (métabolites dans un plasma humain congelé), disponible à l'Institut national des normes et de la technologie (NIST, Gaithersburg, Maryland). La reproductibilité a été évaluée par le coefficient de variation (%), calculé à partir de 25 analyses répétées du SRM 1950. Ces mesures ont été effectuées sur 25 jours différents au cours d'une période de 2 mois. La reproductibilité variait de 5,2% à 10,9% pour les acides aminés et de 5,0% à 19,5% pour les acylcarnitines. L'exactitude variait de 0,5% à 13,9% pour les acides aminés; le SRM 1950 n'est pas certifié pour les acylcarnitines. Les concentrations plasmatiques des acides aminés ont été présentées en mg/l et des acylcarnitines en µg/l.

3.2.4 Variables confondantes

Les variables confondantes retenues sont l'âge, le sexe, l'activité physique, le tabagisme et la consommation d'alcool. Les participants ont été questionnés sur le nombre de jours par semaine ainsi que le temps (minutes par jour) passé à faire de l'activité physique de loisir modérée et/ou intense. L'information sur la consommation d'alcool a été collectée à l'aide d'une série de questions sur la fréquence de consommation durant l'année précédente. La consommation du tabac a été traitée selon les catégories de fumeur, fumeur occasionnel, ex-fumeur et non-fumeur.

La population a été dichotomisée en deux groupes d'âge < 15 ans et ≥ 15 ans, en se basant sur la valeur médiane. Cette limite a été considérée en substitution aux données sur le stade pubertaire et/ou le niveau de croissance.

Autres variables

Un bilan cardiométabolique a été effectué pour chaque participant incluant cholestérol, HDL-C, LDL-C, TG, glycémie, insulïnémie et CRP haute sensibilité (HS-CRP).

Le taux de cholestérol total et des TG ont été obtenus par un Auto-Analyzer II (Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, New York). La fraction de HDL-C a été obtenue après

précipitation des autres lipoprotéines. Les LDL-C ont été déduites grâce à la formule de Friedewald (17). La glycémie a été mesurée par méthode enzymatique standard et l'insulinémie par méthode radioimmunologique avec double anticorps. L'IR a été estimée aussi par l'indice de HOMA-IR (HOMA1-IR= insulinémie à jeun ($\mu\text{U/ml}$) x glycémie à jeun (mmol/L)/22.5) et HOMA2-IR (par un calculateur, cf. chapitre 1, paragraphe 1.2.2, page 7) (64). Ces mesures ont été effectuées au laboratoire de biochimie, Hôpital Laval, Québec.

Les filles ont également été questionnées sur la survenue ou non des menstruations, la contraception, la date des dernières menstruations et la grossesse (oui/non). L'apport énergétique total a été déterminé par un rappel de 24 heures. Ce rappel portait sur la description de tous les aliments et boissons consommés par chaque participant au cours des dernières 24h (de 00h01 à 23h59) la veille de l'enquête. Les enquêteurs (élèves-infirmières) ont reçu une formation spécifique pour la passation de ce type de questionnaire avant le début de l'enquête.

3.3 ANALYSES STATISTIQUES

La population d'étude a été catégorisée en trois groupes de statut pondéral (poids normal, surpoids et obésité) en se basant sur les critères de l'IOTF. La normalité des variables a été vérifiée à l'aide des tracés graphiques et le test de Shapiro-Wilk. Les variables continues ont été présentées en moyenne arithmétique \pm écart-type (moyenne géométrique et IC à 95% pour les transformations logarithmiques), et les variables catégorielles ont été présentées en proportion (%). L'analyse de variance (ANOVA) suivie par le test post-hoc de Tukey a été utilisée pour étudier les caractéristiques de la population selon le statut pondéral. Le test de Khi-carré de Pearson a été utilisé pour tester les différences de proportions.

L'analyse de covariance (ANCOVA) suivie par le test post-hoc de Tukey a été utilisée pour vérifier si le statut pondéral se caractérise par les concentrations des acides aminés et des acylcarnitines. Le test de tendance (P_{tendance}) à travers les trois catégories du statut pondéral a été effectué en utilisant le PROC GLM CONTRAST. L'analyse de covariance (ANCOVA) (issue de la procédure PROC GLM) a été effectuée pour comparer les moyennes ajustées en marqueurs cardiométaboliques et en métabolites entre les deux sexes. Les concentrations plasmatiques des acides aminés et des acylcarnitines ont été standardisées (moyenne=0, SD=1) et la régression linéaire multiple a été utilisée pour étudier l'association entre les variables dépendantes (les marqueurs métaboliques) et la variable indépendante (l'IMC z-score). Un ajustement pour l'âge, le sexe, l'activité physique

[traitée en continu (nombre de minutes d'activité physique modérée et/ou intense par jour)], le tabagisme [fumeurs/non-fumeurs] et la consommation d'alcool [consommateurs/non consommateurs] a été effectué. Une seconde régression linéaire pour étudier la variation en ces métabolites selon le sexe a été effectuée, avec ajustement pour l'âge, l'activité physique, le tabagisme et la consommation d'alcool. Le terme d'interaction a été étudié pour l'âge (< 15 ans et ≥ 15 ans) et une analyse stratifiée de la variation de la concentration en métabolites selon le statut pondéral a été effectuée. Vu la taille limitée de l'échantillon, la population d'étude a été catégorisée en deux sous groupes de statut pondéral, soit poids normal et surpoids/obésité.

Un seuil α de 0,05 (bilatéral) a été considéré pour établir le seuil statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Chapitre 4. Résultats

L'échantillon à l'étude est constituée de 91 participants, dont 47 (52,7%) filles. La prévalence combinée du surpoids et obésité était de 54% (dont 16,5% d'obésité) avec une prévalence plus élevée d'obésité chez les filles estimée à 23,4% contre 6,8% chez les garçons. Les caractéristiques des participants selon le statut pondéral sont présentées au tableau 2. L'IMC, le tour de taille, le pourcentage de masse grasse, l'insulinémie à jeun ainsi que les indices HOMA1-IR et HOMA2-IR augmentaient significativement en fonction du statut pondéral ($P_{\text{tendance}} < 0,001$). Les adolescents en surpoids avaient une insulinémie moyenne 1,7 fois plus élevée que celle des adolescents en poids normal, tandis que les adolescents obèses montraient une concentration moyenne 2,4 plus élevée que les adolescents en poids normal ($p < 0,001$). Les adolescents obèses montraient une cholestérolémie moyenne 1,4 fois plus élevée que celle des adolescents en poids normal ($p < 0,001$). Cependant, les adolescents en surpoids ne montraient pas une différence statistiquement significative en cholestérolémie par rapport aux adolescents de poids normal et obèse. L'activité physique modérée et intense est plus faible dans le groupe des obèses comparativement aux groupes poids normal et surpoids, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Cependant, l'apport énergétique total est plus faible dans le groupe des obèses. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Tableau 2: caractéristiques des adolescents de la polynésie française, participants à l'étude, selon le statut pondéral (classification de l'IOTF)

	Statut pondéral (IOTF)				P
	Total (n = 91)	Poids normal (n = 42)	Surpoids (n = 34)	Obèse (n = 15)	
Sociodémographiques					
Âge, ans	14,2 ± 1,47	14,1 ± 1,65	14,5 ± 1,26	14,1 ± 1,44	0,60
Filles, n (%)	47 (52,7)	21 (50,0)	15 (44,1)	11 (73,3)	0,26
Îles rurales ^a , n (%)	79 (86,8)	34 (81,0)	31 (91,0)	14 (93,3)	0,41
Anthropométriques					
Poids, kg	71,2 ± 17,3	59,4 ± 8,65 ¹	74,3 ± 9,46 ²	97,4 ± 17,5 ³	<0,001
Taille, cm	167,9 ± 8,17	167 ± 8,5	169,4 ± 8,27	167,4 ± 6,95	0,43
IMC, kg/m ²	25,2 ± 5,41	21,2 ± 1,60 ¹	25,8 ± 1,59 ²	34,7 ± 5,46 ³	<0,001
IMC z-score	1,4 ± 1,02	0,53 ± 0,45 ¹	1,68 ± 0,26 ²	3,05 ± 0,69 ³	<0,001
Masse grasse, %	26,6 ± 10,8	20,9 ± 8,7 ¹	27,3 ± 8,9 ²	40,6 ± 5,5 ³	<0,001
TT, cm	83,6 ± 11,4	76,02 ± 6,76	84,4 ± 6,24	100 ± 11,2	<0,001
Ratio TT/taille	0,49 ± 0,07	0,45 ± 0,04 ¹	0,50 ± 0,04 ²	0,60 ± 0,07 ³	<0,001
Tour de hanche, cm	102 ± 10,8	94,6 ± 6,7 ¹	103 ± 5,37 ²	119 ± 9,22 ³	<0,001
Indicateurs de santé					
Tabagisme, n (%)	30 (33,0)	13 (31,0)	11 (32,4)	6 (40,0)	0,80
Nb. cigarettes/J	1,92 ± 2,99	2,89 ± 4,39	1,20 ± 1,37	1,43 ± 1,75	0,51
Cons. d'alcool, n (%)	35 (38,5)	12 (28,6)	17 (50,0)	6 (40,0)	0,16
Activité physique de loisir					
Modérée, H/J	1,48 ± 0,92	1,49 ± 0,83	1,66 ± 1,04	0,81 ± 0,37	0,27
Intense, H/J	2,20 ± 1,78	2,28 ± 2,28	2,27 ± 1,38	1,77 ± 0,56	0,64
Marche, H/J	1,52 ± 1,61	1,35 ± 1,49	1,77 ± 1,86	1,43 ± 1,31	0,55
Assis/couché, H/J	6,76 ± 3,27	6,30 ± 3,31	7,40 ± 3,11	6,46 ± 3,52	0,36
Apport énergétique, kcal/j	2886 ± 969	3053 ± 934	2888 ± 1072	2415 ± 669	0,10
Marqueurs métaboliques					
Glycémie à jeun, mmol/L	5,12 ± 0,35	5,01 ± 0,38 ¹	5,23 ± 0,31 ²	5,19 ± 0,30	0,02
Insulinémie à jeun, pmol/L	109 ± 78	73 ± 31 ¹	123 ± 98 ²	178 ± 63 ²	<0,001
HOMA1-IR	3,59 ± 2,6	2,35 ± 0,99 ¹	4,09 ± 3,23 ²	5,96 ± 2,25 ²	<0,001
HOMA2-IR	2,00 ± 1,35	1,36 ± 0,56 ¹	2,24 ± 1,66 ²	3,25 ± 1,12 ²	<0,001
C-Total, mmol/L	3,76 ± 0,69	3,51 ± 0,53 ¹	3,86 ± 0,75 ^{1,2}	4,24 ± 0,69 ²	<0,001
TG, mmol/L	0,98 ± 0,55	0,85 ± 0,33	1,05 ± 0,73	1,19 ± 0,51	0,07
LDL-C, mmol/L	2,12 ± 0,63	1,86 ± 0,45 ¹	2,24 ± 0,70 ²	2,56 ± 0,56 ²	<0,001
HDL-C, mmol/L	1,20 ± 0,25	1,26 ± 0,26	1,15 ± 0,22	1,14 ± 0,25	0,09
TG/HDL	0,89 ± 0,68	0,72 ± 0,37	0,99 ± 0,94	1,13 ± 0,56	0,07
hs-CRP, mg/L ^c	0,74 (0,54, 0,96)	0,77 (0,48, 1,13)	0,55 (0,28, 0,87)	1,20 (0,63, 1,97)	0,33

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes arithmétiques (\pm écart-type). ^a Îles rurales : Tubai, Raivavae et Rapa, ^b Apport énergétique total déterminé par un rappel de 24h. ^c Moyenne géométrique (95% CI). Les chiffres (¹, ² et ³) : deux valeurs qui portent des chiffres différents signifient que la différence est statistiquement significative et le contraire s'ils portent le même chiffre. Le test χ^2 a été utilisé pour les variables catégorielles et l'analyse de variance (ANOVA) suivie par le test post-hoc de Tukey pour les variables continues. Les valeurs indexées sont statistiquement différentes (P<0.05).

Abréviations : IMC, Indice de masse corporelle ; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA1-IR, homeostatic model assessment 1 of insulin resistance; hs-CRP, C-reactive protein hautement sensible; IOTF, International Obesity Task Force; J : jour; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TG, Triglycérides; TT, tour de taille; données manquantes : 1 participant pour la masse grasse, 2 participants pour l'activité physique et 6 pour la hs-CRP.

Résultats globaux sur la somme des BCAA et AAA, de chaque AA et des acylcarnitines

Les concentrations des BCAA ainsi que des AAA étaient significativement associées au statut pondéral ($P < 0,05$). L'analyse séparée de chaque AA montrait que seuls deux BCAA (valine et leucine) et un AAA (phénylalanine) étaient significativement associés au statut pondéral ($P < 0,05$). Parmi les autres métabolites analysés, les concentrations de l'acide glutamique et de la carnitine étaient significativement associées au statut pondéral ($P < 0,01$) (tableau 3).

Les résultats de la régression linéaire appuient l'association entre la concentration de ces métabolites et le statut pondéral (estimé par le z-score de l'IMC). Ainsi, l'augmentation de la concentration moyenne standardisée en métabolites (IC 95%) pour l'écart-type du z-score de l'IMC était de 0,25 (0,05 - 0,45) pour les BCAA [0,27 (0,08 - 0,48) pour la valine et 0,20 (0,01 - 0,40) pour la leucine], 0,27 (0,06 - 0,48) pour les AAA [0,27 (0,07 - 0,47) pour la phénylalanine], 0,41 (0,23 - 0,60) pour l'acide glutamique et 0,44 (0,26 - 0,61) pour la carnitine (tableau 4). Ces modèles ont été ajustés pour l'âge, le sexe, l'activité physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.

Tableau 3: Moyennes ajustées (\pm SEM) de la concentration en métabolites selon le statut pondéral (IOTF)

	Statut pondéral (IOTF)			$P_{tendance}$
	Poids normal (n = 42)	Surpoids (n = 34)	Obèse (n = 15)	
BCAA	44,4 \pm 1,22 ¹	48,1 \pm 1,34 ²	49,6 \pm 1,95 ²	0,03
Valine (mg/L)	24,0 \pm 0,71 ¹	26,3 \pm 0,80 ²	28,1 \pm 1,21 ²	0,005
Isoleucine (mg/L)	6,25 \pm 0,37	6,8 \pm 0,42	5,67 \pm 0,64	0,44
Leucine (mg/L)	13,7 \pm 0,34 ¹	14,5 \pm 0,38 ²	15,4 \pm 0,57 ²	0,02
AAA	19,7 \pm 0,39 ¹	20,8 \pm 0,42 ^{1,2}	21,6 \pm 0,62 ²	0,008
Phénylalanine (mg/L)	8,68 \pm 0,17 ¹	9,28 \pm 0,19 ²	9,62 \pm 0,29 ²	0,007
Tyrosine (mg/L)	10,9 \pm 0,25	11,4 \pm 0,29	11,9 \pm 0,43	0,05
Autres acides aminés				
Ac. glutamique (mg/L)	4,79 \pm 0,24 ¹	4,72 \pm 0,27 ¹	7,26 \pm 0,40 ²	<0,001
Arginine (mg/L)	14,2 \pm 0,47	15,2 \pm 0,53	13,1 \pm 0,80	0,21
Méthionine (mg/L)	4,29 \pm 0,13	4,53 \pm 0,15	4,39 \pm 0,23	0,74
Acylcarnitines				
Acetyl (μ g/L)	1442 \pm 69,9	1482 \pm 78,9	1659 \pm 119	0,12
Butyryl (μ g/L)	34,1 \pm 5,6	34,3 \pm 6,35	42,4 \pm 9,56	0,47
Carnitine (μ g/L)	7933 \pm 197 ¹	8550 \pm 222 ²	9880 \pm 335 ³	<0,001
Glutaryl (μ g/L)	12,4 \pm 0,60	12,2 \pm 0,68	11,03 \pm 1,03	0,23
Hexanoyl (μ g/L)	9,85 \pm 0,45	9,26 \pm 0,51	11,3 \pm 0,76	0,08
Isobutyryl (μ g/L)	21,3 \pm 1,31	20 \pm 1,48	21,2 \pm 2,23	0,96
Propionyl (μ g/L)	98,3 \pm 6,10	100 \pm 6,88	106 \pm 10,4	0,51
Octanoyl (μ g/L)	27,7 \pm 2,22	25,4 \pm 2,51	27,6 \pm 3,77	0,98

Moyennes arithmétiques [\pm erreur standard à la moyenne (SEM)] des concentrations en métabolites selon le statut pondéral (IOTF) mesurées par l'analyse de covariance (ANCOVA). Les moyennes ayant des exposants différents sont statistiquement significatives.

Les modèles ont été ajustés pour l'âge (continue), le sexe, la consommation d'alcool (oui/non), le tabagisme (oui/non) et l'activité physique (continue). Les valeurs indexées sont statistiquement différentes ($P < 0,05$). Le test de tendance selon le statut pondéral a été effectué en utilisant le logiciel SAS PROC GLM CONTRAST. Abréviations : AAA, Acide aminé aromatique, Ac. Glutamique: acide glutamique, BCAA : Acide aminé à chaîne branchée, IOTF, *International Obesity Task Force*

Résultats de l'étude selon le groupe d'âge

Le test d'interaction de l'âge était significatif seulement pour la phénylalanine ($P = 0,02$) (tableau 5). La stratification selon les groupes d'âge (< 15 ans et ≥ 15 ans) a révélé l'absence, dans le groupe d'âge ≥ 15 ans, des associations déjà décrites entre les marqueurs métaboliques et le statut pondéral (groupes poids normal vs surpoids/obèse). Pour le groupe d'âge < 15 ans, l'association entre les marqueurs métaboliques et le statut pondéral persistait pour les BCAA (en particulier, valine et leucine), les AAA (phénylalanine et tyrosine) et la carnitine ($P < 0,001$) (tableau 5). La régression linéaire a révélé, pour le groupe d'âge < 15 ans des résultats significatifs pour les BCAA (essentiellement la valine), les AAA (essentiellement la phénylalanine), l'acide glutamique et la carnitine avec une augmentation de la concentration moyenne standardisée de métabolite (IC 95%) pour 1-ET d'IMC z-score de 0,36 (0,07 - 0,65), 0,42 (0,13 - 0,70), 0,45 (0,16 - 0,75), 0,45 (0,27 - 0,83), 0,41 (0,14 - 0,69) et 0,51(0,26 - 0,77) respectivement (tableau 4). Dans ce même groupe d'âge, on notait une diminution significative de la concentration moyenne standardisée de l'octanoyl (IC 95%) pour 1-ET d'IMC z-score de 0,34 (-0,63 - -0,05) (tableau 4). Cependant, pour le groupe d'âge ≥ 15 ans cette association demeurerait significative seulement pour l'acide glutamique et la carnitine avec une augmentation de la concentration moyenne standardisée en métabolite (95% IC) pour 1-ET d'IMC z-score de 0,42 (0,15 - 0,69) et 0,35 (0,10 - 0,61) respectivement (tableau 4). L'étude stratifiée de la concentration en facteurs de risque cardiométaboliques selon le statut pondéral a montré que l'insulinémie à jeun et le HOMA-IR augmentaient avec le statut pondéral dans les 2 groupes d'âge ($P \leq 0,05$) (tableau 5). Le HDL-C était plus élevé chez les sujets de poids normal comparativement à ceux en surpoids/obèses ($P = 0,007$), dans le groupe d'âge < 15 ans seulement (tableau 5). Les modèles ont été ajustés pour le sexe, l'activité physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.

Résultats de l'étude selon le sexe

L'étude en fonction du sexe a montré des concentrations d'acide glutamique, d'acétylcarnitine, de carnitine, de glutarylcarnitine, d'hexanoylcarnitine, de propionylcarnitine et d'octanoyl carnitine significativement plus élevée chez les garçons comparativement aux filles ($P = 0,03$ à $<0,001$) (Tableau 6). La régression linéaire a montré des associations positives entre les métabolites [les BCAA (la valine et la leucine), les AAA (la phénylalanine), l'acide glutamique, l'acétylcarnitine

et la carnitine] et le statut pondéral (estimé par le z-score de l'IMC) chez les filles. Chez les garçons, cette association était positive seulement avec l'acide glutamique et la carnitine (tableau 7).

Tableau 4: Régression linéaire ajustée* des concentrations standardisées des métabolites pour une augmentation d'un écart-type du z-score d'IMC, stratifiées pour la médiane d'âge (<15 ans ou ≥ 15 ans)

	Coefficient beta (IC 95%) des métabolites par augmentation (1 écart-type) du z-score d'IMC		
	Âge < 15 ans* (n=46)	Âge ≥ 15 ans* (n=45)	Échantillon total** (n=91)
BCAA	0,36 (0,07 - 0,65)	0,13 (-0,15 - 0,42)	0,25 (0,05 - 0,45)
Valine	0,42 (0,13 - 0,70)	0,16 (-0,13 - 0,44)	0,27 (0,08 - 0,48)
Isoleucine	0,05 (-0,26 - 0,36)	0,01 (-0,30 - 0,30)	0,04 (-0,17 - 0,25)
Leucine	0,27 (-0,02 - 0,56)	0,11 (-0,17 - 0,39)	0,20 (0,01 - 0,40)
AAA	0,45 (0,16 - 0,75)	0,09 (-0,20 - 0,38)	0,27 (0,06 - 0,48)
Phénylalanine	0,45 (0,27 - 0,83)	-0,01 (-0,29 - 0,26)	0,27 (0,07 - 0,47)
Tyrosine	0,27 (-0,03 - 0,57)	0,14 (-0,16 - 0,44)	0,20 (-0,01 - 0,41)
Autres acides amines			
Ac. glutamique	0,41 (0,14 - 0,69)	0,42 (0,15 - 0,69)	0,41 (0,23 - 0,60)
Arginine	-0,21 (-0,51 - 0,09)	0,18 (-0,11 - 0,48)	-0,01 (-0,21 - 0,20)
Méthionine	0,05 (-0,25 - 0,36)	0,10 (-0,20 - 0,40)	0,09 (-0,12 - 0,30)
Acylcarnitines			
Acetyl	0,29 (0,00 - 0,57)	0,02 (-0,25 - 0,31)	0,14 (-0,05 - 0,34)
Butyryl	0,01 (-0,30 - 0,32)	-0,02 (-0,32 - 0,28)	-0,01 (-0,22 - 0,21)
Carnitine	0,51 (0,26 - 0,77)	0,35 (0,10 - 0,61)	0,44 (0,26 - 0,61)
Glutaryl	-0,20 (-0,48 - 0,08)	-0,07 (-0,34 - 0,20)	-0,12 (-0,30 - 0,07)
Hexanoyl	0,01(-0,29 - 0,30)	0,10 (-0,19 - 0,40)	0,05 (-0,15 - 0,25)
Isobutyryl	-0,01 (-0,30 - 0,30)	-0,01 (-0,31 - 0,29)	-0,03 (-0,23 - 0,18)
Propionyl	-0,10 (-0,2 - 0,40)	0,05 (-0,25 - 0,34)	0,06 (-0,15 - 0,26)
Octanoyl	-0,34 (-0,63 - -0,05)	-0,02 (-0,30 - 0,27)	-0,17 (-0,37 - 0,03)

* Modèle 1 ajusté pour le sexe, la consommation d'alcool (oui/non), le tabagisme (oui/non) et l'activité physique (continue). ** Modèle 2 ajusté pour variables du modèle 1 et aussi l'âge (continu). Abréviations : AAA, Acide aminé aromatique, BCAA : Acide aminé à chaîne branchée, IOTF, *International Obesity Task Force*

Tableau 5: Moyennes ajustées* (\pm SEM) des concentrations de facteurs de risque cardiométaboliques (CMD) et de métabolites selon le statut pondéral (IOTF), stratifiées pour la médiane d'âge (<15 ans ou \geq 15 ans)

	Âge < 15 ans				Âge \geq 15 ans				<i>P</i> _{âge}	<i>P</i> _{interaction}
	Normal (n = 23)	Surpoids Obèse (n=23)	<i>P</i> _{diff}	Total (n = 46)	Normal (n = 19)	Surpoids Obèse (n=26)	<i>P</i> _{diff}	Total (n = 45)		
Facteurs de risque CMD										
Glycémie à jeun, mmol/l	5,07 \pm 0,07	5,33 \pm 0,107	0,003	5,20 \pm 0,05	4,93 \pm 0,07	5,13 \pm 0,06	0,022	5,03 \pm 0,05	0,02	0,65
Insulinémie à jeun, pmol/l	75,7 \pm 18,0	133 \pm 16,4	0,01	104 \pm 13,4	70,2 \pm 16,8	141 \pm 14,7	0,002	105 \pm 11,2	0,95	0,67
HOMA1-IR	2,42 \pm 0,60	4,51 \pm 0,55	0,005	3,46 \pm 0,45	2,22 \pm 0,56	4,63 \pm 0,49	0,002	3,43 \pm 0,38	0,95	0,76
HOMA2-IR	1,41 \pm 0,31	2,45 \pm 0,28	0,007	1,93 \pm 0,23	1,29 \pm 0,29	2,55 \pm 0,25	0,001	1,92 \pm 0,19	0,97	0,68
TG, mmol/l	0,93 \pm 0,13	1,23 \pm 0,12	0,071	1,08 \pm 0,10	0,82 \pm 0,12	0,98 \pm 0,11	0,34	0,90 \pm 0,08	0,19	0,55
HDL-C, mmol/l	1,30 \pm 0,06	1,09 \pm 0,06	0,007	1,19 \pm 0,05	1,24 \pm 0,06	1,20 \pm 0,05	0,61	1,22 \pm 0,04	0,71	0,12
TG/HDL-C	0,77 \pm 0,16	1,22 \pm 0,15	0,023	0,99 \pm 0,12	0,69 \pm 0,15	0,86 \pm 0,13	0,41	0,78 \pm 0,10	0,19	0,30
BCAA										
Valine (mg/L)	45,1 \pm 1,82	50,3 \pm 1,65	0,02	47,7 \pm 1,35	43,9 \pm 1,69	47,2 \pm 1,48	0,66	45,6 \pm 1,13	0,26	0,54
Isoleucine (mg/L)	25,4 \pm 1,13	28,9 \pm 1,03	0,011	27,1 \pm 0,84	23,4 \pm 1,05	25,7 \pm 0,92	0,10	24,6 \pm 0,70	0,03	0,52
Leucine (mg/L)	6,01 \pm 0,61	6,24 \pm 0,56	0,76	6,13 \pm 0,46	6,68 \pm 0,57	6,73 \pm 0,50	0,95	6,71 \pm 0,38	0,36	0,86
AAA	13,8 \pm 0,55	15,1 \pm 0,50	0,04	14,5 \pm 0,41	13,9 \pm 0,51	14,7 \pm 0,45	0,21	14,3 \pm 0,34	0,80	0,59
Phénylalanine (mg/L)	16,5 \pm 0,57	21,7 \pm 0,52	0,0015	20,6 \pm 0,42	19,9 \pm 0,53	20,4 \pm 0,46	0,52	20,2 \pm 0,36	0,44	0,07
Tyrosine (mg/L)	8,38 \pm 0,27	9,61 \pm 0,25	<0,001	9,00 \pm 0,20	9,10 \pm 0,25	9,25 \pm 0,22	0,64	9,18 \pm 0,17	0,51	0,02
Autres acides aminés										
Ac. glutamique (mg/L)	11,1 \pm 0,40	12,1 \pm 0,37	0,038	11,6 \pm 0,30	10,8 \pm 0,37	11,1 \pm 0,33	0,55	11,0 \pm 0,25	0,13	0,30
Arginine (mg/L)	4,70 \pm 0,44	5,70 \pm 0,40	0,061	5,20 \pm 0,32	5,01 \pm 0,41	5,47 \pm 0,36	0,39	5,24 \pm 0,27	0,93	0,48
Méthionine (mg/L)	14,5 \pm 0,77	14,3 \pm 0,70	0,85	14,4 \pm 0,57	14,4 \pm 0,71	15,2 \pm 0,63	0,40	14,8 \pm 0,48	0,65	0,46
Acylcarnitines										
Acetyl (μ g/L)	4,32 \pm 0,20	4,39 \pm 0,20	0,78	4,36 \pm 0,16	4,23 \pm 0,20	4,55 \pm 0,18	0,24	4,39 \pm 0,14	0,88	0,52
Butyryl (μ g/L)	1305 \pm 112	1548 \pm 102	0,075	1427 \pm 83	1477 \pm 104	1424 \pm 91	0,70	1454 \pm 70	0,84	0,13
Carnitine (μ g/L)	42,2 \pm 8,93	44,4 \pm 8,14	0,84	43,3 \pm 6,64	29,4 \pm 8,31	33,0 \pm 7,28	0,75	31,2 \pm 5,57	0,18	0,93
Glutaryl (μ g/L)	7596 \pm 330	9041 \pm 301	<0,001	8319 \pm 245	8315 \pm 307	8909 \pm 269	0,15	8612 \pm 206	0,39	0,14
Hexanoyl (μ g/L)	12,3 \pm 0,98	11,9 \pm 0,89	0,74	12,1 \pm 0,73	13,3 \pm 0,91	12,6 \pm 0,80	0,56	12,9 \pm 0,61	0,44	0,86
Isobutyryl (μ g/L)	9,51 \pm 0,74	9,61 \pm 0,67	0,90	9,56 \pm 0,55	9,72 \pm 0,69	9,77 \pm 0,60	0,95	9,74 \pm 0,46	0,81	0,97
Propionyl (μ g/L)	22,2 \pm 2,14	20,87 \pm 1,95	0,61	21,5 \pm 1,59	19,7 \pm 1,99	19,4 \pm 1,74	0,92	19,6 \pm 1,33	0,37	0,77
Octanoyl (μ g/L)	107 \pm 9,76	113 \pm 8,90	0,61	110 \pm 7,26	89,5 \pm 9,09	91,9 \pm 7,96	0,84	90,7 \pm 6,09	0,06	0,83
	27,7 \pm 3,57	24,0 \pm 3,25	0,40	25,8 \pm 2,65	26,0 \pm 3,32	26,6 \pm 2,91	0,88	26,3 \pm 2,23	0,82	0,008

Moyennes arithmétiques (\pm SEM) des concentrations en métabolites selon le statut pondéral (IOTF avec surpoids et obèse regroupés) et l'âge médian (< 15 ans, \geq 15 ans) mesurés par l'analyse de covariance (ANCOVA). * Modèles ajustés pour le sexe, la consommation d'alcool (oui/non), le tabagisme (oui/non) et l'activité physique (continue). Le test de différence selon le statut pondéral a été effectué en utilisant le logiciel SAS PROC GLM LSMEANS PDIF. La comparaison des concentrations moyennes en métabolites selon l'âge médian (< 15 ans, \geq 15 ans) **a été effectuée en utilisant l'analyse de covariance (ANCOVA)** par la procédure PROC GLM.

Abréviations: AAA, Acide aminé aromatique, BCAA : Acide aminé à chaîne branchée; CV, cardiovasculaire; HDL-cholésterol, *high density lipoprotein* cholésterol; HOMA1-IR, *homeostatic model assessment 1 of insulin resistance*; IOTF, *International Obesity Task Force*; TG, Triglycérides.

Tableau 6: Moyennes ajustées* (\pm Écart-type) des concentrations de facteurs de risque cardiométaboliques (CMD) et de métabolites selon le sexe

	Filles (n=47)	Garçons (n=44)	P
Age (ans)**	14,1 \pm 0,22	14,4 \pm 0,22	0,45
IMC z-score**	1,48 \pm 0,15	1,27 \pm 0,15	0,32
Facteurs de risque CMD			
Glycémie à jeun, mmol/l	4,97 \pm 0,05	5,29 \pm 0,05	<0,001
Insulinémie à jeun, pmol/l	120 \pm 12,0	97,8 \pm 12,5	0,19
HOMA1_IR	3,86 \pm 0,40	3,32 \pm 0,42	0,34
HOMA2_IR	2,19 \pm 0,21	1,81 \pm 0,22	0,19
TG, mmol/l	1,15 \pm 0,08	0,88 \pm 0,08	0,02
HDL-C, mmol/l	1,19 \pm 0,04	1,21 \pm 0,04	0,77
TG/HDL	1,07 \pm 0,10	0,76 \pm 0,11	0,03
BCAA			
Valine	45,7 \pm 1,16	47,8 \pm 1,21	0,18
Isoleucine	25,7 \pm 0,73	26,3 \pm 0,76	0,53
Leucine	6,08 \pm 0,37	6,68 \pm 0,39	0,25
	13,9 \pm 0,35	14,9 \pm 0,36	0,06
AAA			
Phénylalanine	20,6 \pm 0,37	20,3 \pm 0,39	0,61
Tyrosine	9,07 \pm 0,18	9,14 \pm 0,19	0,77
	11,5 \pm 0,25	11,1 \pm 0,26	0,34
Autres acides aminés			
Acide glutamique	4,87 \pm 0,27	5,69 \pm 0,28	0,03
Arginine	14,9 \pm 0,47	14,3 \pm 0,49	0,35
Methionine	4,39 \pm 0,13	4,36 \pm 0,14	0,86
Acylcarnitines			
Acetyl	1343 \pm 68,9	1553 \pm 71,8	0,03
Butyryl	32,2 \pm 5,71	41,5 \pm 5,71	0,22
Carnitine	8011 \pm 218	9043 \pm 227	0,001
Glutaryl	10,9 \pm 0,59	13,9 \pm 0,61	<0,001
Hexanoyl	8,97 \pm 0,45	10,4 \pm 0,47	0,02
Isobutyryl	19,5 \pm 1,27	22,1 \pm 1,33	0,15
Propionyl	91,2 \pm 5,93	110 \pm 6,19	0,02
Octanoyl	21,9 \pm 2,16	29,6 \pm 2,26	0,01

* Modèles ajustés pour l'âge (continue), la consommation d'alcool (oui/non), le tabagisme (oui/non) et l'activité physique (continue). ** non ajustées. P: ANCOVA par PROC GLM. Abréviations : AAA, Acide aminé aromatique, BCAA : Acide aminé à chaîne branchée, IOTF, *International Obesity Taskforce*.

Tableau 7: régression linéaire ajustée* des concentrations standardisées des métabolites pour une augmentation d'un écart type du z-score d'IMC, selon le sexe

	Coefficient beta par augmentation (1 écart-type) du z-score d'IMC (IC 95%) des métabolites	
	Garçons (n = 44)	Filles (n = 47)
BCAA	-0,05 (-0,37 - 0,28)	0,45 (0,19 - 0,71)
Valine	0,02 (-0,31 - 0,35)	0,47 (0,20 - 0,74)
Isoleucine	-0,08 (-0,43 - 0,27)	0,09 (-0,19 - 0,38)
Leucine	-0,11 (-0,41 - 0,19)	0,41 (0,15 - 0,68)
AAA	0,11 (-0,19 - 0,41)	0,31 (0,02 - 0,61)
Phénylalanine	0,01 (-0,25 - 0,26)	0,41 (0,12 - 0,70)
Tyrosine	0,15 (-0,17 - 0,47)	0,16 (-0,13 - 0,47)
Autres acides aminés		
Acide glutamique	0,61 (0,34 - 0,88)	0,31 (0,04 - 0,58)
Arginine	0,03 (-0,27 - 0,34)	-0,08 (-0,40 - 0,24)
Méthionine	0,04 (-0,29 - 0,37)	0,09 (-0,21 - 0,39)
Acylcarnitines		
Acetyl	0,09 (-0,3 - 0,50)	0,22 (0,04 - 0,41)
Butyryl	-0,23 (-0,66 - 0,21)	0,15 (-0,06 - 0,37)
Carnitine	0,39 (0,08 - 0,71)	0,45 (0,21 - 0,68)
Glutaryl	-0,23 (-0,58 - 0,11)	-0,04 (-0,27 - 0,19)
Hexanoyl	-0,13 (0,53 - 0,27)	0,21 (-0,01 - 0,43)
Isobutyryl	-0,19 (-0,57 - 0,19)	0,11 (-0,12 - 0,35)
Propionyl	0,19 (-0,13 - 0,50)	-0,08 (-0,37 - 0,21)
Octanoyl	-0,47 (-0,85 - -0,09)	0,08 (-0,13 - 0,29)

*Modèles ajustés pour l'âge (continue), la consommation d'alcool (oui/non), le tabagisme (oui/non) et l'activité physique (continue). Abréviations : AAA, Acide aminé aromatique, BCAA : Acide aminé à chaîne branchée, IOTF, *International Obesity Task Force*

Chapitre 5. Discussion

5.1 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS ET EXPLICATIONS BIOLOGIQUES

Nos résultats ont révélé des prévalences élevées de surpoids (37,4%) et d'obésité (16,5%) chez les adolescents de la Polynésie française. Ces données concordent avec celles trouvées dans l'étude de Daigre et al (3). L'obésité était plus prévalente chez les filles. En effet, les changements hormonaux liées à la puberté et l'âge plus précoce de survenue de la puberté pourraient expliquer cette différence (145). D'ailleurs, dans notre échantillon 96% des filles étaient déjà pubères.

En considérant la population d'étude dans sa globalité, notre analyse de profilage métabolique ciblé suggère que, comparativement aux sujets de poids normal, les sujets en surpoids et obèses avaient des concentrations plus élevées en deux BCAA (valine et isoleucine), un AAA (phénylalanine), en acide glutamique et en carnitine (C0). Ces résultats concordent avec ceux trouvés chez les adultes (10, 146) (cf. revue de la littérature).

Pour les jeunes, les résultats dans la littérature sont contradictoires. Des études ont montré une association négative ou absence d'association entre ces acides aminés et le statut pondéral (16-18). Alors que Mc Cormak et al., dans leur étude auprès des jeunes d'âge moyen de 13 ans (8 à 18 ans), ont montré que l'obésité a été significativement associée aux concentrations plasmatiques en BCAA (19). De même, Butte et al., dans leur étude auprès des enfants et adolescents d'âge moyen de 11 ans (4 à 19 ans), les concentrations en BCAA, AAA et acylcarnitines à courtes et moyennes chaînes étaient associées à l'obésité et cette association persistait après ajustement pour l'âge, le sexe, et le stade pubertaire de Tanner (147).

L'étude de l'effet modifiant de l'âge sur l'association entre les marqueurs métaboliques et l'obésité a révélé une interaction statistiquement significative seulement pour la phénylalanine. Cependant, la stratification selon les deux tranches d'âge a montré une divergence des résultats avec des associations présentes chez le groupe < 15 ans et l'absence d'association dans le groupe d'âge ≥ 15 ans. Les concentrations en acides aminés et leurs métabolites étaient similaires dans les deux groupes d'âge. Dans notre étude la stratification était basée sur la valeur médiane pour substituer au stade pubertaire ou encore mieux à des

données plus objectives telles que les dosages hormonaux notamment l'IGF1 (148). Bien que la limite d'âge ne reflète pas objectivement le statut clinique et hormonal de nos participants, elle demeure un moyen d'estimation et nous permet d'avoir un aperçu sur certaines particularités métaboliques à cette tranche d'âge.

L'analyse plus détaillée des données de la littérature permet les constatations suivantes. Premièrement, les études qui ont obtenu des résultats similaires à ceux trouvés chez les adultes renfermaient des enfants et des adolescents avec des tranches d'âge allant de 4 à 19 ans incluant ainsi des sujets à différents niveaux de maturation sexuelle. Cependant, les études de Mihalik et al. ainsi que Michaliszyn et al., ayant abouti à des résultats contraires, se sont intéressées uniquement aux adolescents d'âges moyens de 13 à 14 ans (l'intervalle d'âge n'a pas été mentionné dans ces études) (16, 17). De plus, ils ont comparé des jeunes de poids normal à des obèses normoglycémiques et obèses dysglycémiques. Ces trois groupes montraient des différences d'âge et de stade pubertaire. Dans la première étude, les sujets de poids normal avaient une moyenne d'âge de $13 \pm 0,23$ ans et les proportions de stade pubertaire de Tanner étaient de 69% (stade II et III) et 31% (stade IV et V) alors que les obèses diabétiques avaient une moyenne d'âge de $15,3 \pm 1,8$ et les proportions de stade pubertaire étaient de 6% (stade II et III) et 94% (stade IV et V) (16).

Mc Cormak et al. ont rapporté une corrélation positive entre les concentrations en BCAA et le z-score d'IMC ($Rho = 0,27$, $P = 0,03$, en considérant toute la population) (19). Cette association persistait chez les enfants prépubères ou aux stades précoces de la puberté (Spearman's $Rho = 0,59$, $P = 0,004$ pour ceux aux stades de Tanner I et II). Cependant, ils n'ont pas rapporté de données sur les autres stades (19). Ces constatations ainsi que nos résultats convergent vers un effet modifiant possible du stade de maturation pubertaire sur la relation entre le statut pondéral et les marqueurs métaboliques. En effet, l'augmentation de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH ; *growth hormon*) et les changements du métabolisme protéique durant la puberté peuvent interférer avec la dynamique des BCAA au niveau des cellules musculaires. Une étude de 1996 explorant les changements du métabolisme protéique durant la puberté auprès des enfants en bonne santé et de poids normal a révélé une diminution de l'effet protéolytique de l'insuline durant cette phase et ainsi une diminution de la protéolyse et l'oxydation des protéines (142). Les auteurs suggèrent que le taux de l'IGF1 augmenté pourrait jouer un rôle sur la régression du catabolisme protéique.

Cependant, dans cette même étude, la synthèse protéique restait inchangée durant la puberté comparativement aux sujets prépubères et aucune différence de la concentration en BCAA, phénylalanine et alanine entre les groupes prépubères et pubères n'a été notée. Ceci concorde avec les résultats des autres études (18, 19). En plus, dans l'étude de McCormak et al. le taux de l'IGF1 n'étant pas associé aux concentrations en BCAA, les auteurs suggèrent que l'effet de la suralimentation et l'excès d'apport en BCAA dépassent celui des changements métaboliques associés à la puberté et la croissance (19). Cependant, une étude similaire à la présente réalisée par notre groupe auprès de 273 enfants et adolescents (9-17 ans) Cris de la Baie James et comparant les jeunes âgés de moins de 15 ans et plus que 15 ans, a révélé des concentrations significativement plus élevées en valine, leucine, phénylalanine, tyrosine, acide glutamique, butyrylcarnitine, glutarylcarnitine et propionyl carnitine dans le groupe d'âge < 15 ans comparativement à celui ≥ 15 ans ($P < 0,001-0,02$) (Lucas et al., résultats non publiés). Par contre, une étude datant des années 60 comparant 15 sujets de sexe masculin prépubères, pubères et adultes, a révélé des concentrations plus élevées en valine, isoleucine, phénylalanine et méthionine chez les pubères et adultes jeunes, comparativement aux prépubères et adultes (149). Cette étude a montré également que l'excrétion urinaire de la dehydroepiandrosterone (DHEA) était significativement et positivement corrélée aux concentrations de valine, de leucine, d'isoleucine, de la proline, de phénylalanine et de méthionine. L'excrétion urinaire de la testostérone et de la 17-cétostéroïde était significativement et positivement corrélée aux concentrations de leucine, d'isoleucine, et de phénylalanine. D'autres études comportant un plus grand nombre de participants et de puissance plus élevée s'avèrent nécessaires pour étudier l'effet modifiant du stade pubertaire et plus précisément des changements hormonaux de l'association entre ces marqueurs métaboliques et le statut pondéral chez les adolescents.

En plus de l'IGF1 qui reflète la sécrétion de la GH, le rôle des hormones sexuelles dans les changements métaboliques observés a été évoqué dans certaines études, mais il n'est pas largement exploré (142, 150, 151). Des études à l'aide de modèles de souris transgéniques ont montré que les œstrogènes augmentent l'insulinosensibilité et diminuent l'accumulation des lipides (150). Également l'effet anabolique de la testostérone est bien établi (152). Finalement, une étude auprès de 82 adolescents obèses basée sur l'analyse en composantes principales et des modèles de régression linéaire multiple a révélé que le HOMA-IR était

corrélé aux taux des BCAA chez les garçons, mais pas chez les filles (150). En plus, les concentrations en BCAA, acylcarnitines C3 et C5 étaient significativement plus élevées chez les garçons que chez les filles. Dans cette étude, l'association entre les BCAA et le z-score d'IMC n'a pas été explorée. Dans notre étude, le manque d'effectifs (seulement 3 garçons obèses) limite notre possibilité d'analyse et l'association entre les concentrations en métabolites et le z-score d'IMC était positive seulement avec l'acide glutamique et la carnitine chez les garçons. Par contre l'étude chez les filles, dont 96% (45/47) sont pubères, a montré une association positive avec la valine, l'isoleucine, la phénylalanine, l'acide glutamique et la carnitine. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que la ménarche marque le dernier stade de la puberté (correspondant au stade V de Tanner) alors que le pic de croissance survient plus tôt (153). Une étude auprès de 192 filles en bonne santé a montré que l'âge moyen de la ménarche était de $13,47 \pm 0,10$ ans alors que le pic moyen de la vitesse de croissance était de $12,14 \pm 0,14$ ans (154). Une autre étude auprès des filles sportives a révélé que le gain en densité osseuse minérale était maximal aux alentours du stade III de Tanner et le rapport IGF1/IGFBP3 (*Insulin like growth factor binding protein 3*) a été associé à la densité osseuse minérale durant cette période (155).

Certains auteurs expliquent l'absence de l'association positive entre les marqueurs métaboliques et l'obésité et le développement de DT2 chez les adolescents à une exposition chronique moindre aux apports alimentaires excessifs ou de mauvaise qualité. À un stade de début, les acides aminés ont un effet stimulant sur l'expression génique des cellules pancréatiques β , mais une exposition chronique entraîne des effets délétères qui apparaissent à l'âge adulte (17). Ils ont relié ainsi les concentrations basses en AA, observées chez les jeunes obèses par rapport à ceux de poids normal, à une diminution de la protéolyse et une augmentation de la synthèse protéique induites par l'hyperinsulinémie.

Dans le groupe d'âge < 15 ans, on a noté une association négative entre les concentrations plasmatiques en octanoyl (acylcarnitine à chaîne moyenne) et le z-score de l'IMC. En considérant l'échantillon total, l'association était négative mais non significative. Bien que plusieurs études chez les adultes ont montré des taux plus élevés chez les obèses, cette association a été décrite précédemment chez une population d'adultes (18 à 55ans) (134, 156). Butte et al. ont également rapporté des concentrations plus faibles d'acylcarnitines à longues chaînes chez les enfants (âge moyen 11 ans) (135). Ils suggèrent que ces

changements sont liés à une réduction du catabolisme des acides gras et non à un apport excessif en acides gras ou une altération de la β -oxydation (135).

Finalement, dans notre population on note une forte association entre l'obésité et l'acide glutamique et cette association persistait même dans le groupe d'âge ≥ 15 ans. Ces taux élevés pourraient être associés, en plus du catabolisme des BCAA, à la consommation de poisson, riche en acide glutamique (157). Cette consommation bien qu'elle soit plus faible qu'auparavant, demeure encore élevée surtout dans les îles Australes avec un pourcentage de consommation quotidienne de poissons plus élevée chez les jeunes de Rapa (37%), suivis par ceux de Raivavae (13 %) et Tubuai (14 %), et ceux de Papeete (4%) (143). L'absence de valeurs dans d'autres populations et la variabilité des plateformes d'analyse limitent la comparaison des concentrations en acide glutamique chez les adolescents de la Polynésie française par rapport aux autres populations.

5.2 VALIDITÉ INTERNE

5.2.1 Biais de sélection

Contrairement aux adolescents des îles Australes et vu le manque d'une base de données regroupant les adolescents d'origine Australe vivant à Papeete, l'échantillon de Papeete a été collecté de façon non aléatoire, mais de proche en proche et en interrogeant les adultes ayant participé à l'étude (143). L'analyse des caractéristiques de notre population d'étude (résultats; tableau 2) a révélé que les adolescents d'origine rurale représentent 86,6% de la totalité de notre population d'étude et 93,3% des obèses. Cette collecte non aléatoire pourrait alors être une source de biais de sélection sous-estimant la proportion d'obésité. Mais finalement, les adolescents d'origine urbaine ne représentent que 13% de la population d'étude, donc ont peu de répercussions.

Le taux de participation pour les adolescents vivant dans les îles Australes a été estimé à 78% ce qui est considérable. Parmi les 117 adolescents recrutés dans l'étude primaire, 26 ont été exclus dans notre étude, pour manque de données complètes sur les mesures anthropométriques ou absence de prélèvements à jeun ou absence d'échantillon sanguin nécessaire pour l'analyse des métabolites. Ce taux d'exclusion de 22% (11% dans les îles Australes et 57% à Papeete) est source de biais de sélection, suggérant une possible sous-

estimation de la proportion d'obésité au sein de notre population d'étude et par la suite une sous-estimation de l'association étudiée.

5.2.2 Biais d'information

Le poids et la taille ont été mesurés par des personnes expérimentées. L'exactitude a été assurée par des mesures répétées. Le statut pondéral a été déterminé en se basant sur les valeurs seuils de l'IOTF qui est considérée la plus spécifique selon la littérature et la plus utilisée en recherche. Néanmoins, cette mesure demeure subjective et ne reflète pas d'une manière fidèle le contenu en matières grasses du corps humain. La population de la Polynésie française a ses caractéristiques génétiques et une prévalence élevée d'obésité. Aucune étude n'a été élaborée pour valider des classifications utilisées au sein de cette population. Daigre et al. avaient recours dans leur étude à trois classifications ; celle de l'IOTF, l'OMS et une classification adaptée à la population française. Dans cette étude les prévalences d'obésité et surpoids étaient plus faibles selon la classification de l'IOTF, mais il n'y avait pas d'étude de spécificité/sensibilité (3). Ceci pourrait engendrer un biais de mesure non différentiel.

Notre étude secondaire de l'interaction en fonction des tranches d'âges ne permet pas de refléter d'une façon fidèle le statut pubertaire des adolescents et par la suite l'état métabolique. La présence de filles ayant eu déjà la ménarche au sein du groupe d'âge < 15 ans, appuie cette hypothèse. Mais l'absence de données exactes sur le statut pubertaire ne permet pas de savoir le sens du biais de mesure.

Quant à nos variables dépendantes, la validation de notre technique d'analyse a montré une excellente performance. La reproductibilité variait de 5,2% à 10,9% pour les acides aminés et de 5,0% à 19,5% pour les acylcarnitines. L'exactitude variait de 0,5% à 13,9% pour les acides aminés.

Nos prélèvements sont tous à jeun ce qui minimise le biais de mesure.

5.2.3 Biais de confusion

Plusieurs facteurs potentiellement confondants de l'association entre les marqueurs métaboliques et le statut pondéral ont été exposés dans la littérature. Dans notre étude on a inclus les plus rapportés tels que le sexe, l'âge, le tabac, l'alcool et l'activité physique. L'apport alimentaire demeure un facteur potentiel. L'apport énergétique a été mesuré dans

l'étude source, mais nous avons choisi de ne pas l'inclure étant donné son absence d'effet sur la relation entre le statut pondéral et les marqueurs métaboliques. Cette absence d'effet peut s'expliquer en partie par un possible biais d'information, tel que rapporté dans l'étude source : « Bien que dans le cadre de notre étude, nous ayons effectué un travail préliminaire d'exclusion des sous-déclarants et sur-déclarants potentiels, notre approche a été peu conservatrice afin de ne pas perdre une proportion trop grande de notre échantillon. Il se peut donc qu'une partie des participants considérés comme en « carence énergétique » ait tout simplement sous-estimé ses ingérés (cf. le biais de mémoire, la désirabilité sociale...). De la même façon, une proportion indéterminée de personnes considérées comme en « excès énergétique » a possiblement sur-déclaré ses consommations. » (143).

Le recours à une population génétiquement homogène réduit la confusion liée aux variabilités génétiques. Le stade pubertaire ou le taux plasmatique de l'IGF-1 ont été également suggérés comme facteur confondant (158). Néanmoins, on ne dispose pas de données à cet égard.

Les variables confondantes utilisées n'ont pas révélé un changement de la nature de notre association.

5.2.4 Puissance

La faible taille d'échantillon constitue la faiblesse majeure de notre étude. Dans notre étude, la puissance de détection d'une association entre les BCAA et le statut pondéral a été estimée à 72%. Elle est de 82% pour les AAA. Bien que la puissance est supérieure à 80% pour certains acides aminés, la taille de l'échantillon nous empêche de détecter l'association avec d'autres acides aminés décrits comme associés à l'obésité dans la littérature. Cette puissance limitée affecte notre étude d'interaction en fonction de groupes d'âge et l'étude de notre association selon le sexe. Ce qui nous mène à considérer nos résultats avec précaution.

5.3 CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES

La nature transversale du devis de l'étude constitue une limite considérable pour montrer le sens du lien de causalité entre le statut pondéral et les concentrations en métabolites.

Le recours à des comparaisons multiples et notamment les analyses en sous-groupes entraîne une inflation du risque d'erreur alpha. D'autre part, le recours à des analyses en sous-groupes

et à l'ajustement pour plusieurs variables avec une taille d'échantillon faible entraîne une perte de puissance de nos analyses. Ces limites d'analyses devaient être prises en considération dans l'interprétation de nos résultats.

5.4 VALIDITÉ EXTERNE

Notre étude est basée sur une population ayant ses particularités génétiques et environnementales. Cette population est en majorité d'origine rurale avec sous présentation des adolescents urbains. Ces particularités ne permettent pas la généralisation des résultats à d'autres populations.

Bien que notre étude eût plusieurs limites, elle se caractérise par certaines forces, notamment le recours à une technologie de pointe avec une technique ciblée caractérisée par sa sensibilité, son exactitude et sa précision. De plus, notre étude est basée sur une population génétiquement homogène, d'origine Australe, ce qui limite l'interférence des facteurs génétiques sur le métabolome de notre population.

Chapitre 6. Conclusion

Notre étude a révélé une association positive entre des marqueurs métaboliques et le statut pondéral chez les adolescents. Cependant, cette association n'est pas constante chez les adolescents. La stratification en fonction des groupes d'âge a révélé l'absence d'association entre les BCAA (la valine et la leucine) et les AAA (la phénylalanine) et le statut pondéral chez les adolescents les plus vieux (groupe d'âge 15-17 ans). Ces différences reliées à l'âge pourraient expliquer la discordance des résultats notés dans les études précédentes auprès des adolescents.

Il est bien évident que des études plus larges et plus approfondies incluant d'autres variables notamment les facteurs hormonaux sont nécessaires pour confirmer nos résultats. Mais nos résultats suggèrent que les changements métaboliques et en particulier l'augmentation de l'anabolisme lié à la croissance durant cette période de vie pourraient modifier la nature de l'association entre les marqueurs métaboliques et le statut pondéral chez les adolescents.

L'étude approfondie de l'association entre ces marqueurs métaboliques et le statut pondéral, incluant d'éventuels facteurs modifiants, tel que l'hormone de croissance et les hormones sexuelles, permettrait de mieux comprendre l'interaction obésité et changements du métabolisme de base durant la période pubertaire. En effet, en plus du métabolisme protéique, cette phase de vie est caractérisée entre autres par l'apparition d'une IR et une hyperinsulinémie transitoires (141, 159). Ceci permettrait par la suite de cibler les marqueurs métaboliques associés à l'obésité durant cette phase de vie et ainsi l'identification des sujets à plus haut risque de complications métaboliques de l'obésité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Obésité et surpoids.: Organisation Mondiale de la Santé; 2016 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>]
2. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* (London, England). 2010;375(9727):1737-48.
3. Daigre JL, Atallah A, Boissin JL, Jean-Baptiste G, Kangambega P, Chevalier H, et al. The prevalence of overweight and obesity, and distribution of waist circumference, in adults and children in the French Overseas Territories: the PODIUM survey. *Diabetes and metabolism*. 2012;38(5):404-11.
4. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11 suppl. 1):S31-6.
5. Craig LC, Love J, Ratcliffe B, McNeill G. Overweight and cardiovascular risk factors in 4- to 18-year-olds. *Obesity facts*. 2008;1(5):237-42.
6. Gouveia MJ, Frontini R, Canavarro MC, Moreira H. Quality of life and psychological functioning in pediatric obesity: the role of body image dissatisfaction between girls and boys of different ages. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2014;23(9):2629-38.
7. Griffin JL. Understanding mouse models of disease through metabolomics. *Current opinion in chemical biology*. 2006;10(4):309-15.
8. Hochberg Z. Metabolomics of the obese. *International journal of obesity* (2005). 2006;30 Suppl 2:S4.
9. Gulston MK, Titman CM, Griffin JL. Applications of metabolomics to understanding obesity in mouse and man. *Biomarkers in medicine*. 2007;1(4):575-82.
10. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell metabolism*. 2009;9(4):311-26.
11. Abu Bakar MH, Sarmidi MR, Cheng KK, Ali Khan A, Suan CL, Zaman Huri H, et al. Metabolomics - the complementary field in systems biology: a review on obesity and type 2 diabetes. *Molecular bioSystems*. 2015;11(7):1742-74.
12. Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C, Messias AC, Floegel A, He Y, et al. Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. *Mol Syst Biol*. 2012;8:615.
13. Batch BC, Shah SH, Newgard CB, Turer CB, Haynes C, Bain JR, et al. Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness. *Metabolism: clinical and experimental*. 2013;62(7):961-9.
14. Morris C, O'Grada C, Ryan M, Roche HM, Gibney MJ, Gibney ER, et al. The relationship between BMI and metabolomic profiles: a focus on amino acids. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(4):634-8.
15. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature medicine*. 2011;17(4):448-53.
16. Mihalik SJ, Michaliszyn SF, de las Heras J, Bacha F, Lee S, Chace DH, et al. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes: evidence for enhanced mitochondrial oxidation. *Diabetes care*. 2012;35(3):605-11.
17. Michaliszyn SF, Sjaarda LA, Mihalik SJ, Lee S, Bacha F, Chace DH, et al. Metabolomic profiling of amino acids and beta-cell function relative to insulin sensitivity in youth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):E2119-24.

18. Wahl S, Yu Z, Kleber M, Singmann P, Holzappel C, He Y, et al. Childhood obesity is associated with changes in the serum metabolite profile. *Obesity facts*. 2012;5(5):660-70.
19. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric obesity*. 2013;8(1):52-61.
20. Géographie - Climat - Portail de l'Etat en Polynésie française: Haut-commissariat de la république en Polynésie Française; [Available from: <http://www.polynesie-francaise.pref.gouv.fr/Presentation-de-la-PF/Geographie-Climat>].
21. Recensement 2012: Institut de la statistique de Polynésie française; [Available from: <http://www.ispf.pf/bases/Recensements/2012.aspx>].
22. Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 2):525-39.
23. Rossen LM, Talih M. Social determinants of disparities in weight among US children and adolescents. *Annals of epidemiology*. 2014;24(10):705-13.e2.
24. Ludwig DS, Friedman MI. Increasing adiposity: consequence or cause of overeating? *Jama*. 2014;311(21):2167-8.
25. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225.
26. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;5 Suppl 1:4-104.
27. Carroll MD, Navaneelan T, Bryan S, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Children and Adolescents in the United States and Canada. *NCHS Data Brief*. 2015;211:1-7.
28. Roberts KC, Shields M, de Groh M, Aziz A, Gilbert JA. Overweight and obesity in children and adolescents: results from the 2009 to 2011 Canadian Health Measures Survey. *Health reports*. 2012;23(3):37-41.
29. Janssen I. The public health burden of obesity in Canada. *Canadian journal of diabetes*. 2013;37(2):90-6.
30. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *Jama*. 2016;315(21):2292-9.
31. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9986):2510-20.
32. Amin TT, Al-Sultan AI, Ali A. Overweight and obesity and their relation to dietary habits and socio-demographic characteristics among male primary school children in Al-Hassa, Kingdom of Saudi Arabia. *European journal of nutrition*. 2008;47(6):310-8.
33. Boelsen-Robinson T, Gearon E, Peeters A. Incidence of childhood obesity in the United States. *The New England journal of medicine*. 2014;370(17):1659-60.
34. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *The New England journal of medicine*. 2014;370(5):403-11.
35. Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent; développement des adolescents [Internet]. OMS. 2016. Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/fr/.

36. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *The New England journal of medicine*. 2016;374(25):2430-40.
37. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
38. Wojcik M, Malek J, Janus D, Fijorek K. The association between metabolic complications and arterial hypertension in obese adolescents. *Neuro endocrinology letters*. 2015;36(6):583-8.
39. Dean HJ, Sellers EA. Children have type 2 diabetes too: an historical perspective. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2015:1-5.
40. Ali O, Cerjak D, Kent JW, Jr., James R, Blangero J, Zhang Y. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatric obesity*. 2014;9(3):e58-62.
41. Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2014;37(2):436-43.
42. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C, Sellers EA, Hadjiyannakis S, Laubscher TA, et al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes care*. 2010;33(4):786-91.
43. Castillo F, Francis L, Wylie-Rosett J, Isasi CR. Depressive symptoms are associated with excess weight and unhealthier lifestyle behaviors in urban adolescents. *Childhood obesity (Print)*. 2014;10(5):400-7.
44. Tevie J, Shaya FT. Association between mental health and comorbid obesity and hypertension among children and adolescents in the US. *European child & adolescent psychiatry*. 2015;24(5):497-502.
45. Elizondo-Montemayor L, Hernandez-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gomez-Carmona M. Gynecologic and obstetric consequences of obesity in adolescent girls. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2017;30(2):156-68.
46. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes care*. 2006;29(11):2427-32.
47. Manios Y, Moschonis G, Kourlaba G, Bouloubasi Z, Grammatikaki E, Spyridaki A, et al. Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the children study. *Diabetic medicine*. 2008;25(1):65-72.
48. Maximova K, Kuhle S, Davidson Z, Fung C, Veugelers PJ. Cardiovascular risk-factor profiles of normal and overweight children and adolescents: insights from the Canadian Health Measures Survey. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(8):976-82.
49. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. *Clinical cornerstone*. 2008;9(1):23-9; discussion 30-1.
50. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu KY, Hu X, et al. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell metabolism*. 2012;16(6):723-37.
51. Pories WJ, Dohm GL. Diabetes: have we got it all wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. *Diabetes care*. 2012;35(12):2438-42.
52. Corkey BE. Diabetes: have we got it all wrong? Insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? *Diabetes care*. 2012;35(12):2432-7.

53. Yang J, Kang J, Guan Y. The mechanisms linking adiposopathy to type 2 diabetes. *Frontiers of medicine*. 2013;7(4):433-44.
54. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascular pharmacology*. 2012;57(2-4):91-7.
55. Bray GA, Clearfield MB, Fintel DJ, Nelinson DS. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk. *Clinical cornerstone*. 2009;9(4):30-40; discussion 1-2.
56. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *The American journal of medicine*. 2006;119(5 Suppl 1):S10-6.
57. DeBoer MD, Gurka MJ, Morrison JA, Woo JG. Inter-relationships between the severity of metabolic syndrome, insulin and adiponectin and their relationship to future type 2 diabetes and cardiovascular disease. *International journal of obesity (2005)*. 2016.
58. Corkey BE. Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes*. 2012;61(1):4-13.
59. Borai A, Livingstone C, Ferns GA. The biochemical assessment of insulin resistance. *Annals of clinical biochemistry*. 2007;44(Pt 4):324-42.
60. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World journal of diabetes*. 2010;1(2):36-47.
61. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(1):160-4.
62. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
63. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002;106(1):143-60.
64. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care*. 1998;21(12):2191-2.
65. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(5 Suppl):S41-56.
66. Elmaogullari S, Tepe D, Ucakturk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(3):228-34.
67. Finn P. Dyslipidemia in Overweight and Obese School-Aged Children. *NASN school nurse (Print)*. 2015;30(5):255-7.
68. CDC. Prevalence of abnormal lipid levels among youths --- United States, 1999-2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2010;59(2):29-33.
69. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurua M, Maciel PM, Reaven GM. Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. *The American journal of medicine*. 2014;127(2):152-7.
70. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Jr., Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2008;63(4):427-32.
71. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes care*. 2012;35(1):158-62.

72. Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, Romaggioli S, Di Miscio R, Lombardo CV, et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014;24(7):737-43.
73. Murguia-Romero M, Jimenez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jimenez-Morales M, Pina E, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *Journal of lipid research*. 2013;54(10):2795-9.
74. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40.
75. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S31-6.
76. Kalantari S. Childhood cardiovascular risk factors, a predictor of late adolescent overweight. *Advanced biomedical research*. 2016;5:56.
77. Savva SC, Kourides Y, Epiphaniou-Savva M, Tornaritis M, Kafatos A. Short-term predictors of overweight in early adolescence. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;28(3):451-8.
78. Tershakovec AM, Jawad AF, Stouffer NO, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent hypercholesterolemia is associated with the development of obesity among girls: the Bogalusa Heart Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(4):730-5.
79. Fosbol MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clinical physiology and functional imaging*. 2015;35(2):81-97.
80. Boeke CE, Oken E, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Gillman MW. Correlations among adiposity measures in school-aged children. *BMC Pediatr*. 2013;13:99.
81. Baur LA, Hazelton B, Shrewsbury VA. Assessment and management of obesity in childhood and adolescence. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(11):635-45.
82. Reilly JJ. Assessment of obesity in children and adolescents: synthesis of recent systematic reviews and clinical guidelines. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2010;23(3):205-11.
83. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol*. 2014;43(3):655-65.
84. O'Neill D. Measuring obesity in the absence of a gold standard. *Economics and human biology*. 2015;17:116-28.
85. Katzmarzyk PT. Anthropometric Indicators in Relation to the Gold Standards. In: Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of obesity — Epidemiology, etiology, and physiopathology*. Third ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2014. p. 37-46.
86. Duncan JS, Duncan EK, Schofield G. Accuracy of body mass index (BMI) thresholds for predicting excess body fat in girls from five ethnicities. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(3):404-11.
87. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002(246):1-190.

88. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
89. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
90. Medehouenou TC, Ayotte P, St-Jean A, Meziou S, Roy C, Muckle G, et al. Overweight and Obesity Prevalence Among School-Aged Nunavik Inuit Children According to Three Body Mass Index Classification Systems. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2015;57(1):31-6.
91. Bruniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt E. Child and adolescent obesity : Causes and Consequences, Prevention and Management 2006. 436 p.
92. Gatti C, Suhas E, Cote S, Anassour Laouan-Sidi E, Dewailly E, Lucas M. Obesity and metabolic parameters in adolescents: a school-based intervention program in French Polynesia. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2015;56(2):174-80.
93. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(2):289-98.
94. Dunn WB, Goodacre R, Neyses L, Mamas M. Integration of metabolomics in heart disease and diabetes research: current achievements and future outlook. *Bioanalysis*. 2011;3(19):2205-22.
95. Griffin JL, Nicholls AW. Metabolomics as a functional genomic tool for understanding lipid dysfunction in diabetes, obesity and related disorders. *Pharmacogenomics*. 2006;7(7):1095-107.
96. Scalbert A, Brennan L, Fiehn O, Hankemeier T, Kristal BS, van Ommen B, et al. Mass-spectrometry-based metabolomics: limitations and recommendations for future progress with particular focus on nutrition research. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*. 2009;5(4):435-58.
97. Fiehn O, Kopka J, Dormann P, Altmann T, Trethewey RN, Willmitzer L. Metabolite profiling for plant functional genomics. *Nature biotechnology*. 2000;18(11):1157-61.
98. Hartwell LH, Hopfield JJ, Leibler S, Murray AW. From molecular to modular cell biology. *Nature*. 1999;402(6761 Suppl):C47-52.
99. Stelling J, Klamt S, Bettenbrock K, Schuster S, Gilles ED. Metabolic network structure determines key aspects of functionality and regulation. *Nature*. 2002;420(6912):190-3.
100. Hollywood K, Brison DR, Goodacre R. Metabolomics: current technologies and future trends. *Proteomics*. 2006;6(17):4716-23.
101. Mao H, Toufexis D, Wang X, Lacreuse A, Wu S. Changes of metabolite profile in kainic acid induced hippocampal injury in rats measured by HRMAS NMR. *Experimental brain research*. 2007;183(4):477-85.
102. Du F, Virtue A, Wang H, Yang XF. Metabolomic analyses for atherosclerosis, diabetes, and obesity. *Biomarker research*. 2013;1(1):17.
103. Kelly RS, Vander Heiden MG, Giovannucci E, Mucci LA. Metabolomic Biomarkers of Prostate Cancer: Prediction, Diagnosis, Progression, Prognosis, and Recurrence. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for*

Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2016;25(6):1-20.

104. Shang X, Zhong X, Tian X. Metabolomics of papillary thyroid carcinoma tissues: potential biomarkers for diagnosis and promising targets for therapy. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;37(8):11163-75.

105. Beger RD. A review of applications of metabolomics in cancer. *Metabolites*. 2013;3(3):552-74.

106. Shao X, Gao D, Wang Y, Jin F, Wu Q, Liu H. Application of metabolomics to investigate the antitumor mechanism of flavopiridol in MCF-7 breast cancer cells. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2016;1025:40-7.

107. Aboel Dahab A, El-Hag D, Moutamed GM, Aboel Dahab S, Abuknesha R, Smith NW. Pharmacokinetic variations in cancer patients with liver dysfunction: applications and challenges of pharmacometabolomics. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2016;78(3):465-89.

108. Ritchie MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nature reviews Genetics*. 2015;16(2):85-97.

109. Schafer N, Yu Z, Wagener A, Millrose MK, Reissmann M, Bortfeldt R, et al. Changes in metabolite profiles caused by genetically determined obesity in mice. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*. 2014;10(3):461-72.

110. Dunn WB, Bailey NJ, Johnson HE. Measuring the metabolome: current analytical technologies. *Analyst*. 2005;130(5):606-25.

111. Ferrara M, Sébédio J-L, Pujos-Guillot E. La métabolomique : de nouvelles perspectives en nutrition humaine. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2012;47(2):93-100.

112. Barderas MG, Laborde CM, Posada M, de la Cuesta F, Zubiri I, Vivanco F, et al. Metabolomic profiling for identification of novel potential biomarkers in cardiovascular diseases. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2011;2011:790132.

113. Sebedio JL, Pujos-Guillot E, Ferrara M. Metabolomics in evaluation of glucose disorders. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2009;12(4):412-8.

114. Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. Modern analytical techniques in metabolomics analysis. *The Analyst*. 2012;137(2):293-300.

115. Roy C, Tremblay PY, Bienvenu JF, Ayotte P. Quantitative analysis of amino acids and acylcarnitines combined with untargeted metabolomics using ultra-high performance liquid chromatography and quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016;1027:40-9.

116. Zhang AH, Sun H, Han Y, Yan GL, Yuan Y, Song GC, et al. Ultrapformance liquid chromatography-mass spectrometry based comprehensive metabolomics combined with pattern recognition and network analysis methods for characterization of metabolites and metabolic pathways from biological data sets. *Analytical chemistry*. 2013;85(15):7606-12.

117. Boukhedimi Y. Développement d'une méthode de profilage métabolomique semi-ciblée des métabolites endogènes chez *c. Elegans* par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de mass University of Montreal.; 2014.

118. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes:

an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* (London, England). 2009;373(9682):2215-21.

119. Stancakova A, Civelek M, Saleem NK, Soininen P, Kangas AJ, Cederberg H, et al. Hyperglycemia and a common variant of GCKR are associated with the levels of eight amino acids in 9,369 Finnish men. *Diabetes*. 2012;61(7):1895-902.

120. Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, Anderson A, Bergman RN, Wagenknecht LE, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(3):E463-8.

121. Cheng S, Rhee EP, Larson MG, Lewis GD, McCabe EL, Shen D, et al. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans. *Circulation*. 2012;125(18):2222-31.

122. Boulet MM, Chevrier G, Grenier-Larouche T, Pelletier M, Nadeau M, Scarpa J, et al. Alterations of plasma metabolite profiles related to adipose tissue distribution and cardiometabolic risk. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2015;309(8):E736-46.

123. Shah SH, Sun JL, Stevens RD, Bain JR, Muehlbauer MJ, Pieper KS, et al. Baseline metabolomic profiles predict cardiovascular events in patients at risk for coronary artery disease. *American heart journal*. 2012;163(5):844-50.e1.

124. Chen YX, Zhang XJ, Huang J, Zhou SJ, Liu F, Jiang LL, et al. UHPLC/Q-TOFMS-based plasma metabolomics of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2016;121:141-50.

125. Xu H, Zheng X, Jia W, Yin S. Chromatography/Mass Spectrometry-Based Biomarkers in the Field of Obstructive Sleep Apnea. *Medicine*. 2015;94(40):e1541.

126. Lin Y, Ma C, Liu C, Wang Z, Yang J, Liu X, et al. NMR-based fecal metabolomics fingerprinting as predictors of earlier diagnosis in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(20):29454-64.

127. Irizarry KA, Bain J, Butler MG, Ilkayeva O, Muehlbauer M, Haqq AM, et al. Metabolic profiling in Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity: sex differences and the role of growth hormone. *Clinical endocrinology*. 2015;83(6):797-805.

128. Felig P, Marliss E, Cahill GF, Jr. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *N Engl J Med*. 1969;281(15):811-6.

129. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell metabolism*. 2008;7(1):45-56.

130. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell metabolism*. 2012;15(5):606-14.

131. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *The Journal of nutrition*. 2005;135(6 Suppl):1539s-46s.

132. Xie B, Waters MJ, Schirra HJ. Investigating potential mechanisms of obesity by metabolomics. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2012;2012:805683.

133. Huffman KM, Shah SH, Stevens RD, Bain JR, Muehlbauer M, Slentz CA, et al. Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese, inactive men and women. *Diabetes care*. 2009;32(9):1678-83.

134. Schooneman MG, Vaz FM, Houten SM, Soeters MR. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes*. 2013;62(1):1-8.

135. Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, Mohny RP, Mehta N, Voruganti VS, et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(2):256-67.
136. Frohnert BI, Rewers MJ. Metabolomics in childhood diabetes. *Pediatric diabetes*. 2016;17(1):3-14.
137. Pagani S, Meazza C, Gertosio C, Bozzola E, Bozzola M. Growth hormone receptor gene expression in puberty. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2015;47(8):581-4.
138. Herting MM, Gautam P, Spielberg JM, Kan E, Dahl RE, Sowell ER. The role of testosterone and estradiol in brain volume changes across adolescence: a longitudinal structural MRI study. *Human brain mapping*. 2014;35(11):5633-45.
139. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatric research*. 2006;60(6):759-63.
140. Moran A, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(10):4817-20.
141. Caprio S. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1999;88(433):84-7.
142. Arslanian SA, Kalhan SC. Protein turnover during puberty in normal children. *The American journal of physiology*. 1996;270(1 Pt 1):E79-84.
143. É. Counil PB, M. Château-Degat, et al. . La transition alimentaire et sanitaire en Polynésie Française—Faits saillants des résultats de l'étude menée en 2007 à Papeete et dans les îles Australes. . Université Laval, Institut Louis Malardé; 2009.
144. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*. 2009;92(2):626-34.
145. Cousminer DL, Widen E, Palmert MR. The genetics of pubertal timing in the general population: recent advances and evidence for sex-specificity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2016;23(1):57-65.
146. Wurtz P, Wang Q, Kangas AJ, Richmond RC, Skarp J, Tiainen M, et al. Metabolic signatures of adiposity in young adults: Mendelian randomization analysis and effects of weight change. *PLoS medicine*. 2014;11(12):e1001765.
147. Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, Mohny RP, Mehta N, Voruganti VS, et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(2):256-67.
148. Mauras N, Bishop K, Welch S. Growth hormone action in puberty: effects by gender. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2007;17(6):463-71.
149. Zachmann M, Cleveland WW, Sandberg DH, Nyhan WL. Concentrations of amino acids in plasma and muscle. Relationship to androgen metabolism during growth and development in the male. *American journal of diseases of children (1960)*. 1966;112(4):283-9.
150. Newbern D, Gumus Balikcioglu P, Balikcioglu M, Bain J, Muehlbauer M, Stevens R, et al. Sex differences in biomarkers associated with insulin resistance in obese adolescents: metabolomic profiling and principal components analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(12):4730-9.

151. Zheng H, Yde CC, Arnberg K, Molgaard C, Michaelsen KF, Larnkjaer A, et al. NMR-based metabolomic profiling of overweight adolescents: an elucidation of the effects of inter-/intraindividual differences, gender, and pubertal development. *BioMed research international*. 2014;2014:537157.
152. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1989;66(1):498-503.
153. Coleman L, Coleman J. The measurement of puberty: a review. *Journal of adolescence*. 2002;25(5):535-50.
154. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):291-303.
155. Maimoun L, Coste O, Galtier F, Mura T, Mariano-Goulart D, Paris F, et al. Bone mineral density acquisition in peripubertal female rhythmic gymnasts is directly associated with plasma IGF1/IGF-binding protein 3 ratio. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;163(1):157-64.
156. Allam-Ndoul B, Guénard F, Garneau V, Cormier H, Barbier O, Pérusse L, et al. Association between Metabolite Profiles, Metabolic Syndrome and Obesity Status. *Nutrients*. 2016;8(6):pii: E324.
157. Valera B, Dewailly E, Poirier P, Counil E, Suhas E. Influence of mercury exposure on blood pressure, resting heart rate and heart rate variability in French Polynesians: a cross-sectional study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:99.
158. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014;22(12):2570-8.
159. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(2):277-82.

ANNEXES

ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



LA TRANSITION ALIMENTAIRE ET SANITAIRE EN POLYNÉSIE
FRANÇAISE

FICHE D'INFORMATION

(concernant les personnes âgées de 12-17 ans)

Organisme coordonnateur : Institut Louis Malardé

Nom du coordonnateur : Drs Eric Dewnilly, Édouard Suhas, René Chansin, Rémy Teyssou

Organismes partenaires: Direction de la Santé, CHT, CNRS/Université de Grenoble, Université Laval, Université Mc Master, Université de Montréal, Association des Diabétiques de Polynésie Française, ISPF

Comme vous le savez peut-être, l'Institut Louis Malardé entreprend une enquête sanitaire et alimentaire en Polynésie Française. L'objectif principal de cette étude est de décrire dans la population générale polynésienne, les facteurs de risques prévenables de maladies cardio-vasculaires (incluant le diabète) et en particulier, ceux reliés à l'alimentation. Ainsi, nous allons comparer les habitudes de vie et l'état de santé de quatre communautés, soit celle de Papeete et celles de Raivavae, Rapa et Tubai aux Australes. 320 participants seront invités à participer à l'enquête qui se déroulera en août et septembre 2007.

Les résultats de l'enquête nous permettront de mettre objectivement en évidence l'importance des changements de mode de vie (alimentaire, sédentarité, etc), d'en décrire les variations (age, sexe) et d'en observer les effets sur les facteurs de risque de maladies cardio vasculaires (cholestérol, tension artérielle, diabète etc.). Cela permettra d'émettre des recommandations appropriées, et contribuer à l'amélioration des habitudes de vie et de la nutrition en Polynésie Française.

Ce que votre enfant devra faire à titre de participant à l'enquête

Il répondra, avec votre aide si nécessaire, à un questionnaire dans le cadre d'une entrevue en personne.

L'entrevue durera environ 45 minutes.

- Il devra répondre à des questions détaillées sur son mode de vie, sa santé et son régime alimentaire.

Pendant une séance clinique, une infirmière de l'équipe de recherche lui posera quelques questions sur sa santé et

Initiales du participant : _____

Initiales du témoin : _____



LA TRANSITION ALIMENTAIRE ET SANITAIRE EN POLYNÉSIE FRANÇAISE

- effectuera un prélèvement sanguin à jeun (45 ml, soit environ trois cuillerées à soupe);
- prendre un échantillon de son urine pour mesurer l'iode, le sodium etc ;
- le pèsera et mesurera sa taille ainsi que son tour de taille et tour de hanche;
- mesurera combien de muscle, de gras et eau dans son corps ;
- mesurera sa tension artérielle;
- mesurera la variabilité de son rythme cardiaque à l'aide d'un enregistreur holter ;
- prendra une image (ultrasons) d'un vaisseau sanguin (carotide) de son cou pour voir l'état de santé ;

La séance clinique est d'une durée de 30 à 45 minutes.

Analyses sanguines et examens cliniques

Dans le cadre de l'enquête, les analyses sanguines suivantes seront effectuées : le taux de lipides, de glucose, d'hormones, d'insuline et d'acides gras dans le sang, les paramètres cardiovasculaires, le dépistage d'insuffisance rénale et les marqueurs de maladies cardiaques ainsi que des métaux lourds. Ces analyses sanguines permettront aux chercheurs de déterminer si la concentration sanguine de votre enfant de lipides est normale, s'il souffre de diabète. Les prélèvements sanguins seront entreposés pendant 15 ans dans des congélateurs, où la température sera maintenue à -80 °C, de l'Institut Louis Malardé. Les éprouvettes et flacons seront marqués d'un code numérique seulement, sans que son nom n'y apparaisse. Ces prélèvements sanguins ne seront jamais utilisés par une société pharmaceutique ou une entreprise commerciale.

Il y a deux autres examens physiques en rapport avec la maladie cardiaque. L'un d'eux permet de mesurer la fluctuation de la fréquence cardiaque à l'aide d'un enregistrement Holter de deux heures. Il s'agit d'un petit enregistreur portable (boîte) fixé à la ceinture et relié à des électrodes collantes posées sur la poitrine. Le second test permet d'obtenir une image de l'artère du cou appelée carotide par échographie (ultra sons). Cette image permet de détecter l'athérosclérose, soit l'épaississement et le durcissement des artères par accumulation de graisses. Enfin, un examen de la glande thyroïde sera fait pour le dépistage du goitre (anomalie de la thyroïde).

Avantages

La participation à l'enquête de votre enfant permettra de mieux connaître les risques cardio vasculaires auxquels il peut-être confrontés et ce qu'il pourra faire pour les réduire. À titre de mesure préventive de la maladie cardiaque et du diabète, l'étude lui permettra de déterminer son état de santé actuel et de l'améliorer le cas échéant. Ainsi, si la tension artérielle de votre enfant ou le taux sanguin des lipides, du glucose ou d'insuline est anormal, nous vous en informerons. L'enquête offre également à votre enfant la possibilité de participer à une étude sanitaire

Initiales du participant : _____

Initiales du témoin : _____



LA TRANSITION ALIMENTAIRE ET SANITAIRE EN POLYNÉSIE FRANCAISE

polynésienne qui permettra d'évaluer l'état de santé de votre communauté.

Risques

En principe, l'étude ne comporte aucun risque pour votre enfant. Il se peut qu'il ait une petite ecchymose (bleu) à la suite du prélèvement sanguin.

Confidentialité

Tous les renseignements collectés dans le cadre de l'étude demeureront confidentiels. Ils seront utilisés à des fins statistiques seulement. Seul un code numérique figurera sur son questionnaire et ses prélèvements sanguins. Son nom ne sera pas indiqué. Il figurera exclusivement sur la fiche d'identification « mère » qui relie son nom aux codes numériques. Les fiches d'identification mères et la base de données de l'enquête seront conservées en lieu sûr à L'Institut Louis Malardé. De plus, seules les personnes autorisées auront accès à la base de données de l'enquête. À la fin de l'étude (décembre 2008), les fiches d'identification mères seront détruites. Son nom ne paraîtra dans aucune publication ou rapport.

Abandon de l'étude

La participation de votre enfant à l'enquête est inestimable, mais elle doit être volontaire. Il est libre d'abandonner l'étude n'importe quand sans que cela lui soit préjudiciable. Vous en lui pouvez aussi mettre un terme à sa participation même si vous y avez consenti au départ. Pour abandonner l'étude, veuillez communiquer avec Monsieur Edouard SUHAS au 416 420.

Coordonnées

N'importe quand durant l'enquête, vous pouvez communiquer avec Mme Myrta PIEHL, coordinatrice de l'enquête, pour obtenir plus de renseignements, formuler des observations sur l'enquête ou abandonner l'étude. Si vous avez des motifs de vous plaindre, n'hésitez pas à communiquer en appelant au 416 420.

Initiales du participant : _____

Initiales du témoin : _____

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE



LA TRANSITION ALIMENTAIRE ET SANITAIRE
EN POLYNÉSIE FRANÇAISE

Questionnaire 1 – 12-17 ans Socio-démographie & habitudes de vie

Numéro d'identification du participant	PF <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Initiales de l'enquêteur	<input type="text"/> <input type="text"/>
Date de l'entretien (à laquelle le questionnaire est rempli)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Jour Mois Année
Heure de début de l'entretien	<input type="text"/> h <input type="text"/> min
Un parent assiste à l'entretien	Oui 1 Non 2 (entourer)

A Informations socio-démographiques (à reporter du formulaire de recrutement)

Question	Réponse
A1 Sexe (entourer le numéro)	Garçon 1 Fille 2
A2 Âge (en années révolues)	<input type="text"/>
A3 Ville et île de naissance :	

B Habitudes de vie

Je vais te poser des questions sur ta consommation de tabac et d'alcool ainsi que sur ton activité physique. Rappelle-toi que **tes réponses sont strictement confidentielles** et ne seront en aucun cas communiquées à une autre personne, pas même tes parents, sauf si tu désires demander leur aide pour répondre. Commençons par le tabac.

Consommation de tabac

Question	Réponse
B1 Est-ce que tu fumes actuellement, même de temps en temps, des produits à base de tabac tels que tabac roulé, cigarettes, cigares ou pipes ?	Oui, tous les jours 1 Aller à B2
	Oui, de temps en temps 2 Aller à B3
	Non, mais dans le passé j'ai fumé 3 Aller à B7
	Non, je n'ai jamais fumé 4 Aller à B7
	Refuse 88 Aller à B7

1

Numéro d'identification du participant		PF <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Question		Réponse	
B2	<p>Quelle quantité de produits à base de tabac tels que tabac roulé (Bison), cigarettes, cigares ou pipes fumes-tu en moyenne par jour ?</p> <p><i>Ne se prononce pas 999</i></p>	<p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> nombre de cigarettes, cigares, pipes par jour</p> <p>Ou <input type="text"/> <input type="text"/> nombre de paquets de Bison par semaine</p> <p>Allez à B4</p>	
B3	<p>Quelle quantité de produits à base de tabac tels que tabac roulé (Bison), cigarettes, cigares ou pipes fumes-tu en moyenne par semaine ?</p> <p><i>Ne se prononce pas 999</i></p>	<p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> nombre de cigarettes, cigares, pipes par semaine</p>	
B4	<p>À quel âge as-tu fumé ta première cigarette entière ?</p> <p>(Si la personne ne se rappelle pas, lui demander depuis quand elle a commencé à fumer et en déduire l'âge)</p> <p><i>Ne se souvient pas ??</i></p>	<p><input type="text"/> <input type="text"/> ans</p>	
Consommation d'alcool : DONNER LA CARTE au participant			
Question		Réponse	
B5	<p>Durant l'<u>année passée</u>, à quelle fréquence as-tu bu au moins une boisson alcoolisée, comme de la bière, du vin, du pastis, du whisky, de la liqueur, du cidre ou du <i>plé haaman</i> ?</p>	<p>Quotidiennement ou presque</p> <p>3-6 jours par semaine</p> <p>1-2 jours par semaine</p> <p>1-3 jours par mois</p> <p>Moins d'1 fois par mois</p> <p>Jamais</p> <p>Refuse</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>88</p> <p>Allez à B6</p> <p>Allez à B6</p>
B6	<p>Quand tu bois de l'alcool, combien de bières ou verres d'alcool prends-tu en moyenne en une seule fois ?</p>	<p>1 bière, verre de vin ou de liqueur</p> <p>2 à 5 bières, verres de vin ou liqueur</p> <p>6 à 10 bières, verres de vin ou liqueur</p> <p>+ de 10 bières, verres de vin ou liqueur</p> <p>Refuse</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>88</p> <p>Allez à B6</p>
B7	<p>Durant l'<u>année passée</u>, combien de jours as-tu bu cinq bières ou verres d'alcool ou plus en une seule fois (même jour, même soir, même fête....) ?</p>	<p>Plus d'une fois par semaine</p> <p>Une fois par semaine</p> <p>2-3 fois par mois</p> <p>Une fois par mois</p> <p>Moins d'une fois par mois</p> <p>Jamais</p> <p>Refuse</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>88</p>

Numéro d'identification du participant	PF <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
--	--

Question		Réponse	
B8	As-tu déjà ressenti le besoin de diminuer ta consommation de boissons alcoolisées ?	Oui	1
		Non	2
		NSPP	3
B9	Ton entourage t'a-t-il déjà fait des remarques au sujet de ta consommation ?	Oui	1
		Non	2
		NSPP	3
B10	As-tu déjà eu l'impression que tu buvais trop ?	Oui	1
		Non	2
		NSPP	3
B11	As-tu déjà eu des besoins d'alcool dès le matin pour te sentir en forme?	Oui	1
		Non	2
		NSPP	3

Activité physique

Je vais maintenant te poser quelques questions sur ton activité physique au cours d'une semaine habituelle. Pour t'aider, pense par exemple aux activités que tu as pratiquées au cours de la semaine passée.

1. Se déplacer d'un endroit à l'autre

D'abord, je voudrais connaître ta façon habituelle de te déplacer d'un endroit à l'autre ; par exemple pour aller au collège ou au lycée, faire des courses, aller visiter des amis ou de la famille...

Question		Réponse	
BB1	Quelle est la façon habituelle de te déplacer ? (une seule réponse possible)	A pied	1 Aller à BB3
		A vélo	2 Aller à BB2
		Voiture/autobus	3 Aller à BB2
		Autre (lequel ?) ;	4 Aller à BB2
BB2	Est-ce que tu effectues aussi des trajets à pied ?	Oui	1
		Non	2 Aller à BB5
BB3	Habituellement, <u>combien de jours par semaine</u> fais-tu des trajets à pied ?	Nombre de jours	<input type="text"/>
BB4	Lors d'une journée habituelle, combien de temps consacres-tu à tes déplacements à pied ?	Durée par jour	<input type="text"/> hrs ; <input type="text"/> mins

Numéro d'identification du participant	PF <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
--	--

2. Activités sportives, de loisir, et au travail : DONNER LA CARTE au participant

Je vais maintenant te demander de penser à tes **activités sportives et de loisirs**, qu'il s'agisse d'activités sportive pratiquées au collège ou au lycée ou en dehors, d'activités liées à un travail rémunéré ou non, de tâches ménagères et de travail manuel, y compris ceux effectués chez toi, de cueillir ou récolter des aliments, de pêcher ou chasser. Je te demanderai de penser d'abord aux activités te demandant **beaucoup d'efforts physiques** (c'est-à-dire que tu respires fort, ton cœur bat vite, tu transpires beaucoup). Tu me diras si OUI ou NON tu as l'habitude de pratiquer de telles activités au cours de la semaine et si OUI, combien de jours par semaines et combien de temps à chaque fois tu les pratiques.

Question		Réponse
BB5	Intensité forte : - Est-ce que tu pratiques, au collège, au lycée ou en dehors, des activités sportives, manuelles ou autres te demandant beaucoup d'efforts physiques, telles que : un sport d'équipe (football, basketball, pirogue de course, ...), courir, bêcher, creuser ou ratisser dans ton jardin, pagayer ou ramer ?	Oui 1 Non 2 Aller à BB8
BB6	- Habituellement, <u>combien de jours par semaine ou par mois</u> pratiques-tu ces activités ?	Nombre de jours <input type="text"/> /semaine <input type="text"/> /mois
BB7	- Lors d'une <u>journée habituelle</u> durant laquelle tu pratiques ces activités, <u>combien de temps</u> y passes-tu ?	Durée par jour <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins
<p>Je vais maintenant te demander de penser aux activités qui te demandent plutôt des efforts moyens à modérés (l'activité cause une petite augmentation de ta respiration, de ton rythme cardiaque et/ou de ta transpiration).</p>		
BB8	Intensité modérée : - Est-ce que tu pratiques, au collège, au lycée ou en dehors, des activités te demandant des efforts physiques moyens à modérés, comme une marche rapide ou soulever une charge légère ?	Oui 1 Non 2 Aller à BC
BB9	- Habituellement, <u>combien de jours par semaine</u> pratiques-tu ces activités ?	Nombre de jours <input type="text"/>
BB10	- Lors d'une <u>journée habituelle</u> durant laquelle tu pratiques ces activités, <u>combien de temps</u> y passes-tu ?	Durée par jour <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins

ANNEXE 3 : VALEURS SEUILS DE L'IOTF POUR LA CLASSIFICATION DES ENFANTS ET DES ADOLESCENTS (88)

Table 4 International cut off points for body mass index for overweight and obesity by sex between 2 and 18 years, defined to pass through body mass index of 25 and 30 kg/m² at age 18, obtained by averaging data from Brazil, Great Britain, Hong Kong, Netherlands, Singapore, and United States

Age (years)	Body mass index 25 kg/m ²		Body mass index 30 kg/m ²	
	Males	Females	Males	Females
2	18.41	18.02	20.09	19.81
2.5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.09	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30